

determinar antes del alta los factores de riesgo para cada niño a partir de protocolos establecidos (v. [tabla 123.2](#)).

Se recomienda también lo siguiente: 1) en todo neonato con ictericia objetivable en las primeras 24 horas hay que determinar el valor de bilirrubina total y directa, y si está elevado hay que estudiar la posibilidad de un trastorno hemolítico, y 2) en todos los neonatos que fueron dados de alta antes de las 48 horas posparto se debe llevar a cabo un seguimiento a los 2-3 días del alta. El seguimiento precoz es especialmente importante en los neonatos de menos de 38 semanas de gestación. El momento de realizar el seguimiento depende de la edad al alta y de la presencia de factores de riesgo. En algunos casos es necesario el seguimiento a las 24 horas. Es esencial el seguimiento después del alta para detectar precozmente problemas relacionados con la hiperbilirrubinemia y la progresión de la enfermedad. La comunicación con los progenitores con respecto a sus preocupaciones sobre el color de la piel del niño y las actividades conductuales debe hacerse con rapidez y con frecuencia, y debería incluirse una educación sobre el riesgo potencial y la neurotoxicidad. Durante el periodo neonatal es fundamental promover la lactancia, la educación, el apoyo y los servicios de seguimiento. Se debe aconsejar a las madres que den de mamar a los niños cada 2-3 horas y eviten complementar con agua o agua glucosada, para garantizar una hidratación y un aporte calórico correctos.

TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRUBINEMIA

Con independencia de la etiología, el tratamiento está encaminado a prevenir la neurotoxicidad relacionada con la bilirrubina indirecta sin ocasionar daños indebidos. La fototerapia o, si esta fracasara, la exanguinotransfusión siguen siendo las modalidades terapéuticas fundamentales para mantener la bilirrubina total máxima por debajo de los valores patológicos ([tabla 123.6](#) y [figs. 123.13 y 123.14](#)). Se debe sopesar el riesgo de lesión del sistema nervioso central con el posible riesgo del tratamiento. No existe un acuerdo unánime sobre el valor exacto de bilirrubina para iniciar la fototerapia. Como los efectos de la fototerapia tardan 6-12 horas en aparecer, se debe iniciar su aplicación antes de que las cifras alcancen el valor que recomienda el uso de la exanguinotransfusión. Cuando se identifican, deben tratarse las causas médicas de los valores altos de bilirrubina y los factores fisiológicos que contribuyen a la susceptibilidad neuronal, con antibióticos en caso de septicemia y corrección de la acidosis ([tabla 123.7](#)).

Fototerapia

La exposición a una alta intensidad de luz del espectro visible disminuye la ictericia clínica y la hiperbilirrubinemia indirecta. La bilirrubina absorbe el máximo de luz en el rango del azul (420-470 nm). También se pueden reducir los valores de bilirrubina con luces blancas de amplio espectro, luces azules, luces azules especiales de espectro estrecho (súper). La bilirrubina de la piel absorbe la energía lumínica ocasionando varias reacciones fotoquímicas. Uno de los productos principales de la fototerapia es un resultado de la reacción reversible de fotoisomerización que convierte la bilirrubina nativa 4Z, 15Z no conjugada y tóxica en el isómero de configuración no conjugado bilirrubina 4Z, 15E que se excreta por la bilis sin necesidad de conjugación. El otro producto importante de la fototerapia es la lumirrubina, un isómero estructural irreversible convertido a partir de la bilirrubina natural que puede excretarse por el riñón sin conjugar.

Tabla 123.6

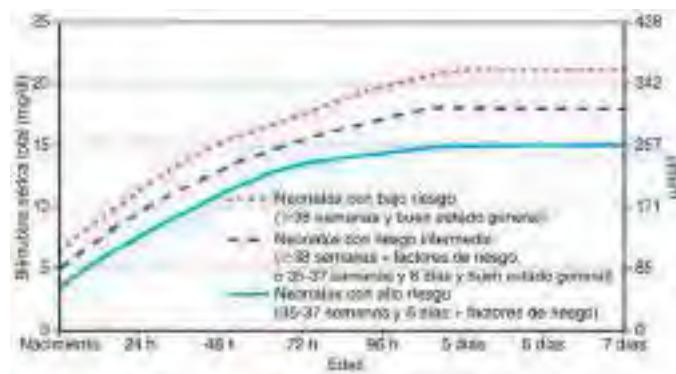
Concentraciones séricas máximas sugeridas de la bilirrubina indirecta (mg/dl) en lactantes prematuros

PESO AL NACER (g)	SIN COMPLICACIONES*	CON COMPLICACIONES*
<1.000	12-13	10-12
1.000-1.250	12-14	10-12
1.251-1.499	14-16	12-14
1.500-1.999	16-20	15-17
2.000-2.500	20-22	18-20

*Las complicaciones consisten en asfixia perinatal, acidosis, hipoxia, hipotermia, hipalbuminemia, meningitis, hemorragia intraventricular, hemólisis, hipoglucemias o signos de encefalopatía bilirrubínica. La fototerapia suele comenzarse cuando se alcanza el 50-70% del nivel máximo de bilirrubina indirecta. Si el valor sobrepasa este nivel, si la fototerapia no consigue reducir el nivel máximo de bilirrubina o si hay signos de encefalopatía bilirrubínica, está indicada la exanguinotransfusión.

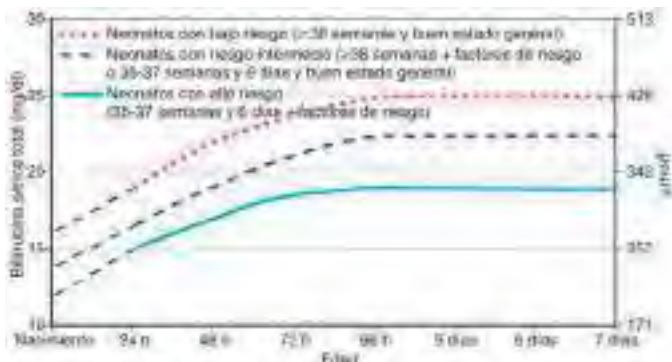
El efecto terapéutico de la fototerapia depende de la energía lumínica emitida en el intervalo eficaz de longitudes de onda, de la distancia entre la lámpara y el niño y de la superficie cutánea expuesta, así como del ritmo de la hemólisis y del metabolismo in vivo y de la excreción de la bilirrubina. Las unidades de fototerapia disponibles comercialmente difieren bastante en el espectro y la intensidad de la luz emitida; por tanto, la potencia en vatios solo se puede medir con exactitud sobre la superficie cutánea. La piel oscura no altera la eficacia de la fototerapia. La fototerapia intensiva máxima se debe emplear cuando las cifras de bilirrubina indirecta se aproximen a las indicadas en la [figura 123.13](#) y en la [tabla 123.7](#). Este tratamiento consiste en colocar tubos fluorescentes de «azul especial», situando las lámparas a 15-20 cm del niño, y una manta de fibra óptica de fototerapia bajo su espalda para aumentar la superficie expuesta.

El empleo de la fototerapia ha disminuido la necesidad de exanguinotransfusiones en los neonatos a término y prematuros con ictericia hemolítica y no hemolítica. Si existen indicaciones para la exanguinotransfusión no debe ser sustituida por la fototerapia; no obstante, la fototerapia puede reducir la necesidad de repetir la exanguinotransfusión en los niños con hemólisis. La fototerapia convencional se aplica de forma continua y se debe cambiar con frecuencia la postura del niño para conseguir la máxima exposición cutánea. Se debe interrumpir en cuanto la concentración de bilirrubina indirecta haya descendido hasta cifras consideradas no peligrosas en función de la edad y el estado del



- **Línea intermedia (negra):** No roce la bilirrubina directa o ésteres.
- **Factores de riesgo:** enfermedad hemolítica idioms, déficit de G6PD, asfixia, sangrado importante, insuficiencia renal, sepsis, acidosis o alcalosis >3 g/dl si se mitiga.
- Para los niños sanos de 35-37 semanas y 8 días, se pueden ajustar estos valores de BST para iniciar oleriormente en la Línea de riesgo intermedio. Se una opcióniliar con valores de BST inferiores para minimizar la tasa de ictericia y con valores superiores para los que se presentan a los 37-39 semanas y 8 días.
- Se puede minimizar la fototerapia convencional en el hospital en casa con valores de BST 2-3 mg/dl (25/30 mmol/l) por riesgo clínico establecido, pero la fototerapia no debe interrumpirse en casa si el niño presenta factores de riesgo.

Fig. 123.13 Normas para la fototerapia en recién nacidos hospitalizados de 35 semanas de gestación o más. Nota: estas recomendaciones se basan en datos limitados y los valores mostrados son aproximaciones. Estas recomendaciones hacen referencia al uso de fototerapia intensiva que debería emplearse cuando la bilirrubina sérica total (BST) superara la línea indicada para cada categoría. Los niños se consideran de «alto riesgo» debido a los posibles efectos negativos de las enfermedades por unión de la albúmina a la bilirrubina, la barrera hematoencefálica y la susceptibilidad de las células cerebrales a la lesión por bilirrubina. El término «fototerapia intensiva» implica la radiación en el espectro del azul-verde (longitudes de onda alrededor de 430-490 nm) de al menos 30 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ (medida en la piel del niño directamente por debajo del centro de la unidad de fototerapia) y administrada a la máxima extensión posible de piel del neonato. La radiación medida por debajo del centro de la fuente lumínica es mucho mayor que la medida en la periferia. Las mediciones deben realizarse con un radiómetro especificado por el fabricante del sistema de fototerapia. Si los valores de BST se acercan o superan la línea de exanguinotransfusión (v. [fig. 123.14](#)), los laterales de la incubadora, cuna o calentador deben revestirse con papel de aluminio o material blanco para aumentar la superficie expuesta del niño y la eficacia de la fototerapia. La presencia de hemólisis viene sugerida si el valor de BST no disminuye o sigue aumentando en un neonato que recibe fototerapia intensiva. Los niños con fototerapia y con un valor de bilirrubina conjugada o directa alta (ictericia colestásica) pueden desarrollar un síndrome del bebé bronceado. G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. (De American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, *Pediatrics* 114:297-316, 2004.)



- Los niveles de exanguinotransfusión para los primeros 24 horas indican hipertermia, ya que pueden producirse numerosas circunstancias clínicas y muchas inspecciones a la fototerapia.
- Se recomienda la exanguinotransfusión inmediata si el recién nacido muestra signos de encefalopatía bilirrubínica aguda (hipertensión, rigidez, retrocolpos, opistotonos). Nivel dentro del rango alto (o el nivel de BST es ≥5 mg/dl (86 μmol/l) por encima de estos valores).
- Factores de riesgo = enfermedad hemolítica inmunitaria, déficit de G6PD, infarto, sangrado importante, inestabilidad térmica, sepsis, septicemia.
- Medición de la albúmina sérica y cálculo de la relación B/A (v. pie de figura).
- Usar la bilirrubina total. No realizar la bilirrubina directa o conjugada.
- Si el recién nacido tiene 35 y tiene 35-37 semanas y 6 días (riesgo intermedio) se recomienda individualizar los niveles de BST en función de la edad gestacional real.

Fig. 123.14 Normas para la exanguinotransfusión en recién nacidos hospitalizados de 35 semanas de gestación o más. Nota: los valores sugeridos representan un consenso de la mayoría del comité, pero se basan en datos limitados y son aproximaciones. Durante la hospitalización por el parto se recomienda la exanguinotransfusión si la bilirrubina sérica total (BST) aumenta a esos valores a pesar de la fototerapia intensiva. Para los niños que vuelven a ingresar, si el valor de BST supera el de exanguinotransfusión, hay que repetir la medición de bilirrubina cada 2-3 horas y considerar la exanguinotransfusión si los valores siguen por encima de los indicados tras una fototerapia intensiva durante 6 horas. Se pueden usar las relaciones bilirrubina/albúmina (B/A) junto con el nivel de BST, pero no sustituirlas por este, como factor adicional para determinar la necesidad de exanguinotransfusión. G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. (De American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, Pediatrics 114:297-316, 2004.)

niño. Se deben controlar la bilirrubina sérica y el hematocrito cada 4-8 horas en los niños con enfermedad hemolítica o en los que tienen concentraciones de bilirrubina próximas a los valores considerados tóxicos para cada caso. En otros pacientes, sobre todo en los neonatos de más edad, se pueden realizar dichos controles con menos frecuencia. Esta vigilancia debe continuarse como mínimo 24 horas tras la interrupción de la fototerapia en los pacientes con enfermedad hemolítica, ya que a veces se producen aumentos imprevistos de la bilirrubina sérica que requieren un tratamiento adicional. No se puede utilizar el color de la piel como parámetro para valorar la eficacia de la fototerapia; puede parecer que la piel de los niños expuestos a la luz no presenta casi ictericia, aun cuando existe todavía una notable hiperbilirrubinemia. Aunque no es necesario para todos los niños afectados, puede ser beneficioso añadir suplementos de líquidos intravenosos a las tomas orales en los pacientes deshidratados o en aquellos con cifras altas de bilirrubina, próximas a las que señalan la necesidad de exanguinotransfusión.

Las complicaciones de la fototerapia consisten en deposiciones blandas, erupciones maculares eritematosas, exantema purpúrico asociado a porfirinemia transitoria, hipertermia y deshidratación (por aumento de las pérdidas insensibles, diarrea), enfriamiento por exposición y un cuadro benigno denominado «síndrome del niño bronceado», que aparece en presencia de hiperbilirrubinemia directa). La fototerapia está contraindicada en presencia de porfiria. Antes de iniciarla hay que cerrar y tapar adecuadamente los ojos del niño para evitar la exposición a la luz y el daño corneal. Conviene controlar la temperatura corporal y proteger al niño contra una posible rotura de la lámpara. La radiación debe medirse directamente. En el niño con enfermedad hemolítica hay que vigilar la posible aparición de anemia, que podría obligar a transfusiones de sangre. *La anemia puede desarrollarse a pesar del descenso de las cifras de bilirrubina.* La experiencia clínica sugiere que los efectos biológicos adversos a largo plazo de la fototerapia están ausentes, son mínimos o pasan inadvertidos.

El término **síndrome del niño bronceado** hace alusión a la coloración marrón grisácea oscura que a veces presenta la piel de los niños sometidos a

Tabla 123.7

Ejemplo de una vía clínica para el tratamiento del recién nacido reingresado para fototerapia o exanguinotransfusión

TRATAMIENTO

La fototerapia intensiva y/o la exanguinotransfusión debe usarse tal y como se indica en las [figuras 123.13 y 123.14](#)

PRUEBAS DE LABORATORIO

Valores de bilirrubina total y directa

Grupo sanguíneo (ABO, Rh)

Prueba de anticuerpos directa (Coombs)

Albúmina sérica

Hemograma completo con fórmula y frotis para analizar la morfología eritrocitaria

Recuento reticulocitario

ETCO_c, si es posible

G6PD si la raza o el origen geográfico lo sugieren o la respuesta a la fototerapia es débil

Orina para detectar sustancias reductoras

Si la anamnesis y/o la presentación sugieren sepsis, realizar hemocultivo, urinocultivo y análisis del líquido cefalorraquídeo para proteínas, glucosa, recuento celular y cultivo

INTERVENCIONES

Si la BST es ≥25 mg/dl (428 μmol/l) o ≥20 mg/dl (342 μmol/l) en un neonato enfermo o menor de 38 semanas de gestación, debe determinarse el grupo sanguíneo y solicitarse pruebas cruzadas, reservando sangre en caso de que sea necesario realizar una exanguinotransfusión

En neonatos con enfermedad hemolítica isoimmunitaria y un valor de BST que aumenta a pesar de fototerapia intensa o dentro del intervalo de 2-3 mg/dl (34-51 μmol/l) del valor de exanguinotransfusión (v. [fig. 123.14](#)), debe administrarse 0,5-1 g/kg de inmunoglobulina intravenosa durante 2 h y repetir en 12 h en caso necesario

Si la pérdida de peso del neonato desde el nacimiento es >12% o hay pruebas clínicas o bioquímicas de deshidratación, deben recomendarse fórmulas o leche materna extraída y almacenada.

Si existe dificultad para la ingesta oral deben administrarse líquidos intravenosos

PARA LACTANTES QUE RECIBEN FOTOTERAPIA INTENSIVA

Lactancia materna o biberón (fórmulas o leche materna almacenada) cada 2-3 h

Si la BST ≥25 mg/dl (428 μmol/l), repetir la medición a las 2-3 h

Si la BST es de 20-25 mg/dl (342-428 μmol/l), repetir a las 3-4 h.

Si es <20 mg/dl (342 μmol/l), repetir a las 4-6 h. Si la BST sigue disminuyendo, repetir a las 8-12 h

Si la BST no desciende o se acerca cada vez más al valor de exanguinotransfusión o la relación BST/albúmina supera los valores de la [fig. 123.14](#), hay que considerar la exanguinotransfusión (v. [fig. 123.14](#) para las recomendaciones de exanguinotransfusión)

Cuando la BST es <13-14 mg/dl (239 μmol/l), interrumpir la fototerapia

Según la causa de la hiperbilirrubinemia, es una opción medir la BST a las 24 h del alta para descartar un posible efecto rebote

BST, bilirrubina sérica total; ETCO_c, concentración de monóxido de carbono teleesppiratoria; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

De American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation, Pediatrics 114:297-316, 2004.

fototerapia. Casi todos los niños que lo presentan habían tenido un aumento significativo de la bilirrubina directa y a veces otras manifestaciones de hepatopatía obstructiva. La discoloración puede obedecer a una modificación fotoinducida de porfirinas que suele aparecer durante la ictericia colestásica y que puede durar muchos meses. A pesar del síndrome se puede continuar con la fototerapia si es necesaria.

Inmunoglobulina intravenosa

La administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es un tratamiento complementario de la hiperbilirrubinemia secundaria a **enfermedad hemolítica isoimmune**. Se recomienda su uso cuando la bilirrubinemia alcanza valores de intercambio a pesar de la instauración de medidas máximas como la fototerapia. Se ha comprobado que la IGIV (0,5-1 g/kg/dosis; repetición cada

12 horas) reduce la necesidad de exanguinotransfusión en la enfermedad hemolítica tanto ABO como Rh, probablemente por la disminución de la hemólisis.

Metaloporfirinas

Una posible terapia complementaria es el uso de metaloporfirinas para tratar la hiperbilirrubinemia. La metaloporfirina Sn-mesoporfirina (SnMP) es un fármaco prometedor. El mecanismo de acción propuesto es una inhibición enzimática competitiva de la conversión de hemoproteína a biliverdina (un metabolito intermedio de la producción de bilirrubina no conjugada) mediante la hemooxigenasa. Una única dosis intramuscular en el primer día de vida puede reducir la necesidad de fototerapia posterior. Este tipo de terapia puede ser beneficiosa cuando se prevé ictericia, sobre todo en los pacientes con incompatibilidad ABO o déficit de G6PD, o cuando se rechazan los hemoderivados, como en los pacientes que son testigos de Jehová. Entre las complicaciones derivadas del uso de metaloporfirinas está el eritema transitorio, si el paciente está recibiendo fototerapia. La administración de SnMP puede reducir los niveles de bilirrubina y disminuir la necesidad de fototerapia y la duración de la estancia hospitalaria. No obstante, sigue sin estar claro si el tratamiento con metaloporfirinas para la hiperbilirrubinemia indirecta también alterará el riesgo de encefalopatía bilirrubínica o el desarrollo neurológico a largo plazo. Aún se están evaluando los datos sobre eficacia, toxicidad y beneficios a largo plazo.

Exanguinotransfusión

La exanguinotransfusión con volumen doble se realiza cuando la fototerapia intensiva fracasa en el intento de reducir las cifras de bilirrubina hasta un valor seguro y cuando el riesgo de encefalopatía bilirrubínica es mayor que el riesgo del procedimiento. Las posibles complicaciones de la exanguinotransfusión no son banales y consisten en acidosis metabólica, trastornos electrolíticos, hipoglucemia, hipocalcemia, trombocitopenia, sobrecarga de volumen, arritmias, ECN, infección, enfermedad injerto contra huésped y muerte. Este tratamiento, ampliamente aceptado, debe repetirse tantas veces como sea necesario para mantener la bilirrubina indirecta sérica en valores seguros (v. fig. 123.14 y tabla 123.7).

Varios factores pueden influir sobre la decisión de llevar a cabo una exanguinotransfusión con volumen doble en un paciente concreto. La aparición de signos clínicos de encefalopatía bilirrubínica es una indicación para la exanguinotransfusión, con independencia de la concentración de bilirrubina sérica. Un niño sano, nacido a término, con ictericia fisiológica o por lactancia materna puede tolerar concentraciones algo superiores a los 25 mg/dl sin efectos perjudiciales aparentes, mientras que un prematuro enfermo puede desarrollar encefalopatía bilirrubínica con cifras mucho menores. Un valor que se aproxima al considerado crítico para un niño determinado puede ser una indicación de exanguinotransfusión durante el primer o segundo día de vida si se prevé un aumento posterior, pero no durante el cuarto día en los nacidos a término, o durante el séptimo día en los prematuros, ya que se puede predecir un descenso inminente de los valores a medida que adquiere mayor eficacia el mecanismo hepático de conjugación.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

así como la información sobre la salud general de la madre tanto durante el embarazo como durante el parto y el periodo posparto.

Antes de interpretar los valores de hemoglobina y hematocrito para los neonatos, se debe conocer la fisiopatología de la unión entre la hemoglobina y el oxígeno, así como del aporte de este último, tanto antes como después de nacer. Debido al ambiente hipóxico existente en el útero y a la ausencia de un intercambio directo de gases con la atmósfera ambiental, la hemoglobina fetal (HbF) predomina durante la fase final de la gestación por su mayor afinidad para unirse y transportar oxígeno en comparación con la hemoglobina adulta de la madre. A pesar de este predominio de la HbF, el ambiente intrauterino sigue siendo hipóxico, por lo que la concentración de hemoglobina normal es relativamente alta al nacer.

VALORES NORMALES DE HEMATOCRITO Y DE CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA EN NEONATOS

El enfoque diagnóstico de la anemia en el neonato comienza con la comparación de los resultados de laboratorio respecto a los rangos correspondientes para la edad gestacional y la edad posnatal. Aunque existe una variabilidad significativa en cuanto a los rangos de referencia sugeridos, los datos recogidos de más de 25.000 neonatos prematuros y a término durante los primeros 28 días de vida han proporcionado unos rangos de referencia sólidos basados en datos. Estos valores, que se ilustran en la figura 124.1, muestran un aumento casi lineal de la hemoglobina y el hematocrito entre las 22 y las 40 semanas de gestación. Como dato destacable, el volumen corpuscular medio (VCM) en neonatos es muy superior al de los preescolares y niños mayores, con unos valores normales de alrededor de 100-115 fl al nacer. Un VCM menor de 100 fl obliga a valorar la presencia de un rasgo α -talasémico subyacente o de deficiencia materna de hierro.

En los primeros días y semanas de vida posnatal, el aumento de oxígeno en el ambiente reduce la estimulación eritropoyética. Este proceso normal de desarrollo y fisiológico produce una disminución lenta del hematocrito y de la concentración de hemoglobina. En la figura 124.2 se observa la disminución previsible del hematocrito y de la concentración de hemoglobina según la edad posnatal para neonatos tanto a término/postérmino (v. fig. 124.2A y B) como prematuros (29-34 semanas de gestación). Las líneas de puntos inferiores de la figura 124.2 representan el percentil 5, por debajo del cual debería establecerse el diagnóstico de anemia neonatal. Al final, el aporte de oxígeno se vuelve lo bastante limitante para estimular una nueva eritropoyesis activa y la concentración de hemoglobina empieza a aumentar. Este **nadir fisiológico** suele producirse a las 6-10 semanas de vida en los neonatos a término, con un valor de hemoglobina bajo habitual de 9-11 g/dl, mientras que los neonatos prematuros alcanzan su nadir antes, a las 4-8 semanas de vida con una concentración de hemoglobina de 7-9 g/dl.

CLASIFICACIÓN DE LA ANEMIA Y EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Al igual que sucede con cualquier enfoque diagnóstico de la anemia, una concentración de hemoglobina baja en el periodo neonatal puede clasificarse en 3 categorías amplias: pérdida de sangre, destrucción de eritrocitos o producción insuficiente de eritrocitos. En la tabla 124.1 se resumen las causas más frecuentes de anemia neonatal según estas categorías.

Antes de las pruebas de laboratorio se debe realizar una anamnesis médica completa, que incluya una revisión cuidadosa del embarazo y de la evolución perinatal, así como una exploración física detallada, porque suelen sugerir un diagnóstico específico de forma más eficaz que unas pruebas de laboratorio extensas. Unas pruebas de laboratorio sencillas y eficaces son cruciales para el diagnóstico oportuno y el tratamiento asociado de la anemia neonatal. Además de un hemograma completo (HC), otras pruebas de laboratorio en el neonato son el recuento de reticulocitos, la prueba de antiglobulina directa, la bilirrubina sérica, el grupo ABO neonatal y materno, así como el grupo Rh. En la madre también debería realizarse una prueba indirecta (suelo) en busca de aloanticuerpos contra los eritrocitos, y la prueba de Kleihauer-Betke puede identificar los eritrocitos fetales en la circulación materna (fig. 124.3). En la figura 124.4 se muestra un algoritmo diagnóstico para la anemia en los neonatos. La anemia hemolítica suele asociarse con una **hiperbilirrubinemia** difícil de tratar (fig. 124.5), mientras que las **anemias arregenerativas congénitas** (p. ej., anemia de Diamond-Blackfan) no suelen presentar ictericia, pero tienen otras características (tabla 124.2).

La revisión del frotis de sangre periférica es un componente esencial de la evaluación de la anemia neonatal. La presencia de reticulocitos y de eritrocitos nucleados indica una anemia crónica con eritropoyesis activa compensadora, mientras que las morfologías eritrocitarias específicas (p. ej., elipto-

Capítulo 124

Trastornos hematológicos

124.1 Anemia neonatal

Patrick T. McGann y Russell E. Ware

La anemia es un hallazgo de laboratorio y clínico frecuente en el periodo neonatal, y su diagnóstico diferencial es amplio. La anemia neonatal puede ser aguda o crónica y sus manifestaciones clínicas oscilan de un hallazgo de laboratorio asintomático a signos y síntomas potencialmente mortales. Por tanto, el diagnóstico y la interpretación de la anemia en el neonato son complejos y requieren analizar de forma cuidadosa la edad gestacional y la salud general del neonato, los detalles de la evolución perinatal y del parto,

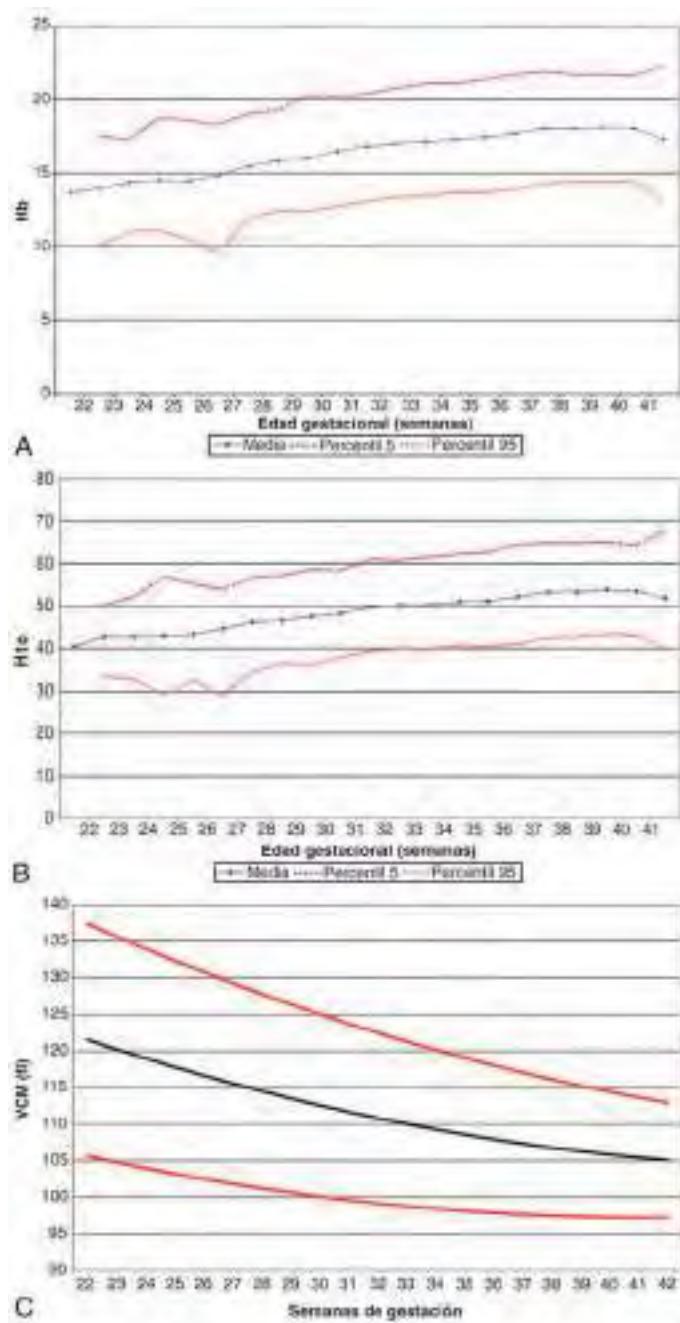


Fig. 124.1 Rango de referencia para el hematocrito y la concentración de hemoglobina en función de la edad gestacional. **A y B**, Se muestran los rangos de referencia (percentil 5, media y percentil 95) para la hemoglobina sanguínea (A) y el hematocrito (B). Las concentraciones se obtuvieron durante las primeras 6 h tras el parto, en pacientes de 22-42 semanas de gestación. Los valores se excluyeron si tenían un diagnóstico de desprendimiento de placenta, placenta previa o anemia fetal conocida, o si se administró una transfusión de sangre antes de la primera medición de hemoglobina. **C**, Rangos de referencia del volumen corpuscular medio (VCM) en neonatos el primer día tras el parto. La línea inferior muestra los valores del percentil 5, la línea central muestra los valores promedio y la línea superior muestra los valores del percentil 95. (De Christensen RD, Jopling HE, Jopling J, Wiedemeir SE: The CBC: reference ranges for neonates, Semin Perinatol 33(1):3-11, 2009.)

citos, acantocitos) sugieren una anemia hemolítica intrínseca congénita. La presencia de esferocitos (a menudo **microesferocitos**) es compatible con una hemólisis de origen inmunológico, pero también puede indicar una **esferocitosis hereditaria**; la prueba de anticuerpos de IgG directa (PAD, denominada antes prueba de Coombs directa) se necesita para distinguir estos dos diagnósticos importantes (fig. 124.6). Los frotis sanguíneos neonatales suelen

mostrar una morfología eritrocitaria atípica con macrocitosis, poiquilocitosis y anisocitosis que reflejan la eritropoyesis fetal normal. Puede que se requiera un hematólogo o patólogo experimentado para identificar una característica patológica (tabla 124.3) (v. cap. 474).

Pérdida de eritrocitos

La pérdida de sangre es la causa más frecuente de anemia neonatal. Las flebotomías repetidas o frecuentes para las pruebas de laboratorio rutinarias, sobre todo en los neonatos prematuros o con enfermedades agudas, son una de las causas más frecuentes de anemia. Varias publicaciones han documentado que en los niños de unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) se extraen grandes volúmenes de sangre para las pruebas de laboratorio, con unas cifras semanales del 15-30% del volumen sanguíneo total del neonato (11-22 ml/kg/sem). La mayoría de las demás causas de pérdida de sangre se producen justo antes o durante el parto, como el desprendimiento de placenta, y la hemorragia fetal es más frecuente en los partos urgentes o traumáticos (v. tabla 124.1).

La **hemorragia fetomaterna** (HFM) se debe al sangrado desde la circulación fetal a la materna, antes o después del parto. Esta hemorragia se produce en un cierto grado en la mayoría de los embarazos, aunque el volumen suele ser pequeño. Las estimaciones sugieren que se produce una HFM más voluminosa, definida como más de 30 ml de sangre fetal, en 3 de cada 1.000 partos, con una HFM *cuantiosa* (>80 ml) o *masiva* (>150 ml) en 0,9 y 0,2 de cada 1.000 embarazos, respectivamente. La pérdida de sangre durante la gestación puede ser lenta y ser bien compensada por el feto en términos de volumen de sangre y de aporte de oxígeno, pero las hemorragias más rápidas o cuantiosas no se compensarán por completo. Por tanto, la presentación de la HFM es variable, pero la *disminución o ausencia de movimientos fetales* es la presentación prenatal más frecuente y debería asociarse con un alto grado de sospecha clínica. Después del parto, la palidez, hipotensión e hipoperfusión del neonato indicarán una anemia grave. Para diagnosticar una HFM, la prueba de Kleihauer-Betke clásica, que identifica los eritrocitos fetales que contienen HbF resistente a la elución ácida, es técnicamente el patrón oro, pero es muy laboriosa, depende en gran medida de las habilidades del técnico y no suele estar disponible como prueba rápida o que ofrezca sus resultados en el mismo centro de realización (v. fig. 124.3). Algunos laboratorios avanzados ofrecen una prueba más precisa basada en la citometría de flujo para cuantificar las células fetales en la circulación materna.

Destrucción de eritrocitos

La destrucción de eritrocitos es una causa importante de anemia neonatal y en la mayoría de los casos refleja la eliminación de los eritrocitos por mecanismos inmunitarios, que se deben a incompatibilidades con los antígenos eritrocitarios entre el neonato y la madre. **Enfermedad hemolítica del feto y del neonato** (EHFN) es un término amplio usado para describir a cualquier feto o neonato que desarrolle una hemólisis autoinmunitaria causada por la presencia de anticuerpos maternos contra antígenos eritrocitarios en la circulación del niño (v. cap. 124.2). La EHFN causada por anticuerpos anti-RhD, presentes en neonatos RhD-positivos nacidos de madres RhD-negativas, es la forma más grave, debido a que el antígeno RhD es muy inmunógeno. La incompatibilidad ABO (en la mayoría de los casos se trata de una discordancia entre las madres de grupo O y sus neonatos de grupo no O) afecta a alrededor del 15% de los embarazos, pero suele ser menos grave que la enfermedad por Rh, y solo en el 4% de los embarazos incompatibles se produce una enfermedad hemolítica neonatal. A diferencia de la enfermedad por Rh, en la que la sensibilización suele producirse en el primer embarazo y la EHFN se produce en los embarazos siguientes, la incompatibilidad ABO puede aparecer en el primer embarazo de la mujer, porque las madres con grupo O tienen anticuerpos anti-A y anti-B de forma natural. Una PAD positiva en la sangre del neonato y la positividad de la prueba de anticuerpos indirecta (PAI, también denominada cribado de anticuerpos) en la madre aportan datos diagnósticos de EHFN.

Además de los mecanismos inmunitarios de destrucción de los eritrocitos, los **trastornos congénitos enzimáticos y de la membrana de los eritrocitos** también pueden causar anemia hemolítica e ictericia en el periodo neonatal. La membrana eritrocitaria es una estructura compleja con muchas proteínas y lípidos cruciales que le confieren su forma flexible y duradera de disco biconcavo circulante. Las deficiencias o anomalías genéticas de las proteínas de la membrana eritrocitaria (p. ej., anquirina, banda 3, α -espectrina, β -espectrina, proteína 4.2) provocan la inestabilidad de dicha membrana, una menor deformabilidad celular y cambios de forma; los eritrocitos anómalos sufren atrapamiento esplénico y son eliminados por los macrófagos. La **esferocitosis hereditaria** (EsfH) es una enfermedad

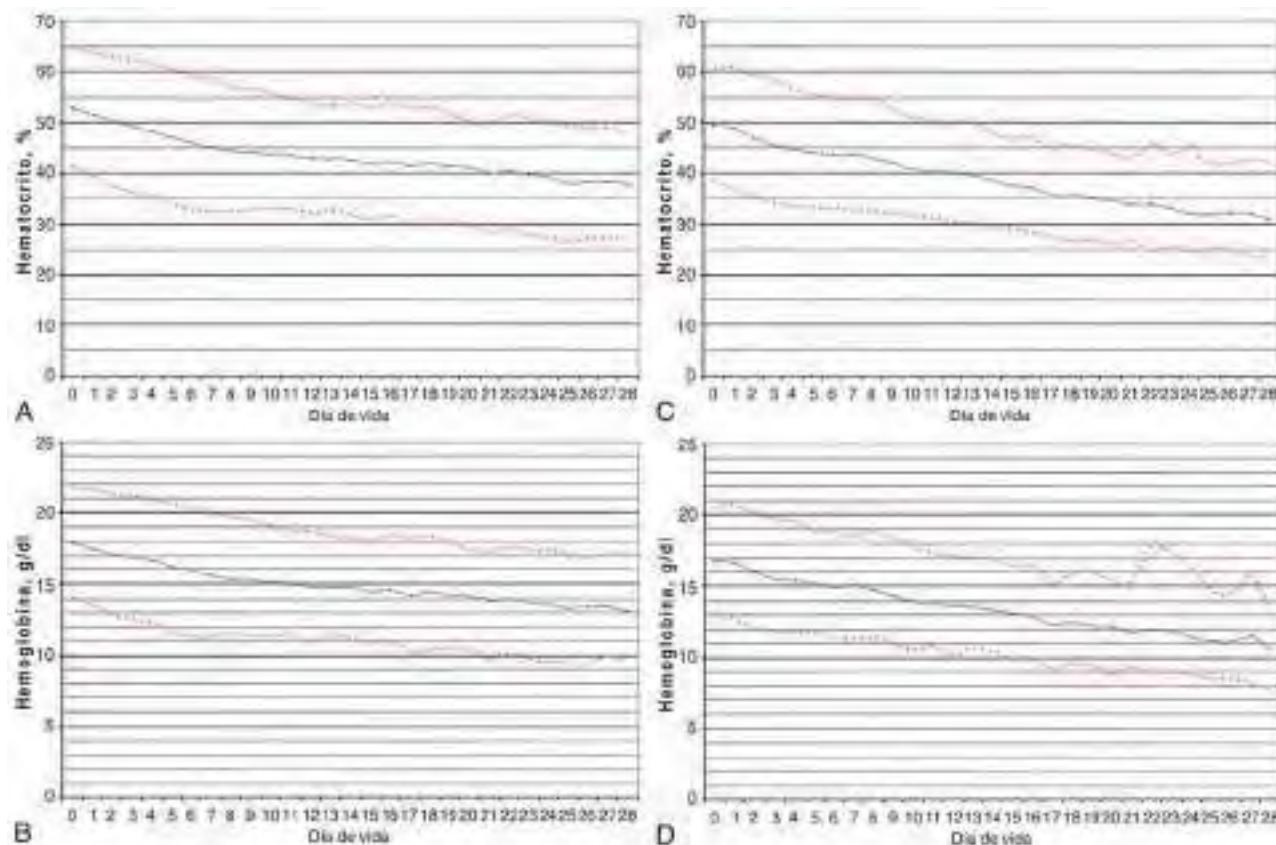


Fig. 124.2 Rango de referencia para el hematocrito y la concentración de hemoglobina durante los primeros 28 días de vida. **A y B**, Neonatos prematuros tardíos y a término (35-42 semanas de gestación). **C y D**, Neonatos prematuros (29-34 semanas de gestación). Se muestran los rangos de referencia del hematocrito (**A** y **C**) (41.957 pacientes) y la hemoglobina sanguínea (**B** y **D**) (39.559 pacientes) durante los 28 días posteriores al parto. Los valores se dividieron en dos grupos (**A/B** y **C/D**) basándose en la edad gestacional en el momento del parto. Los pacientes se excluyeron si tenían un diagnóstico de desprendimiento de placenta, placenta previa o anemia fetal, o si se administró una transfusión de sangre. El análisis no se pudo efectuar en pacientes con menos de 29 semanas de gestación porque en casi todos ellos se habían realizado varias flebotomías y transfusiones de eritrocitos. (De Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, Christensen RD: Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system, Pediatrics 123(2):e333-e337, 2009.)

Tabla 124.1 Diagnóstico diferencial de la anemia neonatal

PÉRDIDA DE SANGRE	↑ DESTRUCCIÓN DE ERITROCITOS	↓ PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS
Pérdida de sangre iatrogénica (flebotomía)	Hemólisis inmunitaria	Anemia fisiológica y anemia de la prematuridad
Hemorragia placentaria	Incompatibilidad Rh	Infección (rubéola, CMV, parvovirus B19)
Placenta previa	Incompatibilidad ABO	Supresión de la médula ósea (estrés agudo en el periodo perinatal)
Lesión de los vasos umbilicales o placentarios	Incompatibilidad antigenética menor	Hemoglobinopatía (mutación de la γ -globina, β -hemoglobina inestable, α -talasemia mayor)
Transfusión fetomaternal	Trastornos de la membrana eritrocitaria	Supresión de la médula ósea (CMV, VEB)
Transfusión fetoplacentaria	Esférцитosis hereditaria	Anemia de Diamond-Blackfan
Transfusión intergemelar	Elíptocitosis hereditaria	Síndrome de Shwachman-Diamond
Hemorragia perinatal aguda (p. ej., cesárea, otro traumatismo obstétrico)	Piropoiquilocitosis hereditaria	Anemia diseritropoyética congénita
Pérdida de sangre intrauterina crónica	Estomatocitosis hereditaria	Anemia de Fanconi
	Trastornos enzimáticos eritrocitarios	Síndrome de Pearson
	Deficiencia de G6PD	Leucemia congénita
	Deficiencia de piruvato cinasa	

CMV, citomegalovirus; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; VEB, virus de Epstein-Barr.

autosómica dominante caracterizada por eritrocitos esféricos. Es el trastorno más frecuente de la membrana eritrocitaria y afecta a 1/2.500-5.000 personas de ascendencia europea. Casi la mitad de los neonatos que nacen con EsfH desarrollarán ictericia en una etapa precoz del periodo neonatal.

La **elíptocitosis hereditaria** (EliH) es otra membranopatía eritrocitaria con herencia autosómica dominante, que se caracteriza por eritrocitos de forma elíptica. Se trata de un trastorno de la membrana eritrocitaria menos frecuente y menos grave. En cambio, la **piropoiquilocitosis hereditaria (PPH)** es una enfermedad autosómica recesiva de la membrana eritrocitaria

que causa los cambios de forma llamativos (poiquilocitosis) observados en el frotis de sangre periférica, que a veces recuerdan los eritrocitos que han sufrido una lesión térmica. La PPH es más frecuente en neonatos de ascendencia africana y puede asociarse con anemia grave y hemólisis en el periodo neonatal. Existe un solapamiento clínico y genético considerable entre la PPH y la EliH, porque los neonatos con PPH suelen tener antecedentes familiares de EliH y muchos desarrollan un cuadro más leve parecido a la EliH en una fase posterior de la infancia. La sospecha clínica de una membranopatía eritrocitaria comienza con unos antecedentes familiares positivos

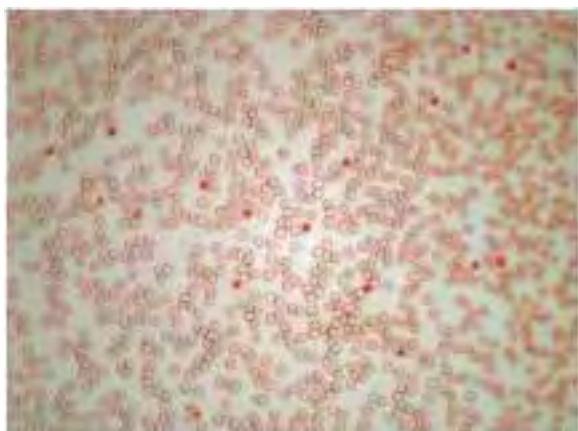


Fig. 124.3 Técnica de elución ácida de Kleihauer (prueba de Kleihauer-Betke). Los eritrocitos fetales se tiñen con eosina y se observan oscuros. Los eritrocitos adultos no se tiñen y se observan como «fantasmas». (De Liley HG, Gardener G, Lopriore E, Smits-Wintjens V: Immune hemolytic disease. En Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al, editors: Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig 3-2.)

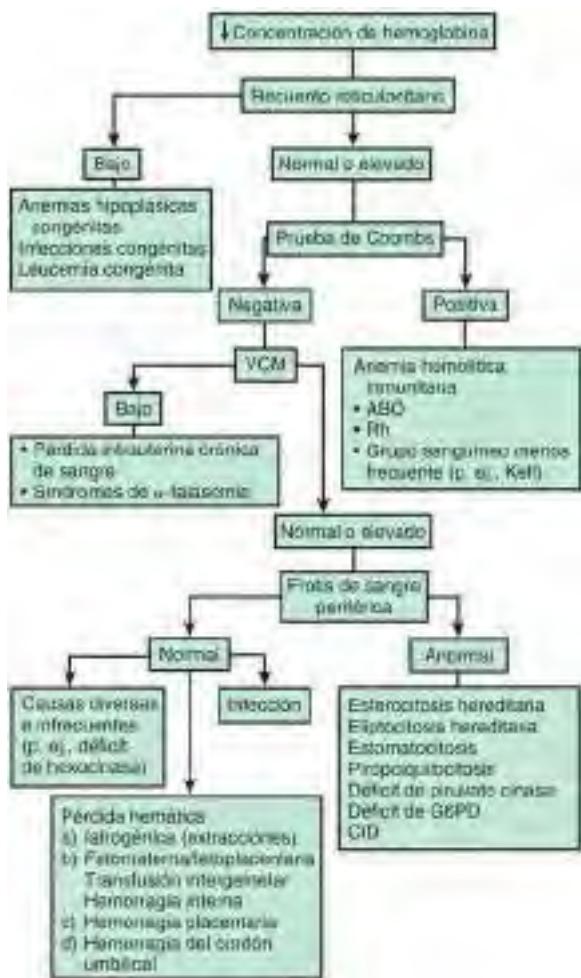


Fig. 124.4 Algoritmo diagnóstico que muestra el enfoque de la anemia en los neonatos. CID, coagulación intravascular diseminada; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; VCM, volumen corpuscular medio. (Modificada de Blanchette VS, Zipursky A: Assessment of anemia in newborn infants, Clin Perinatol 11:489-510, 1984.)

Fig. 124.5 Evaluación de los neonatos con ictericia problemática de causa desconocida. No todos los neonatos que reciben fototerapia durante 2 días o más tienen una ictericia hemolítica. Sin embargo, si se sospecha una ictericia hemolítica, este algoritmo para la evaluación secuencial de la causa podría ser útil. CHCM, concentración de hemoglobina corpuscular media; EMA, eosina 5-maleimida; EsFH, esferocitos hereditarios; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HC, hemograma completo; PAD, prueba de antiglobulina directa; VCM, volumen corpuscular medio. (De Christensen RD: Neonatal erythrocyte disorders. En Gleason CA, Juul SE, editors: Avery's diseases of the newborn, ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 81-15.)

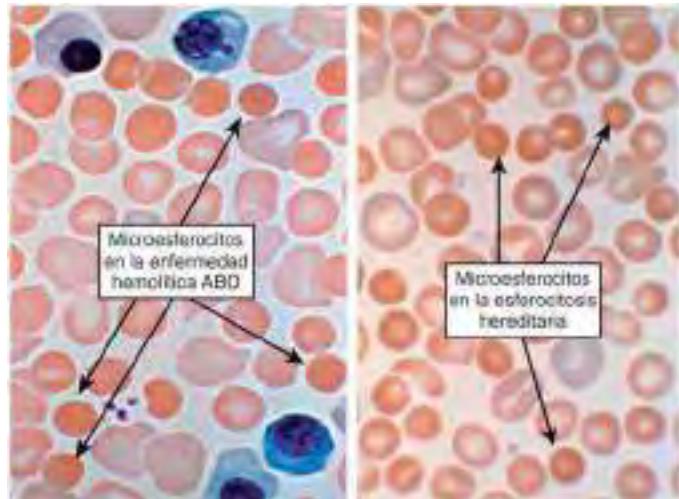


Fig. 124.6 Microsferocitos. Izquierda, neonato con enfermedad hemolítica ABO. Derecha, neonato con esferocitosis hereditaria. (De Christensen RD: Neonatal erythrocyte disorders. En Gleason CA, Juul SE, editors: Avery's diseases of the newborn, ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 81-8.)

Tabla 124.2

Síndromes asociados con anemia hiporregenerativa congénita

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS	CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS
Deficiencia de adenosina desaminasa	Anemia hemolítica autoinmune, reducción de la actividad adenosina desaminasa eritrocitaria	AR, 20q13.11
Anemias diseritropoyéticas congénitas	Tipo I (rara): hiperplasia eritroide megaloblastoide y puentes de cromatina nuclear entre los núcleos Tipo II (la más frecuente): multinuclearidad eritroblástica hereditaria con resultados positivos en la prueba de suero acidificado, aumento de la lisis con anticuerpos anti-i Tipo III: multinuclearidad eritroblástica («gigantoblastos»), macrócitosis	Tipo I: 15q15.1-q15.3 Tipo II: 20q11.2 Tipo III: 15q21
Síndrome de Diamond-Blackfan	Anemia hipoplásica sensible a corticoides, a menudo macrocítica después de los 5 meses de edad	AR; se han descrito mutaciones esporádicas y herencia AD; 19q13.2, 8p23.3-p22
Disqueratosis congénita	Anemia hipoproliferativa, con presentación a menudo entre los 5 y los 15 años de edad	Recesiva ligada al X, locus en Xq28; algunos casos con herencia AD
Síndrome de Fanconi	Anemia hipoplásica sensible a corticoides, reticulocitopenia, algunos eritrocitos macrocíticos, vida media de los eritrocitos acortada Las células son hipersensibles a los agentes que crean puentes cruzados en el ADN.	AR, múltiples genes: complementación; grupo A 16q24.3; grupo B Xp22.3; grupo C 9q22.3; grupo D2 3p25.3; grupo E 6p22-p21; grupo F 11p15; grupo G 9p13
Síndrome de telangiectasia hemorrágica de Osler	Anemia hemorrágica	AD, 9q34.1
Osteopetrosis	Anemia hipoplásica por compresión de la médula ósea; eritropoyesis extramedular	AR, 16p13, 11q13.4-q13.5; AD, 1p21; mortal, niveles reducidos de osteoclastos
Síndrome de Pearson	Anemia sideroblástica hipoplásica, vacuolización de las células de la médula ósea	Reordenamiento pleiomítico del ADN mitocondrial; ligado al X o AR
Síndrome de Peutz-Jeghers	Anemia ferropénica por pérdida de sangre crónica	AD, 19p13.3
Síndromes ATR-X y ATR-16	ART-X: anemia hipocrómica microcítica; forma leve de enfermedad de la hemoglobina H ATR-16: presencia de una enfermedad de la hemoglobina H y anemia más significativas	ATR-16, 16p13.3, delecciones del locus de la α -globina

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; ATR-16, α -talasemia/retraso mental relacionados con el cromosoma 16; ATR-X, α -talasemia/retraso mental ligados al X.
De Christensen RD: Neonatal erythrocyte disorders. En Gleason CA, Juul SE, editors: Avery's diseases of the newborn, ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 81-2).

Tabla 124.3

Anomalías morfológicas de los eritrocitos en neonatos con ictericia

MORFOLOGÍA ERITROCITARIA ANÓMALA	CAUSAS MÁS PROBABLES	PRUEBAS DE LABORATORIO SUGERIDAS/HALLAZGOS	OTRAS CARACTERÍSTICAS
Microesferocitos	Esferocitosis hereditaria Enfermedad hemolítica ABO	PAD (-) Flujo de EMA (+) Esferocitosis persistente Reticulocitosis PAD (+) Esferocitosis transitoria Reticulocitosis	CHCM/VCM elevado (>36, probablemente >40) CHCM/VCM normal (<36, probablemente <34)
Eliptocitos	Eliptocitosis hereditaria	PAD (-)	CHCM normal VCM normal
Eritrocitos «mordidos» y «con ampollas»	Deficiencia de G6PD Hemoglobina inestable	Actividad enzimática G6PD Preparación para cuerpos de Heinz	Suele afectar a hombres, pero en raras ocasiones también afecta a mujeres Etnicidad de origen ecuatorial
Equinocitos	Deficiencia de PK Otras deficiencias de enzimas glucolíticas	Actividad enzimática PK Cuantificación de la actividad de otras enzimas glucolíticas	Autosómica recesiva, probablemente no haya antecedentes familiares
Esquistocitos	CID y/o asfixia perinatal AH con cuerpos de Heinz Deficiencia de ADAMTS-13 (PTT) Síndrome urémico hemolítico neonatal Deficiencia de proteína C homocigota Hemangioma gigante	Niveles bajos de FV y FVIII, niveles elevados de dímeros-D Resultado positivo de la preparación para cuerpos de Heinz Disminución intensa de actividad de ADAMTS-13 (<0,1 U/ml), niveles elevados de LDH Insuficiencia renal aguda Disminución intensa de actividad de proteína C (<1%) Puede ser interno o externo	Recuento de plaquetas bajo o en descenso FPI normal o alta VPM normal o alto, CID, asfixia perinatal Deficiencia de ADAMTS-13, SUH neonatal precoz y hemangiomas gigantes. Estos tres trastornos provocan un consumo de plaquetas por lesión endotelial y tienen una presentación neonatal similar

AH, anemia hemolítica; CHCM, concentración de hemoglobina corpuscular media; CID, coagulación intravascular diseminada; EMA, eosina 5-maleimida; FPI, fracción de plaquetas inmaduras; FV, factor V; FVIII, factor VIII; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; LDH, lactato deshidrogenasa; PAD, prueba de anticuerpos directa; PK, piruvato cinasa; PTT, purpura trombocitopénica trombótica; SUH, síndrome urémico hemolítico; VCM, volumen corpuscular medio; VPM, volumen plaquetario medio.

De Christensen RD, Yaish HM: Hemolytic disorders causing severe neonatal hyperbilirubinemia, Clin Perinatol 42:515-527, 2015 (Table 3).

de anemia hemolítica, sobre todo en un neonato que desarrolla ictericia precoz en las primeras 24 h de vida. La evaluación diagnóstica debería incluir una PAD negativa, hiperbilirrubinemia indirecta y la presencia de características típicas en el frotis de sangre periférica. El grado de anemia es variable y también puede haber reticulocitosis.

Las **enzimopatías eritrocitarias** son otra etiología importante, pero menos frecuente, de anemia neonatal. Los eritrocitos circulantes carecen de núcleo, mitocondrias u otros orgánulos esenciales, por lo que utilizan solo unas vías metabólicas cruciales para permitir su función en el transporte y aporte de oxígeno. Varias enzimas son especialmente importantes en el metabolismo de los eritrocitos y pueden causar anemia hemolítica en caso de deficiencia. La **deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)** es la más frecuente de estas enzimopatías eritrocitarias. La deficiencia de G6PD es una enfermedad ligada al X frecuente, que afecta a más de 400 millones de personas en todo el mundo. Hay varias clases de deficiencia de G6PD, con grados variables de gravedad clínica, pero la mayoría de las personas afectadas están asintomáticas. Sin embargo, en el contexto de un estrés oxidativo (fármacos, infección, algunos alimentos), algunas personas con deficiencia de G6PD pueden desarrollar una anemia aguda. Los neonatos con deficiencia de G6PD tienen una incidencia de ictericia neonatal varias veces más elevada y la ictericia suele producirse a los 2-3 días de vida. La anemia grave con reticulocitosis no es frecuente, pero la hiperbilirrubinemia en el contexto de la deficiencia de G6PD puede ser grave y prolongada. Se pueden realizar pruebas clínicas que miden la actividad de G6PD (<1-2% sugiere una deficiencia de G6PD), pero no serán fiables en el contexto de la hemólisis aguda o de un recuento de reticulocitos elevado, porque los reticulocitos tienen una actividad enzimática mayor. La **deficiencia de piruvato cinasa (PK)** es la segunda enzimopatía más frecuente de los eritrocitos y también se puede asociar con ictericia neonatal y una morfología anómala, en forma de acantocitos.

Producción de eritrocitos

Una producción insuficiente de eritrocitos también es frecuente en los neonatos, en particular en los prematuros. Debido a la policitemia relativa y al desplazamiento fisiológico hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina, suele haber un aporte suficiente a los tejidos durante las primeras semanas de vida extrauterina. Por tanto, el estímulo eritropoyético es limitado y la eritropoyesis activa no comienza hasta el segundo mes de vida. Esta hipoproducción fisiológica de eritrocitos parece estar prolongada en los neonatos prematuros y provoca un nadir fisiológico más marcado, denominado **anemia de la prematuridad**. La anemia de la prematuridad se exacerba por la enfermedad aguda, las flebotomías frecuentes y otras enfermedades concurrentes observadas en los neonatos prematuros.

Además de la hipoproducción fisiológica de eritrocitos, varios cuadros adquiridos y congénitos pueden suprimir aún más la producción por la médula ósea (v. tabla 124.2). Las infecciones tanto bacterianas como víricas pueden causar la supresión de la eritropoyesis y contribuir a la anemia neonatal; hay muchas etiologías infecciosas, pero las infecciones por TORCH y por parvovirus B19 son las más frecuentes. En las tablas 124.1 y 124.2 se enumeran las causas congénitas de anemia neonatal, como la leucemia congénita, los síndromes de insuficiencia de la médula ósea (anemia de Fanconi, síndrome de Shwachman-Diamond, anemia de Diamond-Blackfan) y las variantes de la γ -globina, β -globina o α -globina. En especial, las β -hemoglobinopatías frecuentes, como la drepanocitosis y la talasemia, no se presentan en el período neonatal, debido al efecto protector de los niveles elevados de la HbF en los primeros meses de vida.

OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA LA ANEMIA NEONATAL

Transfusiones de concentrados de eritrocitos

El tratamiento de la anemia neonatal mediante transfusión de sangre depende de la gravedad de los síntomas, de la concentración de hemoglobina y de la presencia de enfermedades concurrentes (p. ej., displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita cianótica, síndrome de dificultad respiratoria) que interfieren con el aporte de oxígeno. Los beneficios de la transfusión de sangre deberían sopesarse frente a sus riesgos, entre los que se incluyen las reacciones hemolíticas y no hemolíticas, la exposición a conservantes y toxinas de los hemoderivados, la sobrecarga de volumen, un posible aumento del riesgo de retinopatía de la prematuridad y de enterocolitis necrotizante, una reacción de injerto contra huésped y las infecciones adquiridas por transfusión, como el citomegalovirus (CMV), el VIH, el parvovirus y las hepatitis B y C (v. cap. 501). La frecuencia de la transfusión en los neonatos de UCIN es elevada, sobre todo en los prematuros y en los neonatos de peso muy bajo al nacer (PMBN).

Tabla 124.4 Umbral de transfusión sugerido

EDAD POSNATAL	PRESENCIA DE SOPORTE RESPIRATORIO	AUSENCIA DE SOPORTE RESPIRATORIO
	Concentración de hemoglobina, g/dl (hematócrito %)	
Semana 1	11,5 (35%)	10,0 (30%)
Semana 2	10,0 (30%)	8,5 (25%)
Semana 3	8,5 (25%)	7,5 (23%)

Pocos estudios han evaluado la eficacia o la seguridad de umbrales específicos de hemoglobina/hematocrito, pero una revisión Cochrane resumió la evidencia disponible y propuso unas guías para la transfusión en los neonatos de PMBN. La revisión identificó 4 ensayos en los que se compararon umbrales de hemoglobina *restrictivos* (menores) frente a *amplios* (mayores). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mortalidad o la morbilidad grave, y los umbrales restrictivos redujeron de forma modesta la exposición a hemoderivados. Sin embargo, la evidencia no era concluyente respecto a la eficacia de cualquier umbral a la hora de optimizar los resultados neurocognitivos a largo plazo. La guía propuesta para la transfusión en neonatos se basaba sobre todo en la edad posnatal y en la presencia o ausencia de soporte respiratorio (tabla 124.4). Además de estos factores, la transfusión debería plantearse en neonatos con pérdida de sangre aguda (>20%) o con hemólisis significativa, así como antes de la cirugía. Dado que no existen guías similares basadas en la evidencia para los neonatos a término, la transfusión debería basarse en la estabilidad hemodinámica, el estado respiratorio, el estado clínico global y los valores de laboratorio.

Cuando se ha tomado la decisión de transfundir, se debería seleccionar el hemoderivado apropiado y debería transfundirse un volumen seguro de dicho hemoderivado a un ritmo seguro. A los neonatos siempre se deben transfundir concentrados de eritrocitos (CE) en forma de CE **leucorreducidos** o CMV-**seronegativos** para reducir el riesgo de transmisión del CMV. La **irradiación** de los CE elimina el riesgo de enfermedad inyerto contra huésped (EICH) asociada a la transfusión, pero no elimina el riesgo de transmisión del CMV. El volumen de transfusión debería lograr el objetivo terapéutico pretendido a la vez que limita la exposición al hemoderivado. Los protocolos de transfusión típicos escogen un volumen transfusional de 10-20 ml/kg. No hay datos claros para preferir una cantidad específica, pero los volúmenes menores exponen a los neonatos a riesgos de forma innecesaria, mientras que los volúmenes mayores pueden causar una sobrecarga de volumen. Un objetivo lógico es tratar de lograr un objetivo específico de concentración de hemoglobina (Hb). La siguiente ecuación abreviada que se usa habitualmente puede proporcionar una estimación adecuada del volumen de sangre requerido, que suele dar lugar a un volumen transfusional en el rango de 10-20 ml/kg.

$$\text{Volumen transfusional de CE} = (\text{Hb deseada [g/dL]} - \text{Hb actual}) \times \text{peso (kg)} \times 3$$

La transfusión de CE suele realizarse a un ritmo de 3-5 ml/kg/h. En los neonatos muy pequeños con enfermedades agudas y un estatus de fluidos más frágil se prefiere un ritmo más lento. Cada transfusión debería completarse en un plazo de 4 horas.

Eritropoyetina

Debido a que la concentración fisiológica de eritropoyetina en neonatos es baja, se ha investigado el papel de la eritropoyetina recombinante humana (EPOrh) para el tratamiento de la anemia en neonatos, en particular en aquellos con PMBN. Una revisión Cochrane documentó que la EPOrh se asocia con una reducción significativa del número de transfusiones de sangre por neonato, pero también con un riesgo significativamente mayor de retinopatía de la prematuridad. No había diferencias de mortalidad ni de otras morbilidades neonatales entre los neonatos que recibieron o no EPOrh. Debido a estos beneficios limitados y a los posibles riesgos graves del tratamiento precoz con EPOrh, en la actualidad no hay una indicación fuerte para el uso rutinario de EPOrh en neonatos con anemia, aunque debería considerarse en casos individuales.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

124.2 Enfermedad hemolítica del feto y del neonato

Omar Niss y Russell E. Ware

La enfermedad hemolítica del feto y del neonato (EHN), denominada también **eritroblastosis fetal**, se debe al paso transplacentario de anticuerpos maternos dirigidos contra antígenos eritrocitarios derivados del padre, lo que causa una mayor destrucción de eritrocitos (hemólisis) en el neonato. La EHN es una causa importante de anemia y de ictericia en neonatos y la identificación y el diagnóstico precoces son cruciales para un tratamiento adecuado. Aunque hay más de 60 antígenos eritrocitarios diferentes capaces de suscitar una respuesta de anticuerpos materna, la enfermedad clínicamente significativa se asocia sobre todo con la incompatibilidad de los **grupos sanguíneos ABO** y del **antígeno RhD**. En menos ocasiones, la enfermedad hemolítica puede deberse a diferencias en otros antígenos del sistema Rh o a otros antígenos eritrocitarios, como C^w, C^x, D^u, K (**Kell**), M, Duffy, S, P, MNS, Xg, Lutheran, Diego y Kidd. En particular, los anticuerpos maternos anti-Lewis raramente causan EHN.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA CAUSADA POR INCOMPATIBILIDAD Rh

Los determinantes antigenicos Rh se transmiten genéticamente a partir de cada progenitor y definen el grupo sanguíneo Rh al dirigir la producción de proteínas Rh (C, c, D, E y e) en la superficie de los eritrocitos. El grupo **RhD** es responsable del 90% de los casos de EHN que implican al sistema antigenico Rh, pero otros antígenos Rh (sobre todo el E y el c) también pueden tener un papel etiológico.

Patogenia

La enfermedad hemolítica autoinmune debida a incompatibilidad del antígeno RhD es unas tres veces más frecuente en personas de raza blanca que en afroamericanos, debido a diferencias de la frecuencia alélica Rh. Alrededor del 85% de las personas de raza blanca expresan antígeno RhD (**Rh-positivas**), mientras que el 99% de las personas de África o Asia son Rh-positivas. Cuando la sangre Rh-positiva se infunde en una mujer Rh-negativa no sensibilizada, se induce la producción de anticuerpos contra el antígeno Rh no compatible en el receptor. Esto puede producirse por una transfusión, pero la situación típica es cuando pequeñas cantidades (generalmente > 1 ml) de sangre fetal Rh-positiva, heredada de un padre Rh-positivo, entran en la circulación materna durante el embarazo, por un aborto espontáneo o inducido, o en el parto. Una vez que se ha producido la sensibilización, una cantidad considerablemente menor de antígeno puede estimular un aumento del título de anticuerpos. En un principio, se produce un aumento del anticuerpo inmunoglobulina (Ig) M, que después se sustituye por un anticuerpo IgG. A diferencia de los anticuerpos IgM, los IgG atravesian con facilidad la placenta para causar manifestaciones hemolíticas.

La EHN requiere una incompatibilidad de antígeno Rh entre el neonato y la madre, así como una exposición materna previa a eritrocitos que expresan el antígeno correspondiente. La enfermedad hemolítica pocas veces se produce en un primer embarazo, porque la transfusión de sangre fetal Rh-positiva en una madre Rh-negativa suele producirse cerca del parto, lo que es demasiado tarde para que la madre se sensibilice y transmita anticuerpos a ese neonato antes del parto. Sin embargo, se cree que la transfusión fetomaterna se produce solo en el 50% de los embarazos, por lo que la incompatibilidad Rh no siempre causa una sensibilización Rh. Otro factor importante es la frecuencia alélica del antígeno RhD, porque los padres Rh-positivos homocigotos transmiten siempre el antígeno al feto, mientras que los padres heterocigotos tienen solo una probabilidad del 50% de tener una descendencia Rh-positiva. Un tamaño familiar menor también reduce el riesgo de sensibilización.

El pronóstico de los fetos Rh-incompatibles varía en gran medida, dependiendo de las características tanto del antígeno eritrocitario como de los anticuerpos maternos. No toda la incompatibilidad antigenica materno-fetal provoca aloinmunización y hemólisis. Entre los factores que influyen en el pronóstico de los fetos con positividad para los antígenos se incluyen la inmunogenicidad diferencial de los antígenos de los grupos sanguíneos (el más inmunógeno es el antígeno RhD), un efecto umbral de las transfusiones fetomaternas (se necesita una cierta cantidad de antígeno de la célula sanguínea inmunizante para inducir la respuesta inmunitaria materna), el tipo de respuesta de anticuerpos (los anticuerpos IgG se transfieren a través de la placenta con más eficiencia al feto) y las diferencias de la respuesta inmunitaria materna, relacionadas presumiblemente con diferencias en la eficacia de la presentación de los antígenos por loci del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) distintos.

En particular, cuando la madre y el feto también presentan incompatibilidad ABO, la madre Rh-negativa está parcialmente protegida contra la sensibilización debido a la eliminación rápida de las células Rh-positivas fetales por las isoaglutininas maternas (anticuerpos IgM anti-A o anti-B preexistentes que no cruzan la placenta). Cuando una madre se ha sensibilizado, todos sus hijos posteriores que expresen el antígeno eritrocitario correspondiente presentarán un riesgo de EHN. La gravedad de la enfermedad por Rh suele empeorar en los embarazos sucesivos, debido a la estimulación inmunitaria repetida. La probabilidad de que la sensibilización Rh afecte al potencial de tener hijos de una mujer requiere una prevención urgente de la sensibilización. La inyección de inmunoglobulina anti-Rh (RhoGAM) en la madre Rh-negativa, tanto durante el embarazo como justo después del parto de cada neonato Rh-positivo, reduce la EHN causada por la aloinmunización RhD.

Manifestaciones clínicas

La gravedad de la EHN es variable y oscila desde tan solo datos de laboratorio de hemólisis leve a una anemia grave con hiperplasia compensadora de los tejidos eritropoyéticos, que provoca una hepatosplenomegalia masiva. Cuando la hemólisis supera la capacidad compensadora del sistema hematopoyético, se produce una anemia grave que causa palidez, signos de descompensación cardiaca (cardiomegalia, dificultad respiratoria), anasarca masiva y colapso circulatorio. El cuadro clínico de exceso anormal de líquido en dos o más compartimentos fetales (piel, pleura, pericardio, placenta, peritoneo, líquido amniótico), denominado **anasarca fetal**, a menudo provoca la muerte intrauterina o poco después de nacer.

La gravedad de la anasarca se relaciona con el nivel de anemia y el grado de edema causado por una reducción de la albúmina sérica (presión oncótica), que se debe en parte a la congestión y la disfunción hepáticas. De forma alternativa, la insuficiencia cardiaca puede aumentar la presión cardiaca derecha, con el desarrollo subsiguiente de edema y ascitis. La incapacidad de iniciar una respiración eficaz espontánea debido a edema pulmonar o a derrames pleurales bilaterales provoca asfixia al nacer. Después de una reanimación satisfactoria se puede desarrollar una dificultad respiratoria grave. En los casos graves, también pueden producirse petequias, púrpura y trombocitopenia, debido a una disminución de la producción de plaquetas o a la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID) concurrente. Por fortuna, el uso rutinario de RhoGAM para evitar la sensibilización Rh ha hecho que la anasarca causada por la EHN se haya vuelto rara y se observe con más frecuencia en cuadros no hemolíticos.

La ictericia puede estar ausente al nacer debido a una eliminación eficaz de la bilirrubina no conjugada liposoluble por la placenta, pero en los casos graves, los pigmentos bilirrubinicos pueden teñir el líquido amniótico, el cordón y el vérnix caseoso. *La ictericia suele ser evidente en las primeras 24 h de vida, lo que siempre es patológico*, porque los sistemas de conjugación de la bilirrubina y excretor del neonato son incapaces de manejar la carga resultante de la hemólisis masiva. La bilirrubina indirecta se acumula en la etapa posnatal y puede alcanzar con rapidez niveles extremadamente altos y plantear un riesgo significativo de encefalopatía bilirrubinica (kernicterus). El riesgo de desarrollar esta encefalopatía debido a EHN es mayor que el riesgo debido a una hiperbilirrubinemia no hemolítica comparable, aunque el riesgo en un paciente individual puede verse afectado por otras complicaciones, como la hipoxia o la acidosis. Los neonatos con EHN grave también desarrollan **hipoglucemia**, que puede estar relacionada con hiperinsulinismo e hipertrofia de las células de los islotes pancreáticos en estos neonatos.

En los neonatos con signos de enfermedad grave en la etapa intrauterina (anasarca, anemia fetal grave), puede ser beneficiosa una **transfusión intrauterina**, administrada directamente en el peritoneo o a través del cordón umbilical. Estos neonatos suelen tener niveles muy altos (aunque muy variables) de bilirrubina en la sangre del cordón, lo que refleja la gravedad de la hemólisis y sus efectos sobre la función hepática. Los neonatos tratados con transfusiones intrauterinas también pueden tener una evaluación posnatal benigna si la anemia y la anasarca se resuelven antes del parto. La hemólisis continua puede verse enmascarada por la transfusión intrauterina previa.

Datos de laboratorio

Antes del tratamiento, la prueba de antiglobulina directa (PAD), o prueba de Coombs, es positiva y suele haber anemia. El contenido de hemoglobina en la sangre del cordón varía y suele ser proporcional a la gravedad de la enfermedad. En casos de anasarca fetal, la concentración de hemoglobina puede ser de tan solo 3-4 g/dl. De forma alternativa, a pesar de la hemólisis, la hemoglobina puede estar en el rango normal debido a una hematopoyesis compensadora en la médula ósea y extramedular. El **recuento reticulocitario** inicial está aumentado (otro hallazgo anómalo al nacer) y el frotis de la sangre periférica suele mostrar policromasia con un aumento marcado de

los eritrocitos nucleados. El recuento de leucocitos suele ser normal, pero puede estar elevado. En los casos graves, se desarrolla trombocitopenia. La concentración de bilirrubina en sangre del cordón suele ser de 3-5 mg/dl; el contenido de *bilirrubina directa (conjugada)* también puede estar elevado (por colestasis), sobre todo si se ha realizado una transfusión intrauterina previa. El contenido de bilirrubina indirecta aumenta con rapidez a niveles elevados en las primeras 6-12 h de vida.

Después de las transfusiones intrauterinas, la sangre del cordón puede mostrar una concentración normal de hemoglobina, un resultado *negativo* de la PAD, eritrocitos adultos predominantemente Rh-negativos, un recuento de reticulocitos bajo/normal y unos hallazgos relativamente normales en el frotis sanguíneo.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de EHFN requiere la demostración de la incompatibilidad de grupo sanguíneo entre la madre y el neonato, así como de la unión del anticuerpo materno correspondiente a los eritrocitos del neonato.

Diagnóstico prenatal

Si no hay pruebas de que se ha realizado la profilaxis con inmunoglobulina, debería considerarse que todas las mujeres Rh-negativas con un embarazo o aborto previo, una exposición anterior a sangre transfundida, o que hayan recibido un trasplante de órgano tienen un riesgo de sensibilización Rh. Durante el embarazo se deberían realizar análisis de sangre a los futuros progenitores para identificar una incompatibilidad potencial, sobre todo para los antígenos ABO y Rh. En caso de incompatibilidad RhD, se debería medir el título materno de anticuerpos IgG contra el antígeno RhD en una etapa precoz del embarazo. La sangre paterna puede analizarse para determinar el riesgo fetal de heredar el antígeno correspondiente, por lo general, del 50 o del 100%, dependiendo de si el padre es heterocigoto u homocigoto para el antígeno. Sin embargo, el análisis serológico paterno por sí solo no es lo bastante preciso para predecir la cigosidad del antígeno RhD y se recomienda la genotipificación molecular de ambos progenitores en este contexto.

La genotipificación de los eritrocitos fetales permite una predicción precisa del desarrollo de EHFN en las madres sensibilizadas. El estatus Rh fetal puede determinarse aislando células fetales o ADN fetal (plasma) de la circulación materna, lo que está sustituyendo al análisis más invasivo y arriesgado de los amniocitos fetales mediante amniocentesis y biopsia de las vellosidades coriónicas. La presencia de títulos elevados o en aumento de anticuerpos incrementa el riesgo de que el niño desarrolle una EHFN.

Aunque los títulos de anticuerpos maternos suelen utilizarse para predecir el riesgo de EHFN, la correlación entre el título anti-D y la gravedad de la enfermedad es escasa, sobre todo en los embarazos posteriores. Si una madre Rh-negativa tiene unos títulos de anticuerpos anti-RhD a partir de 1:16 (15 UI/ml en Europa) en cualquier momento durante un embarazo posterior, la gravedad de la anemia fetal debería monitorizarse mediante ecografía (ECO) Doppler de la arteria cerebral media (ACM) y, después, con la extracción percutánea de sangre umbilical (PUBS, por sus siglas en inglés), si está indicado (fig. 124.7). Si la madre tiene antecedentes de un hijo previo afectado o de un mortinato, un niño Rh-positivo suele tener una afectación igual o más grave que el hijo previo, y la gravedad de la enfermedad en el feto debería monitorizarse a partir de las 16-24 semanas de gestación.

El control de los embarazos con riesgo de EHFN debería llevarlo a cabo especialistas en medicina maternofetal. La evaluación del feto consta de ECO y PUBS. La ECO en tiempo real se utiliza para detectar signos de anasarca (edema cutáneo o del cuero cabelludo, derrame pleural o pericárdico y ascitis) y para monitorizar la frecuencia cardíaca fetal. Los signos ecográficos precoces de anasarca son la organomegalia (hígado, bazo, corazón), el signo de la doble pared intestinal (edema intestinal) y el engrosamiento placentario. El cuadro puede progresar a continuación a polihidramnios, ascitis, derrame pleural o pericárdico y edema cutáneo o del cuero cabelludo. La hematopoyesis extramedular y la congestión hepática comprimen los vasos intrahepáticos y producen ectasia venosa con hipertensión portal, disfunción hepatocelular y disminución de la síntesis de albúmina. La anasarca suele producirse cuando la concentración de hemoglobina fetal es menor de 5 g/dl. La anasarca también se observa con frecuencia con una concentración de hemoglobina fetal menor de 7 g/dl y, en ocasiones, de 7-9 g/dl.

La ECO Doppler evalúa el sufrimiento fetal al demostrar un aumento de la resistencia vascular en las arterias fetales, sobre todo en la ACM del feto (v. fig. 124.7). En fetos con anasarca, puede detectarse de forma no invasiva una anemia moderada o grave mediante la demostración de un aumento de la velocidad máxima del flujo sanguíneo sistólico en la ACM. La velocidad del flujo sanguíneo se correlaciona con la gravedad de la anemia y, por

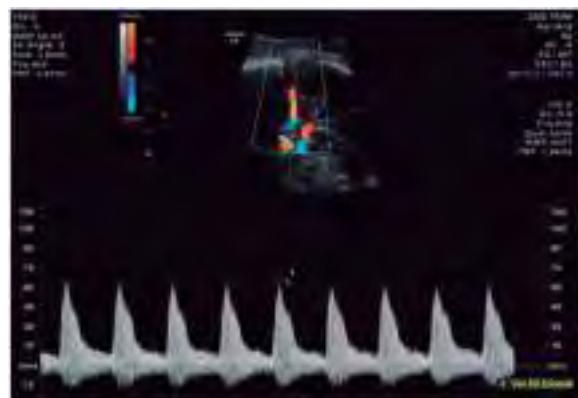


Fig. 124.7 Estudio Doppler de la arteria cerebral media (ACM), con una velocidad sistólica máxima (VSM) elevada. La VSM-ACM puede predecir la anemia fetal con suficiente precisión para determinar el tratamiento, incluida la necesidad de transfusión intrauterina o, a mediados o al final del tercer trimestre, de un parto precoz. La hemoglobina fetal suele medirse al comienzo y el final de una transfusión intravascular para validar la predicción de los resultados de la VSM-ACM. La fiabilidad de la VSM-ACM puede disminuir después de una transfusión intrauterina debido a la alteración de las características reostáticas de la sangre adulta transfundida. Este es el método de elección para detectar la anemia fetal. (De Liley HG, Gardener G, Lopriore E, Smits-Wintjens V: *Immune hemolytic disease*. En Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al, editors: *Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig 3-6.)

tanto, se puede utilizar como marcador sustituto no invasivo que se puede seguir. En embarazos con una anemia fetal moderada o grave (demonstrada por velocidades cerebrales altas) o con signos ecográficos de hemólisis (hepatosplenomegalia), anasarca precoz o tardía, o sufrimiento fetal se debería realizar una evaluación adicional y más directa de la hemólisis fetal.

La amniocentesis era el método clásico para evaluar la hemólisis fetal mediante la medición de variaciones de la densidad óptica del líquido amniótico con la determinación seriada de los niveles de bilirrubina. Sin embargo, este es un procedimiento invasivo con riesgos tanto para el feto como para la madre, como muerte, hemorragia y bradicardia fetales, empeoramiento de la aloinmunización, ruptura prematura de membranas, parto prematuro y corioamnionitis. La medición Doppler de la velocidad máxima del flujo sistólico en la ACM ha sustituido casi por completo a las pruebas invasivas en el control de la EHFN.

La PUBS es el método estándar para la evaluación del feto si los hallazgos de la Doppler y de la ECO en tiempo real sugieren que el feto tiene una anemia moderada o grave. La PUBS se realiza para determinar los niveles de hemoglobina fetal y para transfundir concentrados de eritrocitos en fetos con anemia fetal grave (hematócrito <30%) que son inmaduros e inadecuados para el parto.

Diagnóstico posnatal

Justo después del nacimiento de un niño de una mujer Rh-negativa, o de cualquier neonato con aspecto de anasarca, la sangre del cordón umbilical o del neonato debería analizarse para determinar el grupo sanguíneo ABO, el grupo Rh, el hematocrito y la hemoglobina, el recuento reticulocitario, la bilirrubina sérica y la PAD. Una PAD positiva indica la presencia de anticuerpos maternos contra los eritrocitos del neonato y se debe identificar el antígeno eritrocitario incompatible. Las células del neonato pueden investigarse, pero el suero materno también debería analizarse para detectar anticuerpos antieritrocitos utilizando los paneles disponibles comercialmente. Estas pruebas no solo ayudan a establecer el diagnóstico, sino que también permiten la selección de sangre compatible para la exanguinotransfusión del neonato si es necesario. La PAD suele ser intensamente positiva en los neonatos con afectación clínica y puede seguir siéndolo durante semanas e incluso varios meses.

Tratamiento

Los objetivos principales del tratamiento para la EHFN son 1) evitar la muerte intra- o extrauterina por anemia grave e hipoxia, 2) evitar el deterioro del desarrollo neurológico en los niños afectados y 3) evitar la neurotoxicidad por la hiperbilirrubinemia.

Tratamiento del feto

La supervivencia de los fetos con afectación grave ha mejorado con la aparición de la ECO fetal para evaluar la necesidad de transfusión intrauterina. La transfusión intravascular (vena umbilical) de concentrados de eritrocitos (CE) es el tratamiento de elección para la anemia fetal, aunque la transfusión intrauterina en la cavidad peritoneal del feto también es eficaz. La anasarca o la anemia fetal (hematócrito <30%) es una indicación para una transfusión por la vena umbilical en neonatos con inmadurez pulmonar.

La **transfusión fetal** se facilita por la sedación materna y, por tanto, fetal. Los CE se infunden despacio después de realizar pruebas cruzadas frente al suero materno. Los eritrocitos deberían seleccionarse de un donante que sea del grupo O, negativo para el antígeno incompatible (p. ej., RhD-negativo) y CMV-negativo. La sangre también debería leucorreduirse para disminuir el riesgo de reacciones alérgicas y no hemolíticas, e irradiarse para evitar la EICH asociada a la transfusión. Algunos centros utilizan una compatibilidad de grupo ampliada (p. ej., RhCE, Kell) para disminuir el riesgo de formación de anticuerpos maternos adicionales. Las transfusiones deberían lograr un hematocrito postransfusional del 45-55% y se pueden repetir cada 3-5 semanas.

Las **transfusiones intrauterinas** mejoran las complicaciones neurológicas en muchos fetos; sin embargo, los que tienen una anasarca grave presentan un riesgo de parálisis cerebral, retraso del desarrollo e hipoacusia. La supervivencia global después de las transfusiones intrauterinas es del 89% y la tasa de complicaciones es del 1-3%. En cambio, el pronóstico tras la cordocentesis y la realización más precoz de transfusiones, como en el segundo trimestre, es desfavorable. Entre las complicaciones se incluyen la ruptura de las membranas y el parto prematuro, la infección, el sufrimiento fetal que requiere una cesárea de urgencia y la muerte perinatal. La exanguinotransfusión materna y la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) se han utilizado como tratamientos complementarios en las mujeres con EHFN grave previa, pero la evidencia que respalda su uso rutinario es limitada. Las indicaciones para adelantar el parto son la madurez pulmonar, el sufrimiento fetal, las complicaciones de la PUBS y las 35-37 semanas de gestación. La asistencia prenatal cuidadosa, incluidas las transfusiones intrauterinas, ha disminuido la necesidad de exanguinotransfusión tras el parto.

Tratamiento del neonato nacido vivo

El parto debería atenderlo un médico experimentado en reanimación neonatal. Debería disponerse inmediatamente de sangre fresca leucorreducida e irradiada, del grupo O y Rh-negativa, que se haya cruzado frente al suero materno. Si se observan signos clínicos de **anemia hemolítica grave** (palidez, hepatosplenomegalia, edema, petequias, ascitis) al nacer, la reanimación inmediata y el tratamiento de soporte, la estabilización de la temperatura y la monitorización antes de realizar la exanguinotransfusión pueden salvar a los neonatos con afectación grave. Este tratamiento debería incluir una pequeña transfusión de CE compatibles para corregir la anemia, expansión de volumen para la hipotensión, sobre todo en los neonatos con anasarca, corrección de la acidosis con 1-2 mEq/kg de bicarbonato sódico y ventilación asistida para la insuficiencia respiratoria. Los neonatos con EHFN deberían monitorizarse con análisis frecuentes de la hemoglobina y la bilirrubina para determinar su necesidad de fototerapia, transfusión simple o exanguinotransfusión.

Exanguinotransfusión

La decisión de realizar una exanguinotransfusión inmediata total o parcial debería basarse en el estado clínico del neonato al nacer, valorando específicamente la probabilidad de que desarrolle con rapidez un grado peligroso de anemia o de hiperbilirrubinemia. Una cifra de hemoglobina del cordón umbilical menor o igual a 10 g/dl o una concentración de bilirrubina mayor o igual a 5 mg/dl sugiere una hemólisis grave, pero ninguna predice de forma consistente la necesidad de exanguinotransfusión. Algunos médicos consideran que un hermano previo con encefalopatía bilirrubínica o EHFN, un recuento de reticulocitos mayor del 15% y la prematuridad son factores adicionales que respaldan la decisión de efectuar una exanguinotransfusión precoz (v. caps. 123.3 y 123.4).

La concentración de hemoglobina y la de bilirrubina sérica deberían medirse a intervalos de 4-6 h inicialmente, prolongando los intervalos a medida que el ritmo de variación disminuya. La decisión de realizar una exanguinotransfusión suele basarse en la probabilidad de que los niveles de bilirrubina, que se pueden representar en función de las horas posnatales de vida, alcancen niveles peligrosos (v. fig. 123.14 y tabla 123.7). Los neonatos a término con niveles de bilirrubina a partir de 20 mg/dl tienen un riesgo mayor de encefalopatía bilirrubínica. Las transfusiones simples de eritrocitos ABO-compatibles, Rh-negativos, leucorreducidos e irradiados pueden ser necesarias para corregir la anemia hasta las 6-8 semanas de edad. Después

de ese momento se puede esperar que la propia eritropoyesis del niño compense cualquier hemólisis persistente. Se deberían realizar determinaciones semanales de los valores de hemoglobina hasta que el nadir fisiológico haya pasado y que se haya constatado un aumento espontáneo.

La monitorización cuidadosa del nivel de bilirrubina sérica es esencial hasta que se haya documentado una disminución en ausencia de fototerapia (v. cap. 123.3). Incluso en ese momento, algún neonato, en particular si es prematuro, puede presentar un rebote significativo de la bilirrubina sérica hasta una fecha tan tardía como el 7.º día de vida. Se han descrito con frecuencia intentos de predecir unos niveles peligrosamente altos de la bilirrubina basados en niveles mayores de 6 mg/dl en las primeras 6 h de vida, de 10 mg/dl en las segundas 6 h de vida, o en ritmos de aumento superiores a 0,5-1,0 mg/dl/h, pero no siempre son fiables.

Procedimiento

La exanguinotransfusión propiamente dicha puede realizarse con más facilidad a través de un catéter de vena umbilical o a través de una vía arterial periférica (extracción) y una vía venosa (retorno). El intercambio debería realizarse en 45-60 minutos y consiste en la extracción seriada de alícuotas de 15-20 ml de sangre del neonato (a término), alternando con la infusión de un volumen equivalente de sangre del donante. Los neonatos enfermos o prematuros pueden tolerar mejor alícuotas menores, de 5-10 ml. El objetivo debería ser un intercambio isovolémico de alrededor de 2 volúmenes del neonato ($2 \times 100 \text{ ml/kg}$) para lograr la sustitución del 90% de los eritrocitos fetales y una eliminación del 50% de la bilirrubina.

La sangre para la exanguinotransfusión debería ser lo más fresca posible. Se pueden utilizar anticoagulantes y conservantes estándares, como la solución de citrato-fosfato-dextrosa-ademina. La selección de la sangre es similar a la de las transfusiones intrauterinas, por lo general eritrocitos leucorreducidos e irradiados de un donante del grupo O y Rh-negativo. Aunque la sangre debería ser negativa para el antígeno Rh no compatible, se deberían realizar pruebas cruzadas completas antes de la transfusión. Los concentrados de eritrocitos deberían reconstituirse con plasma fresco concentrado hasta un hematocrito de alrededor del 40% antes del procedimiento. La sangre debería calentarse gradualmente a una temperatura de 35-37 °C durante la exanguinotransfusión. Debería mantenerse mezclada adecuadamente mediante compresión o agitación suave de la bolsa para evitar la sedimentación. El estómago del neonato debería vaciarse antes de la transfusión para evitar la aspiración; la temperatura corporal debería mantenerse, y se deberían monitorizar los signos vitales. Un ayudante competente debería estar presente para colaborar en la monitorización, llevar la cuenta del volumen de sangre intercambiado y realizar procedimientos de urgencia.

Los neonatos con acidosis e hipoxia debidas a dificultad respiratoria, sepsis, o shock pueden presentar un compromiso adicional por la exposición significativa al citrato, que provoca tanto una carga aguda de ácido (pH 7,0-7,2) como una unión al calcio. El metabolismo subsiguiente del citrato puede provocar después alcalosis metabólica. La sangre fresca heparinizada evita este problema, pero no está fácilmente disponible en la mayoría de los contextos. Durante la exanguinotransfusión se debería monitorizar de forma seriada el pH sanguíneo y la Pao₂ para evitar la acidosis y la hipoxia. Se puede producir una hipoglucemias sintomática antes, durante o después de una exanguinotransfusión en neonatos con una afectación moderada o grave. Otras complicaciones agudas adicionales, que se observan en el 5-10% de los neonatos, son la bradicardia transitoria con o sin infusión de calcio, cianosis, vasospasmo transitorio, trombosis, trombocitopenia, apnea con bradicardia que requiere resuscitación y fallecimiento. Entre los riesgos infecciosos, hay que citar el CMV, el VIH y la hepatitis. La enterocolitis necrotizante es una complicación rara de la exanguinotransfusión para la EHFN.

La exanguinotransfusión conlleva un riesgo de mortalidad, incluso cuando la realiza un equipo médico experimentado, estimado en 3/1.000 procedimientos. Con la disminución de la necesidad de este procedimiento debido a la fototerapia y la prevención de la sensibilización, la experiencia con estas técnicas y la competencia de los médicos están disminuyendo, y la exanguinotransfusión solo debería realizarse en centros neonatales de referencia experimentados.

Después de una exanguinotransfusión se debe medir la concentración de bilirrubina a intervalos frecuentes (cada 4-8 h), porque el valor sérico puede rebotar un 40-50% debido a la reequilibración y a la producción continua. En ocasiones se requieren exanguinotransfusiones repetidas, con el objetivo principal de evitar que la fracción de bilirrubina indirecta supere los niveles peligrosos indicados en la tabla 123.7 (v. cap. 123) para los neonatos prematuros y los 20 mg/dl para los neonatos a término. Los signos y síntomas sugestivos de encefalopatía bilirrubínica son indicaciones obligatorias para la exanguinotransfusión en cualquier momento.

Inmunoglobulina intravenosa

Debido a que la administración precoz de IGIV puede interferir con la eliminación inmunológicamente mediada de los eritrocitos sensibilizados con anticuerpos, puede ser una intervención terapéutica eficaz para la EHFN. La IGIV puede evitar la hemólisis inmunológicamente mediada, disminuir la concentración sérica máxima de bilirrubina, acortar la duración de la fototerapia y reducir tanto la duración de la hospitalización como la necesidad de una exanguinotransfusión. Sin embargo, la IGIV no evita de forma eficaz la anemia, que se debe tanto a la destrucción inmune de eritrocitos como a una eritropoyesis inadecuada. Por consiguiente, suelen requerirse transfusiones simples como complemento del tratamiento con IGIV. Se suele utilizar una dosis de IGIV de 0,5-1,0 g/kg, pero no se ha establecido cuál es la dosis óptima. Los neonatos tratados que tengan un grupo sanguíneo A o B deberían ser monitorizados para detectar el agravamiento de la hemólisis debido a la presencia de anticuerpos anti-A o anti-B en la IGIV.

Complicaciones tardías

Los neonatos con EHFN, incluidos los que hayan recibido una exanguinotransfusión intrauterina o posnatal, deben observarse de forma cuidadosa para detectar la aparición de anemia tardía y colestasis.

La **anemia tardía**, que se define operativamente como la que se produce después de las primeras 4-6 semanas de vida, puede deberse a una hemólisis persistente causada por aloanticuerpos maternos circulantes o a los efectos sobre la médula ósea. La **anemia hiporregenerativa tardía** en la EHFN se debe a la supresión de la eritropoyesis, en parte por la mayor concentración de hemoglobina que se logra mediante una transfusión intrauterina o una exanguinotransfusión. La anemia hiporregenerativa tardía puede distinguirse de la anemia hemolítica por un recuento bajo o nulo de reticulocitos y una concentración de bilirrubina normal. Se debería monitorizar a los neonatos por si aparecen síntomas y signos de anemia, como rechazo de la alimentación, somnolencia y crecimiento escaso. Se deberían monitorizar la hemoglobina y los recuentos de reticulocitos para determinar la necesidad de transfusión, hasta que la médula ósea se recupere espontáneamente tras varias semanas o meses. También se puede observar una neutropenia durante la recuperación de la EHFN o asociada a la anemia hiporregenerativa tardía. Además de la transfusión, el tratamiento con hierro suplementario o con eritropoyetina puede ser útil para acelerar la recuperación de la médula ósea.

El **síndrome de la bilis espesa** es un cuadro infrecuente que corresponde a la presencia persistente de ictericia asociada a unas elevaciones significativas de la concentración de bilirrubina tanto directa como indirecta en neonatos con enfermedad hemolítica. La causa no está clara, pero la ictericia desaparece de forma espontánea en unas semanas o meses con tratamiento conservador. Los niños que han recibido una exanguinotransfusión en la etapa neonatal pueden desarrollar **trombosis de la vena porta** e hipertensión portal. Es probable que se asocie con un cateterismo prolongado, traumático o séptico de la vena umbilical.

Prevención de la sensibilización anti-Rh

El riesgo de la sensibilización inicial de las madres Rh-negativas se ha reducido a menos del 0,1% mediante la administración rutinaria de la inmunoglobulina anti-Rh (RhoGAM) a todas las madres con riesgo de aloinmunización anti-Rh. La inmunoglobulina anti-Rh se administra a las madres Rh-negativas en forma de inyección intramuscular de 300 µg (1 ml) de globulina anti-D humana en las 72 h posteriores al parto de un neonato Rh-positivo. Otras indicaciones clínicas para la administración de RhoGAM son un embarazo ectópico, un traumatismo abdominal durante el embarazo, la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriónicas o un aborto. Esta cantidad de anticuerpos es suficiente para eliminar alrededor de 10 ml de células fetales Rh-positivas potencialmente antigenicas presentes en la circulación materna. Las transferencias fetomaternas de sangre más amplias requerirán una cantidad proporcionalmente mayor de globulina anti-D humana. La administración de RhoGAM a la 28-32 semanas de gestación y de nuevo al nacer es más eficaz que una única dosis.

También es crucial utilizar sangre con una compatibilidad adecuada para todas las transfusiones a niñas y mujeres jóvenes Rh-negativas en edad fértil, incluido el uso de sangre del grupo O Rh-negativa durante las urgencias, como medida primaria para evitar la exposición al antígeno Rh. Esta estrategia, asociada al uso de inmunoglobulina anti-D durante/después del embarazo, junto a los métodos mejorados de detectar la sensibilización materna y de medir el grado de transfusión fetomaterna, ha disminuido drásticamente la incidencia y la gravedad de la EHFN en los países desarrollados. Además, el uso de menos procedimientos obstétricos que aumentan el riesgo de hemorragia fetomaterna debería reducir aún más la incidencia de esta enfermedad. Sin embargo, debido a que las pruebas serológicas no siempre predicen el grupo RhD con precisión, dado que ahora se dispone de antíge-

nos RhD débiles y parciales bien conocidos, el uso de la genotipificación RhD fetal guiará mejor el uso apropiado del tratamiento con inmunoglobulina anti-Rh en las mujeres Rh-negativas.

ENFERMEDAD HEMOLÍTICA CAUSADA POR INCOMPATIBILIDAD DE LOS GRUPOS SANGUÍNEOS A Y B

Aunque la incompatibilidad ABO es la causa más frecuente de EHFN, esta forma suele ser mucho más leve que la enfermedad por Rh y pocas veces requiere un manejo clínico o una intervención terapéutica agresiva. Alrededor del 20% de los nacidos vivos tienen un riesgo teórico de hemólisis mediada por un mecanismo inmune debido a incompatibilidad ABO, en la mayoría de los casos porque la madre es del grupo O y el neonato del grupo A o B. En menos ocasiones, la madre será del grupo A y el neonato del grupo B o viceversa.

Sin embargo, las manifestaciones clínicas de hemólisis se desarrollan solo en el 1-10% de los neonatos en situación de riesgo, debido sobre todo a que los anticuerpos maternos presentes de forma natural contra los antígenos del grupo sanguíneo ABO son casi exclusivamente IgM, por lo que no cruzan la placenta. Algunas madres del grupo O producirán anticuerpos IgG contra antígenos del grupo sanguíneo A o B, que pueden cruzar la placenta y causan hemólisis mediada por mecanismo inmune. Por ejemplo, la incompatibilidad A-O puede causar hemólisis incluso en un neonato primogénito si la madre (grupo O) produce una cierta cantidad de anticuerpos IgG anti-A. Un segundo factor que explica que la incidencia de enfermedad hemolítica ABO grave sea menor de la prevista es la frecuencia y expresión antigenicas relativamente bajas en los eritrocitos del feto y del neonato. Cuando hay pocos sitios de unión fuerte disponibles para que se unan los anticuerpos maternos, se produce menos hemólisis.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los casos de incompatibilidad ABO son leves y la ictericia es la única manifestación clínica. El neonato no suele estar afectado al nacer, pero desarrollará ictericia en las primeras 24 h, lo que siempre es anormal. No existe palidez ni hepatoesplenomegalia, y el desarrollo de anasarca fetal o de encefalopatía bilirrubínica es excepcional.

Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se basa en la presencia de incompatibilidad ABO serológica entre la madre y el neonato, así como en un resultado débil o moderadamente positivo en la PAD. La hiperbilirrubinemia suele ser la principal anomalía de laboratorio. En el 10-20% de los neonatos afectados, la concentración de bilirrubina sérica no conjugada puede llegar a los 20 mg/dl o más, a menos que se administre fototerapia. Por lo general, el neonato tiene una anemia leve y reticulocitosis; el frotis de sangre periférica puede mostrar policromasia, eritrocitos nucleados y esferocitos. Sin embargo, la persistencia de la anemia hemolítica o de la esferocitosis más allá de 2 semanas sugeriría un diagnóstico alternativo, como la esferocitosis hereditaria (congénita) (v. fig. 124.6).

Tratamiento

La fototerapia puede ser eficaz para disminuir la concentración sérica de bilirrubina (v. cap. 123.4). En los casos graves, la administración de IGIV puede ser útil al reducir el ritmo de la hemólisis y la necesidad de exanguinotransfusión. Puede que en ocasiones se requieran exanguinotransfusiones con sangre del grupo O y Rh-compatibles para corregir grados peligrosos de anemia o de hiperbilirrubinemia. Las indicaciones para este procedimiento son similares a las descritas previamente para la enfermedad hemolítica causada por incompatibilidad Rh. Algunos neonatos con enfermedad hemolítica ABO pueden requerir la transfusión de CE a diversas semanas de edad debido a una anemia hiporregenerativa o lentamente progresiva. *La monitorización posterior al alta de la hemoglobina o del hematocrito es esencial en los neonatos con enfermedad hemolítica ABO.*

OTRAS FORMAS DE ENFERMEDAD HEMOLÍTICA

Las incompatibilidades de grupo sanguíneo, aparte del Rh o del sistema ABO, causan menos del 5% de los casos de EHFN. La patogenia de la enfermedad hemolítica en este contexto es similar, debido a la incompatibilidad de otros antígenos eritrocitarios entre la madre y el niño. La probabilidad de encontrar incompatibilidades para antígenos menores se relaciona con su frecuencia en la población, su densidad en la superficie de los eritrocitos, su inmunogenicidad en la madre y el índice de sospecha. La incompatibilidad de los antígenos menores eritrocitarios (sobre todo del grupo Kell) está apareciendo como una causa frecuente de EHFN en los países desarrollados en los que se usa la inmunoglobulina anti-D de forma rutinaria. En todos

Tabla 124.5 Enfermedad hemolítica del feto y el neonato

	Rh	ABO	KELL
GRUPOS SANGUÍNEOS			
Madre Lactante	Rh-negativa Rh-positivo (D es el más frecuente)	O (en ocasiones B) A (a veces B)	K1-negativa K1-positivo
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS			
Presencia en primogénitos Gravedad en embarazos posteriores: Mortinato/anasarca	5% Predecible Frecuente (menos con el uso de inmunoglobulina anti-Rh)	40-50% Difícil de predecir Raro	Rara Algo predecible 10%
Anemia grave Ictericia	Frecuente Prominente, grave	Rara Leve-moderada	Frecuente Leve
PRUEBAS DE LABORATORIO			
Prueba de antiglobulina directa (neonatos) Recuento reticulocitario Anticuerpos antieritrocitos (madre)	Positiva Elevado Habitualmente detectables Los títulos de anticuerpos pueden ayudar a predecir la gravedad de la enfermedad fetal	Positiva o negativa Elevado Puede que no sean detectables Los títulos de anticuerpos puede que no se correlacionen con la enfermedad fetal	Positiva o negativa Variable Habitualmente detectables Los títulos de anticuerpos puede que no se correlacionen con la enfermedad fetal; el feto puede estar afectado con títulos menores que en la hemólisis mediada por Rh

los casos se deberían identificar aloanticuerpos contra los eritrocitos en el suero materno que reaccionen contra los eritrocitos del neonato (y paternos). Además, el resultado de la PAD en el neonato es siempre positivo y las técnicas de elución pueden identificar la especificidad antigenica.

Entre los antígenos eritrocitarios frecuentes que pueden causar una incompatibilidad clínicamente relevante se incluyen los de los grupos sanguíneos Kell, Duffy y MNS. En particular, los anticuerpos maternos anti-Lewis no causan EHFN porque son IgM y no atraviesan la placenta. Además, los antígenos Lewis presentan una expresión escasa en los eritrocitos fetales. El grupo **Kell** causa una incompatibilidad especialmente peligrosa, porque la gravedad de la anemia hemolítica es difícil de predecir en función de los antecedentes obstétricos, de la determinación de la bilirrubina en el líquido amniótico o del título de anticuerpos maternos. Los neonatos con aloinmunización Kell suelen tener una cantidad inapropiadamente baja de reticulocitos circulantes debido a la supresión eritroide, e incluso unos títulos maternos bajos de anticuerpos anti-Kell pueden causar una anemia hipoproliferativa significativa. En la tabla 124.5 se resumen las características clínicas de la enfermedad hemolítica causada por los sistemas antigenicos Rh, ABO y Kell. No se dispone de tratamientos farmacológicos específicos para evitar la sensibilización causada por cualquier grupo sanguíneo distinto al RhD. Al igual que sucede en los casos de incompatibilidad Rh y ABO, la exanguinotransfusión puede estar indicada para la hiperbilirrubinemia grave o la anemia grave en los neonatos con EHFN causada por una incompatibilidad antigenica menor.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

124.3 Policitemia neonatal

Omar Niss y Russell E. Ware

La policitemia neonatal se define como una hemoglobina central o un hematocrito (Hto) de más de dos desviaciones estándar (DE) por encima del valor normal para la edad gestacional y posnatal. Por tanto, se considera que un neonato a término tiene policitemia cuando tiene una concentración de hemoglobina a partir de 22 g/dl o un Hto a partir del 65%. La medición de la *hemoglobina central* mediante un hemocitómetro automatizado es importante porque tanto el análisis de la sangre periférica (pinchazo del talón) como la microcentrifugación en tubo capilar proporcionan cifras de Hto hasta un 15% mayores que los valores centrales. La cronología también es importante porque, debido a los desplazamientos de líquido que se producen en el periodo neonatal, la Hto alcanza un máximo durante las primeras 2-3 h de vida. La frecuencia de la policitemia neonatal también aumenta en los partos que se producen a mayores altitudes (5% a gran altitud frente al 1-2% a nivel del mar). La policitemia predispone a **hiperviscosidad** (no medible clínicamente), que puede ser el problema principal. Cuando el Hto es mayor del 65%, la hiperviscosidad puede aumentar con rapidez.

La policitemia neonatal puede tener muchas causas, pero se pueden agrupar en dos grandes categorías en función de la transfusión pasiva de eritrocitos al feto y del aumento de la eritropoyesis intrauterina. Entre las causas de transfusión pasiva de eritrocitos se incluyen el pinzamiento tardío del cordón umbilical (causa más frecuente en neonatos a término), la transfusión intergemelar para el receptor y, en raras ocasiones, las transfusiones maternofetales. En cambio, la policitemia neonatal secundaria al aumento de la eritropoyesis fetal tiene muchas causas, como la posmadrurez (3%) frente a los lactantes a término (1-2%), los neonatos pequeños para la edad gestacional (8%) o grandes para la edad gestacional (3%) frente al promedio para la edad gestacional (1-2%), los neonatos de madres diabéticas, la trisomía 13, 18 o 21, el síndrome adrenogenital, la enfermedad de Graves neonatal, el hipotiroidismo, los neonatos de madres hipertensas o de las que toman propranolol, así como el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Aunque la patogenia del aumento de la eritropoyesis no siempre se conoce por completo, los neonatos de madres diabéticas o hipertensas y los que tienen retraso del crecimiento pueden haber estado expuestos a hipoxia fetal crónica, que estimula la producción de eritropoyetina y aumenta la producción de eritrocitos.

Los signos y síntomas de policitemia pueden deberse a hiperviscosidad (flujo de sangre lento causante de hipoperfusión tisular) y/o a trastornos metabólicos. La mayoría de los neonatos policitemicos están asintomáticos. Los síntomas suelen aparecer en la primera hora de vida, pero pueden retrasarse hasta 2-3 días y pueden consistir en irritabilidad, letargo, taquipnea, dificultad respiratoria, cianosis, trastornos de la alimentación, hiperbilirrubinemia, hipoglucemias y trombocitopenia. Entre las complicaciones graves se incluyen las crisis convulsivas, los ictus, la hipertensión pulmonar, la enterocolitis necrotizante (ECN), la trombosis de la vena renal y la insuficiencia renal. Debido a que la mayoría de los neonatos están asintomáticos y estos síntomas se solapan con muchas enfermedades neonatales, se deberían descartar otras enfermedades respiratorias, cardiovasculares y neurológicas. La deshidratación también debería considerarse como causa. No se ha determinado si estos síntomas están realmente causados por la policitemia o si simplemente se asocian con ella. La hiperviscosidad en los neonatos puede acentuarse porque sus eritrocitos son grandes y tienen una menor deformabilidad, dos factores que, en conjunto, predisponen a la ectasia en la microcirculación.

El **tratamiento** de la policitemia varía entre los distintos centros y suele basarse sobre todo en la opinión experta de cada centro. Un Hto capilar mayor del 65% siempre se debería confirmar con una muestra venosa, y la deshidratación debería tratarse. En todos los neonatos policitemicos deberían monitorizarse las entradas y salidas, así como la glucemia y la concentración de bilirrubina. Los neonatos asintomáticos cuyo Hto central sea del 60-70% pueden monitorizarse estrechamente e hidratarse con unos aportes enterales adecuados o la administración de líquidos intravenosos (i.v.). El tratamiento de los neonatos con policitemia sintomática no está bien definido. Se puede utilizar una exanguinotransfusión parcial (con suero salino fisiológico) en los neonatos con policitemia grave y síntomas de hiperviscosidad, y debería plantearse con un Hto a partir del 70-75% y el

empeoramiento de los síntomas a pesar de una hidratación i.v. agresiva. La exanguinotransfusión parcial disminuye el Hto y la viscosidad con rapidez y mejora los síntomas agudos, pero puede que no modifique el pronóstico a largo plazo en los neonatos con policitemia.

Los neonatos con policitemia tratados mediante exanguinotransfusión parcial pueden tener un riesgo mayor de ECN y su pronóstico a largo plazo no está claro. Se han descrito resultados adversos, como déficits del lenguaje, anomalías del control motor fino, disminución del CI, problemas escolares y otras anomalías neurológicas. Es probable que la etiología subyacente (**hipoxia intrauterina crónica**) sea el factor determinante de estos resultados, en lugar de la propia policitemia. La mayoría de los neonatos asintomáticos tienen un desarrollo normal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

124.4 Hemorragia neonatal

Cristina Tarango y Russell E. Ware

Los neonatos tienen un sistema hemostático particular que les confiere un riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas, sobre todo en presencia de enfermedad o de otros factores de estrés. Las concentraciones plasmáticas de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X, proteína C, proteína S) y de la antitrombina son bajas al nacer y no alcanzan los valores adultos hasta alrededor de los 6 meses de edad. La producción de trombina y la función plaquetaria también están alteradas en los neonatos sanos. Por consiguiente, en el periodo neonatal pueden manifestarse trastornos hemorrágicos tanto congénitos como adquiridos que afecten de forma primaria o secundaria a la hemostasia. Por lo general, una hemorragia en un neonato *sano* sugiere un defecto hereditario de la coagulación o una trombocitopenia inmunitaria, mientras que los síntomas hemorrágicos en un neonato *enfermo* lo más probable es que reflejen una hipoproducción o un consumo de factores de la coagulación y/o de plaquetas. *Los trastornos hemorrágicos congénitos, como la hemofilia, pueden presentarse con hemorragias en el periodo neonatal.* Entre los trastornos hemorrágicos adquiridos frecuentes se incluyen la hemorragia por deficiencia de vitamina K, la coagulación intravascular diseminada (v. cap. 510), así como la trombocitopenia de origen inmune (v. cap. 511.9).

HEMORRAGIA POR DEFICIENCIA DE VITAMINA K

La hemorragia por deficiencia de vitamina K, denominada previamente **enfermedad hemorrágica del recién nacido**, se debe a deficiencias transitorias pero graves de los factores dependientes de la vitamina K y se caracteriza

por una hemorragia en la mayoría de los casos digestiva, nasal, subgaleal, intracraneal o después de la circuncisión. Una hemorragia intracraneal grave puede ser precedida de síntomas prodromicos o de alerta (hemorragia leve). Las pruebas de laboratorio muestran que tanto el tiempo de protrombina (TP) como el tiempo de tromboplastina parcial están prolongados y las concentraciones plasmáticas de protrombina (II) y de los factores VII, IX y X están muy disminuidas. La fisiopatología de este trastorno hemorrágico adquirido se debe a que la vitamina K facilita la carboxilación posttranscripcional de los factores II, VII, IX y X, que es necesaria para sus efectos coagulantes completos. En ausencia de carboxilación, estos factores forman PIVKA (proteínas inducidas en caso de vitamina K ausente), que tienen una función muy reducida; estas proteínas pueden medirse y son un marcador sensible del estatus de la vitamina K. En cambio, los factores V y VIII, el fibrinógeno, el tiempo de hemorragia, la retracción del coágulo, así como el recuento y función plaquetarios son normales para el grado de madurez.

Por lo general, *la hemorragia por deficiencia de vitamina K se produce en una fase precoz del periodo neonatal*, habitualmente entre el 2.º y el 7.º día de vida, y con más frecuencia en neonatos alimentados con lactancia materna exclusiva que no recibieron profilaxis con vitamina K al nacer. La deficiencia grave de vitamina K también es más habitual en neonatos prematuros. Esta patogenia se debe a la falta de vitamina K libre de la madre, junto con la ausencia de la flora intestinal bacteriana que normalmente es responsable de la síntesis de vitamina K. La leche materna es una fuente inadecuada de vitamina K, lo que explica por qué las complicaciones hemorrágicas son más frecuentes en neonatos alimentados solo con lactancia materna que en los alimentados con lactancia mixta o solo con fórmula. Esta forma clásica de enfermedad hemorrágica del recién nacido, que responde (y se evita por completo) al tratamiento con vitamina K exógena, debería distinguirse de las deficiencias congénitas raras de factores de la coagulación que no responden a la vitamina K, que pueden producirse en neonatos por lo demás asintomáticos (v. cap. 503).

La hemorragia por deficiencia de vitamina K de **inicio precoz** (después de nacer, pero en las primeras 24 h) se produce si la madre ha recibido tratamiento crónico con ciertos fármacos (p. ej., el anticoagulante warfarina, los anticonceptivos difenilhidantoína o fenobarbital, fármacos hipocolesterolemiantes) que interfieren con la absorción o la función de la vitamina K. Estos neonatos pueden tener una hemorragia grave, que suele corregirse con rapidez mediante la administración de vitamina K, aunque algunos tienen una respuesta escasa o diferida. Si se sabe que una madre está tomando estos fármacos en una fase avanzada de la gestación, debería medirse el TP del neonato en la sangre del cordón y se le deberían administrar de inmediato 1-2 mg de vitamina K por vía intravenosa. Si el TP está muy prolongado y no mejora, o en presencia de una hemorragia significativa, se deberían administrar 10-15 ml de plasma fresco congelado. En cambio, la hemorragia por deficiencia de vitamina K de **inicio tardío** (después de 2 semanas de vida) suele asociarse con cuadros que presentan una malabsorción de la vitamina K liposoluble, como la fibrosis quística, la hepatitis neonatal o la atresia biliar, y la hemorragia puede ser grave (tabla 124.6).

Tabla 124.6 Hemorragia por deficiencia de vitamina K (enfermedad hemorrágica del recién nacido)

	ENFERMEDAD DE COMIENZO PRECOZ	ENFERMEDAD CLÁSICA	ENFERMEDAD DE COMIENZO TARDÍO
Edad	0-24 h	2-7 días	1-6 meses
Sitios potenciales de hemorragia	Cefalohematoma Subgaleal Intracraneal Digestiva Ombligo Intraabdominal	Digestiva Mucosas del área otorrinolaringológica Intracraneal Poscircuncisión Cutánea Sitios de inyección	Intracraneal Digestiva Cutánea Mucosas del área otorrinolaringológica Sitios de inyección Torácica
Etiología/factores de riesgo	Fármacos maternos (fenobarbital, difenilhidantoína, warfarina, rifampicina, isoniazida) que interfieren con la concentración o absorción de la vitamina K Coagulopatía hereditaria	Deficiencia de vitamina K Lactancia materna exclusiva	Colestasis: malabsorción de vitamina K (atresia biliar, fibrosis quística, hepatitis) Deficiencia de abetalipoproteína Idiopática en neonatos asiáticos alimentados con lactancia materna Ingestión de warfarina
Prevención	Evitación de fármacos de alto riesgo Posiblemente vitamina K prenatal para el tratamiento de la madre (20 mg) antes del parto y administración posnatal al neonato poco después del parto	Se previene con vitamina K parenteral en el parto Los regímenes con vitamina K oral requieren la administración repetida	Se previene con vitamina K parenteral y oral en dosis alta durante períodos de malabsorción o colestasis
Incidencia	Muy rara	~2% si el neonato no recibe vitamina K poco después de nacer	Dependiente de la enfermedad primaria

La administración intramuscular (i.m.) de 1 mg de vitamina K (por lo general, **fitonadiona**, o vitamina K₁, la única forma de vitamina K disponible en algunos países, como Estados Unidos) poco después de nacer evita la disminución patológica de los factores dependientes de vitamina K en los neonatos a término. Sin embargo, esta profilaxis con vitamina K no es siempre eficaz para prevenir todos los casos de enfermedad hemorrágica del recién nacido, en particular en neonatos alimentados exclusivamente con lactancia materna y prematuros. Cuando un neonato presenta una hemorragia, una infusión i.v. lenta de 1-5 mg de vitamina K₁ es un tratamiento eficaz que mejora los defectos de la coagulación e interrumpe la hemorragia en unas horas. Una hemorragia grave, en particular en neonatos prematuros o en los que tienen una hepatopatía, puede requerir la transfusión de plasma fresco congelado o incluso de sangre completa. La mortalidad es baja con un diagnóstico y tratamiento precoces.

Varias décadas de experiencia han demostrado que el uso rutinario en Estados Unidos de vitamina K i.m. para la profilaxis es seguro y, en particular, no se asocia con un riesgo mayor de cáncer o leucemia infantiles. Aunque se ha sugerido que las dosis múltiples de vitamina K oral (1-2 mg al nacer, de nuevo al alta y otra vez a las 3-4 semanas de vida) son una alternativa, la vitamina K oral es menos eficaz para prevenir la hemorragia por deficiencia de vitamina K de inicio tardío, por lo que no puede recomendarse su uso rutinario. La profilaxis con vitamina K por vía i.m. sigue siendo el método de elección.

Otras formas de hemorragia neonatal pueden ser clínicamente indistinguibles de la enfermedad hemorrágica del recién nacido debida a deficiencia de vitamina K, pero no se evitan ni se tratan de forma eficaz con vitamina K. Por ejemplo, una presentación clínica idéntica puede deberse a cualquier defecto congénito de los factores de la coagulación sanguínea (v. caps. 503 y 504). Puede haber hematomas, melena y hemorragia poscircuncisión y del cordón umbilical; hasta el 70% de los casos de hemofilia (deficiencia de factor VIII o IX) se manifiestan clínicamente en el periodo neonatal. El tratamiento de estas deficiencias congénitas de factores de la coagulación requiere la reposición del factor específico o de plasma fresco congelado si no se dispone de concentrado del factor.

COAGULOPATÍA INTRAVASCULAR DISEMINADA

La coagulación intravascular diseminada (**CID**) en los neonatos se debe al consumo de los factores de la coagulación y plaquetas circulantes, por lo que puede manifestarse con hemorragia o trombosis y habitualmente con signos de lesión de órganos y un aumento de la mortalidad. Los neonatos afectados suelen ser prematuros; su evolución clínica se caracteriza a menudo por asfixia, hipoxia, acidosis, shock, hemangiomas, o infección. Dado que la CID es un evento secundario, el tratamiento más eficaz se dirige a corregir el problema clínico primario, como la infección, a interrumpir el consumo de los factores de la coagulación y a dar tiempo para reemplazarlos (v. cap. 510). Los neonatos con CID que tienen una hemorragia del sistema nervioso central, u otras hemorragias que planteen una amenaza vital inmediata, deberían recibir plasma fresco congelado, vitamina K y sangre si es necesario. Sin embargo, el tratamiento siempre debería precederse de análisis específicos para el estudio de la coagulación, así como de la medición del recuento de plaquetas.

TROMBOCITOPENIA NEONATAL

Véase el capítulo 511.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

124.5 Anasarca de origen no inmune

Cristina Tarango y Russell E. Ware

Debido al éxito a la hora de prevenir la hemólisis fetal por aloinmunización Rh, la anasarca fetal de origen no inmune y, a menudo, no hematológico es la causa más frecuente de anasarca fetal. La **anasarca** se define por dos o más colecciones de líquido fetales, como ascitis o edemas pleural, pericárdico o cutáneo (>5 mm) (fig. 124.8). Además, puede haber de forma asociada edema placentario (>6 mm), polihidramnios (50%) y el cuadro raro del **síndrome del espejo**, en el que la madre desarrolla edemas.

La incidencia de la anasarca de origen no inmune es de alrededor de 1/3.000 nacimientos, muchos de los cuales son prematuros. Las etiologías son numerosas; los trastornos cardíacos (estructurales y TSV) y cromosómicos son las etiologías identificables más frecuentes (tabla 124.7). La etiología se

Tabla 124.7 Afecciones asociadas con anasarca no inmunitaria

CARDIOVASCULARES	HEMATOLÓGICAS
Malformaciones	α-talasemia
Hipoplasia cardiaca izquierda	Transfusión fetomaterna
Defecto del canal auriculoventricular	Infección por parvovirus B19
Hipoplasia cardiaca derecha	Hemorragia intrauterina
Cierre del agujero oval	Deficiencia de G6PD
Ventrículo único	Deficiencias enzimáticas de los eritrocitos
Transposición de los grandes vasos	
Comunicación interventricular	
Comunicación interauricular	
Tetralogía de Fallot	
Anomalía de Ebstein	
Cierre prematuro del conducto arterioso	
Tronco arterioso	
Taquiarritmia	
Flutter auricular	
Taquicardia auricular paroxística	
Síndrome de Wolff-Parkinson-White	
Taquicardia supraventricular	
Bradíarritmia	
Otras arritmias	
Insuficiencia cardiaca de alto gasto	
Neuroblastoma	
Teratoma sacrococcígeo	
Angioma fetal grande	
Corioangioma placentario	
Hemangioma del cordón umbilical	
Rabdomioma cardíaco	
Otras neoplasias cardíacas	
Miocardiopatía	
CROMOSÓMICAS	INFECCIONES
45,X	Citomegalovirus
Trisomía 21	Toxoplasmosis
Trisomía 18	Parvovirus B19 (quinta enfermedad)
Trisomía 13	Sífilis
18q+	Herpes
13q-	Rubéola
45,X/46,XX	
Triploidía	
Otras	
CONDRODISPLASIAS	SECUENCIAS MALFORMATIVAS
Enanismo tanatofórico	Síndrome de Noonan
Costillas cortas con polidactilia	Artrogriposis
Hipoftofatasia	Pterigium múltiple
Osteogénesis imperfecta	Síndrome de Neu-Laxova
Acondrognésis	Síndrome de Pena-Shokeir
EMBARAZO GEMELAR	Distrofia miotónica
Síndrome de transfusión intergemelar	Síndrome de Saldino-Noonan
Gemelo acárdico	
OTRAS	METABÓLICAS
Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar	Enfermedad de Gaucher
Síndromes de acinesia fetal	Gangliosidosis GM ₁
Leucemia congénita	Sialidosis
Síndrome de calcificación arterial del lactante	Mucopolisacaridosis
Diabetes materna	
Trastornos linfáticos	
IPEX	
Idiopáticas	
URINARIAS	
Estenosis o atresia uretral	
Válvulas de la uretra posterior	
Nefrosis congénita (finlandesa)	
Síndrome de abdomen en ciruela pasa	
DIGESTIVAS	
Vólvulo del intestino medio	
Malrotación intestinal	
Duplicación del tracto intestinal	
Peritonitis meconial	
Fibrosis hepática	
Colestasis	
Atresia biliar	
Malformaciones vasculares hepáticas	

IPEX, síndrome de disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligado al X.

Adaptada de Wilkins I: Nonimmune hydrops. En Creasy RK, Resnick R, Iams JD, et al, editores: *Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine*, ed 7, Philadelphia, 2014, Elsevier (Box 37-1).



Fig. 124.8 Anasarca fetal. Imagen ecográfica longitudinal del feto, con líquido ascítico perfilando el hígado (flecha grande). La flecha pequeña muestra un derrame pleural por encima del diafragma. (De Wilkins I: Nonimmune hydrops. En Creasy RK, Resnick R, Iams JD, et al, editors: Creasy & Resnik's maternal-fetal medicine, ed 7, Philadelphia, 2014, Elsevier, Fig 37-2.)

desconoce en el 10-20% de los casos. Los mecanismos para el desarrollo de anasarca de origen no inmune no están bien establecidos (**fig. 124.9**).

El tratamiento intrauterino ha tenido éxito para la taquicardia supraventricular (TSV) fetal, el síndrome de transfusión intergemelar, las anemias no inmunitarias y algunos problemas fetales tratables con cirugía. El tratamiento posnatal incluye un enfoque en equipo del manejo en el paritorio, que suele requerir una intubación endotracheal inmediata y la transfusión de concentrados de eritrocitos si hay anemia. En los neonatos prematuros está indicado el uso de surfactante endotraqueal; puede que también se requiera el drenaje de derrames pleurales o pericárdicos voluminosos. Cuando el neonato está estabilizado, las pruebas diagnósticas orientarán el tratamiento adicional basado en la etiología. Para los pacientes sin una etiología evidente se recomienda una linfangiografía, la secuenciación del exoma (o genoma) completo y estudios de duplicación/deleción mediante microarrays para establecer el diagnóstico.

La mortalidad es de alrededor del 50% y es más alta en los neonatos más prematuros, los que tienen aneuploidías y los que presentan anasarca fetal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

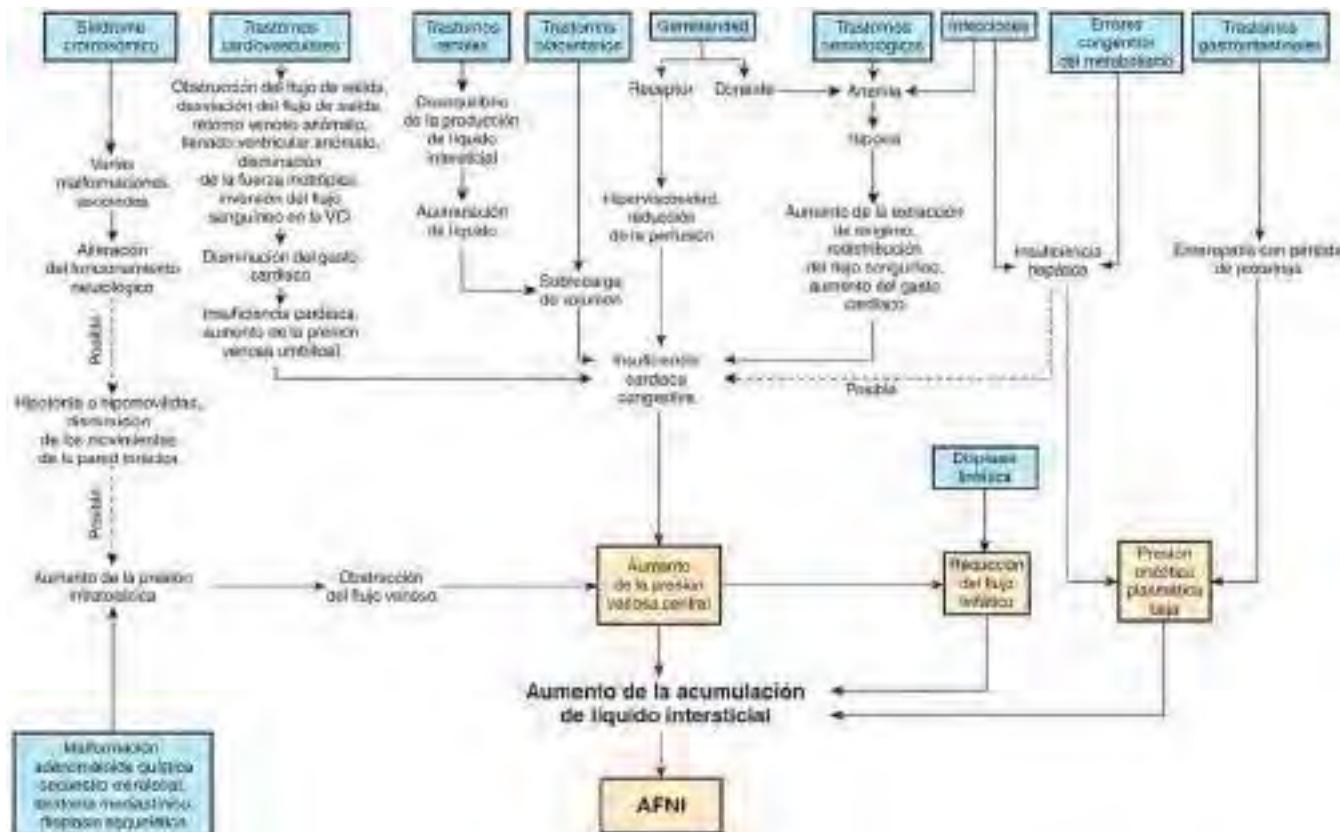


Fig. 124.9 Impacto de varias etiologías de anasarca de origen no inmune sobre la homeostasis de los líquidos. AFNI, anasarca fetal de origen no inmune; VCI, vena cava inferior. (Adaptada de Bellini C, Hennekam RCM: Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology, Am J Med Genet 158A:597-605, 2012.)

Capítulo 125

El ombligo

Amy T. Nathan

CORDÓN UMBILICAL

El cordón umbilical suele contener dos arterias umbilicales, la vena umbilical y una sustancia gelatinosa denominada gelatina de Wharton, todo ello recubierto por una vaina derivada del amnios y enrollado en una forma helicoidal. Las arterias umbilicales musculares llevan sangre desoxigenada desde el feto a la placenta y se anastomosan con las arterias ilíacas internas fetales. La vena umbilical lleva sangre oxigenada desde la placenta de vuelta al feto, donde fluye hacia la vena cava inferior a través del conducto venoso. El propio cordón umbilical contiene un volumen estimado de 20 ml/kg de sangre y actualmente se recomienda diferir el pinzamiento del cordón en el parto durante 30-60 segundos para facilitar la transfusión placentaria. En un feto a término, el cordón umbilical normal tiene una longitud de unos 55 cm. Los cordones anormalmente cortos se asocian con trastornos que disminuyen los movimientos fetales, como hipotonía fetal, oligohidramnios y restricción del espacio intrauterino, y aumentan el riesgo de complicaciones durante el trabajo de parto y el alumbramiento tanto para la madre como para el neonato. Los cordones largos (>70 cm) aumentan el riesgo de nudos auténticos, de circular de cordón alrededor del feto y/o de prolapse. Los cordones rectos no enrollados se asocian con anomalías, sufrimiento fetal y muerte fetal intrauterina.

Cuando se secciona el cordón después de nacer, ciertas partes de estas estructuras permanecen en la base, pero se obliteran de forma gradual. Los vasos sanguíneos se cierran funcionalmente, pero se mantienen permeables desde el punto de vista anatómico durante 10-20 días. Las arterias umbilicales se convierten en los ligamentos umbilicales laterales, la vena umbilical en el ligamento redondo y el conducto venoso en el ligamento venoso. El muñón del cordón umbilical suele desprenderse en un plazo de 2 semanas. La separación tardía del cordón, después de más de un mes, se ha asociado con defectos quimiotácticos de los neutrófilos y con una infección bacteriana descontrolada (v. cap. 153).

En alrededor de 5-10/1.000 nacimientos, solo hay una arteria umbilical; la frecuencia es mayor (35-70/1.000) en partos gemelares. Se estima que el 30% de los neonatos con una arteria umbilical única tienen otra anomalía estructural congénita (y a menudo varias). La presencia de múltiples anomalías sugiere un cariotipo anómalo, incluidas trisomías. No se considera que los neonatos con una arteria umbilical única de forma aislada tengan una anomalía cromosómica y no está indicado realizar una evaluación específica de estos neonatos aparte de una exploración física exhaustiva.

El **conducto onfalomesentérico (COM)** es una conexión embrionaria entre el intestino medio en desarrollo y el saco vitelino primitivo. Suele involucionar a las 8-9 semanas de gestación, pero si esto no se produce, puede quedar una conexión anómala entre el cordón umbilical y el tubo digestivo. El vestigio más frecuente del COM es un **divertículo de Meckel** (v. cap. 357), mientras que las anomalías que pueden ser sintomáticas en el periodo neonatal son un **seno o fistula** que podría drenar moco o contenido intestinal por el ombligo. Un **pólipo** umbilical es uno de los vestigios menos frecuentes y corresponde a mucosa digestiva expuesta en el muñón umbilical. El tejido del pólipos es rojo brillante y firme, con una secreción mucoide. El tratamiento de todos los vestigios del COM es la resección quirúrgica de la anomalía.

Un **uraco persistente** (quiste del uraco, uraco permeable o divertículo) se debe a la ausencia de cierre del conducto alantoideo y puede asociarse con una obstrucción del infundíbulo de salida de la vejiga urinaria. La permeabilidad debería sospecharse si drena un líquido amarillo claro transparente, similar a la orina, a través del ombligo. Los síntomas consisten en drenaje, una masa o quiste, dolor abdominal, eritema local e infección. Las anomalías del uraco deberían evaluarse mediante ecografía y un cistograma. El tratamiento del uraco persistente es la resección quirúrgica de la anomalía y la corrección de cualquier obstrucción del infundíbulo de salida de la vejiga urinaria existente.

HEMORRAGIA

La hemorragia por el cordón umbilical puede deberse a un traumatismo, a la ligadura inadecuada del cordón o a la ausencia de formación de un trombo normal. También puede indicar una enfermedad hemorrágica del recién

nacido u otra coagulopatía (sobre todo una deficiencia del factor XIII), septicemia o infección local. El neonato debería observarse con frecuencia durante los primeros días de vida, para que, si se produce una hemorragia, se detecte de forma precoz.

GRANULOMA

El muñón del cordón umbilical suele secarse y desprenderse en 1-2 semanas tras el parto. La superficie cruenta es cubierta por una capa de piel; se forma tejido cicatricial y la herida suele curarse en 12-15 días. La presencia de microorganismos saprófitos retraza la caída del cordón y aumenta las posibilidades de invasión por microorganismos patógenos. Las infecciones leves o la epitelización incompleta pueden provocar la formación de una zona húmeda de granulación en la base del cordón, con una secreción mucoide o mucopurulenta mínima. Se consiguen buenos resultados mediante la limpieza de la zona con alcohol varias veces al día.

En la base del cordón suele persistir un tejido de granulación, blando, de 3-10 mm de tamaño, vascular y granular, de color rojo pálido o rosado, y a veces con secreción seropurulenta. Este tejido se trata mediante la cauterización repetida con nitrato de plata a intervalos de varios días hasta que se seque la base.

INFECCIONES

El cordón umbilical desvitalizado constituye un medio ideal para el crecimiento bacteriano y una posible puerta de entrada para los microorganismos. El término **onfalitis** se refiere a la infección del muñón del cordón umbilical, del ombligo o de la pared abdominal circundante. La presencia de celulitis se asocia con una incidencia elevada de bacteriemia y la onfalitis complicada puede disseminarse al peritoneo, los vasos umbilicales o portales, o al hígado. La **fascitis necrotizante** (que suele ser polimicrobiana) se asocia con una mortalidad elevada. El tratamiento consiste en antibioterapia precoz con fármacos activos contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, por ejemplo con una penicilina antiestafilocócica o vancomicina en combinación con un aminoglucósido. Si se ha formado un absceso, puede requerirse una incisión quirúrgica y drenaje.

En los contextos comunitario y de atención primaria en los países en vías de desarrollo se ha demostrado que la aplicación tópica de clorhexidina en el cordón umbilical reduce la onfalitis y la mortalidad neonatal. Sin embargo, la estrategia ideal de los cuidados posnatales del cordón en el contexto hospitalario en los países desarrollados aún es motivo de debate. No existe una evidencia convincente de que la aplicación de antisépticos (incluida la triple tintura, el alcohol o la clorhexidina) sea superior a los cuidados secos del cordón a la hora de minimizar el riesgo de onfalitis en los neonatos en estos contextos, aunque estos tratamientos reducen la colonización bacteriana. La American Academy of Pediatrics no recomienda en la actualidad ningún método particular de cuidados del cordón para prevenir la infección.

HERNIA UMBILICAL

La hernia umbilical suele asociarse a **diástasis de los rectos** y se debe a un cierre incompleto o a una debilidad del anillo muscular umbilical. Los factores predisponentes son la raza negra y el bajo peso al nacer. La hernia aparece como una tumefacción blanda recubierta por piel que sobresale cuando el neonato llora, tose o hace fuerza, y que se puede reducir con facilidad a través del anillo fibroso del ombligo. La hernia está constituida por epiplón o pequeñas porciones de intestino delgado, con un tamaño que oscila entre menos de 1 cm y 5 cm de diámetro, pero las hernias grandes son infrecuentes. La mayoría de las hernias umbilicales que aparecen antes de los 6 primeros meses de vida desaparecen de forma espontánea hacia el año de vida. Incluso las hernias de gran tamaño (5-6 cm de diámetro máximo), también desaparecen de forma espontánea hacia los 5-6 años de edad. La **estrangulación** del contenido intestinal es excepcional. No se aconseja el tratamiento quirúrgico, a menos que la hernia persista a la edad de 4-5 años, provoque síntomas, se estrangule o siga creciendo después de la edad de 1-2 años. Las probabilidades de cierre espontáneo disminuyen en los defectos mayores de 2 cm.

ONFALOCELE CONGÉNITO

Un **onfalocele** es la herniación o protrusión del contenido abdominal por la base del cordón umbilical (fig. 125.1). A diferencia de la hernia umbilical, más frecuente, el saco está cubierto por peritoneo, pero sin piel que lo recubra, y la inserción del cordón umbilical distal en el propio saco diferencia esta anomalía de otros defectos de la pared abdominal, como la gastosquisis. El saco que sobresale de la cavidad abdominal tiene un tamaño variable en función de su contenido. En 1 de cada 5.000 nacimientos se produce la



Fig. 125.1 A, Omphalocele con inserción del cordón umbilical en el saco e intestino visible. B, Omphalocele con el hígado contenido en el saco. (Por cortesía del Dr. Foong Lim, Cincinnati Fetal Center en el Cincinnati Children's Hospital Medical Center.)

herniación de los intestinos por el cordón, y del hígado y los intestinos en 1 de cada 10.000 nacimientos. La cavidad abdominal es proporcionalmente pequeña debido a la falta de vísceras ocupantes de espacio. El tratamiento del omphalocele consiste en cubrir el saco con apósitos estériles empapados en solución salina, tras lo que se realiza la reparación quirúrgica precoz si el abdomen puede albergar los órganos eviscerados. Si el omphalocele es demasiado grande para permitir la reparación inmediata, el uso continuo de apósitos puede ser una medida transitoria que estimule la epitelización del saco. En ocasiones se puede utilizar una malla o material sintético similar para cubrir las vísceras si el saco se ha roto o si fuese necesaria una movilización excesiva de los tejidos para cubrir la masa y su saco intacto.

Muchos niños con omphalocele (50-70%) tienen malformaciones asociadas y alrededor del 30% tienen anomalías cromosómicas. La probabilidad de un cariotipo anómalo es mayor cuando el hígado es *intracorpóreo* (no situado en el saco). El omphalocele puede formar parte de síndromes bien definidos, como el **síndrome de Beckwith-Wiedemann**, que se caracteriza por omphalocele, macrosomía e hipoglucemia. La supervivencia de los neonatos afectados depende en gran medida de la presencia de malformaciones o anomalías cromosómicas asociadas. La supervivencia de los pacientes con omphalocele aislado es mayor del 90%.

TUMORES

Los tumores del ombligo son raros y consisten en angioma, enterotermatoma, quiste dermoide, mixosarcoma y quistes del uraco o vestigios del COM.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 126

Síndromes de abstinencia

126.1 Abstinencia neonatal

Scott L. Wexelblatt

El **síndrome de abstinencia neonatal** (SAN) es el diagnóstico clínico que reciben los neonatos que presentan signos de abstinencia después de la exposición intrauterina a opioides. El 55-94% de los neonatos expuestos a opioides desarrollan signos de abstinencia y el 30-65% de ellos requieren tratamiento farmacológico por una abstinencia grave. La incidencia de SAN ha aumentado cada año desde 2004 y era 5 veces más prevalente en 2013 que en 2004. El aumento del SAN se debe al mayor consumo de fármacos con receta por las embarazadas, al aumento del **tratamiento asistido con medicación (TAM)** para la adicción a opioides, al incremento del consumo ilícito de fármacos con receta y al mayor consumo de heroína. En 2001, el 1,1% de las mujeres embarazadas en Estados Unidos presentaban un consumo abusivo de analgésicos y de heroína y hasta al 12,9-28% de las mujeres se les prescribía un opioide en algún momento de su embarazo. Muchos factores influyen en la gravedad y la duración de la abstinencia, como el consumo de tabaco durante el embarazo, la lactancia materna después del parto, la estancia en una habitación compartida por el neonato y la madre y la implicación parental, la constitución genética y el policonsumo de sustancias.

Los signos clínicos del SAN se deben a la hiperexcitabilidad del sistema nervioso central (SNC) y a la inestabilidad neurovegetativa (fig. 126.1). Los signos del SAN pueden comenzar en un plazo de 24 h después del parto tras la exposición a heroína, de 48 h tras los opioides de acción corta y de 72-96 h tras la exposición a opioides de acción larga, como la metadona y la buprenorfina. Los signos más destacados del SAN son los temblores, el rechazo de la alimentación, el llanto excesivo, el sueño inadecuado y la hiperirritabilidad. Otros signos son los estornudos, los bostezos, el hipo, las sacudidas mioclónicas, las úlceras y las abrasiones cutáneas, los vómitos, la diarrea, la congestión nasal y las crisis convulsivas en los casos más graves.

La identificación de los neonatos con riesgo de SAN antes del alta es importante, debido al inicio tardío de los signos. El American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomienda el cribado materno universal para el consumo de drogas y se debería obtener el consentimiento materno si está indicado el análisis de drogas. Se ha demostrado que los análisis universales de drogas en la madre mejoran la identificación de los neonatos con riesgo de SAN, pero son más caros y puede que no sean de ayuda en estados con una legislación punitiva. Se prefieren los análisis maternos a los del neonato, porque los resultados están disponibles con rapidez, por lo general cuando el neonato nace. La realización de los análisis a las madres al ingresar en el hospital también puede descartar la exposición iatrogénica. También se utilizan los análisis en la orina, el meconio y el cordón umbilical del neonato para ayudar a identificar a los niños con riesgo de abstinencia e identificar el uso más antiguo por la madre. El momento en el que se dispone de estos resultados y los métodos especiales de recogida de la muestra hacen que el uso rutinario de estos análisis sea más difícil. La detectabilidad en la muestra de orina neonatal suele ser de 2-3 días para la metadona (hasta 6 días para sus metabolitos) y la buprenorfina, así como de 1-2 días para la heroína.

Se ha demostrado que el TAM es útil para las mujeres embarazadas con un trastorno por consumo de opioides. Las madres que reciben TAM tienen una mortalidad menor, un consumo de drogas ilícitas más bajo, una menor seroconversión del VIH y una actividad delictiva más limitada. Los fármacos más frecuentes en el TAM son la metadona o la buprenorfina. La metadona es un agonista μ -opioide completo, con una semivida de 24-36 h. Se administra una vez al día en clínicas de metadona debido al potencial de sobredosis. La buprenorfina es un agonista μ -opioide parcial con una semivida de 36-48 h. Se prescribe mensualmente como tratamiento domiciliario debido a que su efecto techo protege frente a la sobredosis.

TRATAMIENTO

El tratamiento de primera línea para todos los neonatos expuestos a opioides es el **soporte no farmacológico**, que consiste en envolver al neonato, colocarlo en un entorno oscuro y tranquilo (p. ej., luces tenues, televisión sin sonido), tenerlo en brazos y con cuidados de canguro, estimulación reducida y lactancia materna. El consumo de drogas ilegales (su continuación) es una contraindicación para la lactancia materna de los neonatos con SAN. El consumo materno de metadona o buprenorfina, así como la hepatitis C no son contraindicaciones

ESCALA DE ABSTINENCIA NEONATAL

Fecha: _____

Peso: _____

Sistema	Signos y síntomas	Puntuación	Hora a.m.	Hora p.m.	Comentarios
Trastornos del sistema nervioso central	Llanto agudo excesivo	2			
	Llanto agudo continuo	3			
	Duerme <1 h después de las tomas	3			
	Duerme <2 h después de las tomas	2			
	Duerme <3 h después de las tomas	1			
	Reflejo de Moro hiperactivo	2			
	Reflejo de Moro muy hiperactivo	3			
	Temblores leves, con estímulo	1			
	Temblores moderados-graves, con estímulo	2			
	Temblores leves, espontáneos	3			
	Temblores moderados-graves, espontáneos	4			
	Hipertonia muscular	2			
	Escoriación (área específica)	1			
Trastornos metabólicos/vasomotores/respiratorios	Sacudidas mioclónicas	3			
	Convulsiones generalizadas	5			
	Diáforesis	1			
	Fiebre <37,2-38,2 °C	1			
	Fiebre ≥38,4 °C	2			
	Bostezos frecuentes (>3-4 veces/intervalo)	1			
	Cutis reticular	1			
	Congestión nasal	1			
	Estornudos (>3-4 veces/intervalo)	1			
	Aleteo nasal	2			
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia respiratoria 60/min	1			
	Frecuencia respiratoria 60/min con tiraje	2			
	Succión excesiva	1			
	Rechazo del alimento	2			
	Regurgitación	2			
	Vómitos proyectivos	3			
	Heces blandas	2			
	Heces acuosas	3			
	PUNTUACIÓN TOTAL				
	Iniciales del evaluador				

Fig. 126.1 Escala de abstinencia neonatal utilizada para la evaluación de los neonatos que presentan un síndrome de abstinencia neonatal. El evaluador debería comprobar los signos o síntomas observados en varios intervalos de tiempo. Las puntuaciones se suman para obtener el total en cada evaluación. (Adaptada de Finnegan LP, Kaltenbach K. The assessment and management of neonatal abstinence syndrome. En Hoekelman RA et al, editores: Primary pediatric care, ed 3, St. Louis, 1992, Mosby, p 1367.)

para la lactancia materna. La estandarización del tratamiento no farmacológico haciendo más hincapié en la evaluación clínica (es decir, valoración de si el neonato se alimenta bien, duerme adecuadamente y se consuela con facilidad) que en las herramientas de valoración formales, que suelen requerir molestar al neonato, se ha asociado con un consumo significativamente menor de opioides en neonatos que tuvieron una exposición intrauterina a la metadona.

La decisión de usar un tratamiento farmacológico se ha basado tradicionalmente en las herramientas de evaluación mediante puntuaciones de enfermería. Las herramientas más utilizadas son las escalas de Finnegan y de Finnegan modificada (v. fig. 126.1). Otras herramientas de valoración son la de Lipsitz, el Índice de abstinencia neonatal a narcóticos, el Cuestionario de abstinencia neonatal y la escala MOTHER NAS. Los objetivos principales cuando se comienza el tratamiento farmacológico son mejorar los signos y el bienestar del neonato, así como evitar el empeoramiento de la abstinencia que podría causar crisis comiciales.

Cuando se requiere un tratamiento para el SAN, suele consistir en morfina o metadona (tabla 126.1). La **morfina** es un opioide de acción corta que se administra cada 3-4 h con una pauta basada en el peso o en los síntomas. La **metadona** es un opioide de acción larga que puede administrarse dos veces al día después de las dosis de carga y se dispone de un protocolo farmacocinético de interrupción de su uso basado en el peso. La **buprenorfina** sublingual se ha propuesto como tratamiento alternativo. La buprenorfina y algunas formulaciones de metadona contienen niveles elevados de etanol, que pueden ser perjudiciales para el neonato. Se ha demostrado que el

empleo de un protocolo estricto para el SAN con guías sobre el inicio y la interrupción disminuye tanto la duración de la hospitalización como el número de días de tratamiento con opioides, y puede ser tan importante como el opioide principal que se utiliza para el tratamiento de primera línea.

El **tratamiento adyuvante** se inicia cuando el opioide principal no es eficaz para controlar los signos de SAN. Los dos fármacos más frecuentes que se utilizan como tratamiento adyuvante son el **fenobarbital** y la **clonidina**. Los neonatos con SAN también pueden tener un gasto energético adicional, por lo que se les debe pesar con frecuencia y se deben aplicar estrategias para aumentar la ingesta calórica si se produce una pérdida de peso mayor de lo esperado en la primera semana de vida.

El pronóstico a largo plazo de los neonatos con SAN es multifactorial y no se conoce por completo. Se debe comenzar un seguimiento estrecho para monitorizar el crecimiento y el desarrollo, los trastornos visuales y los problemas conductuales/del aprendizaje.

Se puede producir una **abstinencia del fenobarbital y de las benzodiazepinas** en neonatos de madres adictas a estos fármacos, pero los signos son autolimitados y no requieren tratamiento farmacológico. Los signos pueden ser de inicio tardío y comenzar a un promedio de edad de 7 días (rango: 2-14 días). Los neonatos pueden tener un estadio agudo breve consistente en irritabilidad, llanto constante, somnolencia, hipotonia y movimientos bucales, seguido de un estadio prolongado consistente en un aumento del apetito, babeo y arcadas frecuentes, irritabilidad, diaforesis y alteración del patrón de sueño. Todas estas anomalías pueden durar semanas.

Tabla 126.1 Fármacos usados en el tratamiento farmacológico del síndrome de abstinencia neonatal (SAN)

FÁRMACO	POSOLOGÍA INICIAL	AUMENTOS DE DOSIS	PAUTA DE INTERRUPCIÓN	AÑADIR TRATAMIENTO ADYUVANTE
Morfina	0,05 mg/kg/dosis cada 3 h	Aumento de la dosis un 10-20%	10% de la dosis de estabilización cada 24 h	>1 mg/kg/día de morfina Imposibilidad de suspender el fármaco durante 2 días
Metadona	0,1 mg/kg/dosis cada 6 h, 4 dosis	Aumentar a cada 4 h si no se puede lograr	0,7 mg/kg/dosis cada 12 h × 2 dosis, después 0,05 mg/kg/dosis cada 12 h × 2; 0,04 mg/kg/dosis cada 12 h × 2; 0,03 mg/kg/dosis cada 12 h × 2; 0,02 mg/kg/dosis cada 12 h × 2; 0,01 mg/kg/dosis cada 12 h × 2; 0,01 mg/kg/dosis cada 24 h × 1	Imposibilidad de suspender durante 2 días
Buprenorfina	4 µg/kg cada 8 h	2 µg/kg hasta un máximo de 15 µg/kg	3 µg/kg/dosis cada 8 h × 3 dosis; 2 µg/kg/dosis cada 8 h × 3; 2 µg/kg/dosis cada 8 h × 2; 2 µg/kg/dosis cada 24 h × 1	Imposibilidad de suspender durante 2 días
Fenobarbital	20 mg/kg	—	5 mg/kg/día	N/D
Clonidina	1,5 µg/kg/dosis cada 3 h	Aumento del 25% de la dosis cada 24 h	10% cada día	N/D

N/D, no disponible.

El consumo de cocaína y metanfetamina en mujeres embarazadas es menos frecuente que el de opioides y la abstinencia aguda en estos niños no es habitual. Sin embargo, las complicaciones del parto pueden ser graves con ambas drogas y pueden consistir en parto prematuro, desprendimiento de placenta, crecimiento intrauterino retardado y asfixia fetal. La cocaína puede detectarse durante 6-8 h en la orina neonatal y la metanfetamina durante 1-2 días. En una etapa precoz, los neonatos expuestos pueden tener patrones de sueño anómalos, rechazo de la alimentación, temblores e hipertonia. Las consecuencias a largo plazo consisten en deterioro del procesamiento de la información auditiva, retraso del desarrollo y discapacidades del aprendizaje. A los 4 años de edad, los niños expuestos a la cocaína en la etapa prenatal presentan deterioros cognitivos y son menos propensos a tener un CI por encima de la media.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

126.2 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina maternos y síndromes conductuales neonatales

Jennifer McAllister

Alrededor del 18% de las mujeres tienen depresión durante el embarazo. Cuando se requiere tratamiento farmacológico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina) son los más prescritos. Además, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN; venlafaxina, duloxetina) y los antidepresivos tricíclicos (ATC) se han usado para tratar a las mujeres embarazadas con trastornos depresivos o de ansiedad. Alrededor del 3,5% de todas las mujeres embarazadas en los países occidentales utilizan fármacos psicotrópicos durante su embarazo y todos ellos atraviesan la placenta. La exposición a estos fármacos en la etapa intrauterina puede conllevar un riesgo mayor de malformaciones congénitas, síndrome de mala adaptación neonatal (SMAN) y de hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN).

Los estudios son discordantes en cuanto al riesgo de malformaciones congénitas graves (en particular de malformaciones cardíacas) y el uso de antidepresivos en el embarazo. Se cree que el uso de paroxetina y fluoxetina conlleva el máximo riesgo de malformaciones congénitas. Algunas malformaciones descritas son la anencefalía, la comunicación interauricular, la obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, el omfalocele y la gastosquisis. Aunque el riesgo relativo puede aumentar, la aparición de malformaciones congénitas es baja.

Los síntomas de SMAN suelen aparecer en las primeras 8 horas tras el parto y suelen persistir durante los primeros 2-6 días de vida. Si no se desarrollan síntomas en 48 h, no es probable que el neonato presente un SMAN. El SMAN afecta a los sistemas neurológico, autónomico, respiratorio y gas-

trointestinal. Los síntomas consisten en reflejo de succión débil, irritabilidad, temblores, hipertonia e hipotonía, hipertermia, llanto débil o ausente, trastornos del sueño, hipoglucemias, problemas respiratorios, vómitos y diarrea, así como convulsiones. La mayoría de los síntomas son leves y los síntomas graves son infrecuentes. No se han descrito fallecimientos. Muchos investigadores creen que la etiología del SMAN se debe tanto a la toxicidad como a la abstinencia de los fármacos antidepresivos y los síntomas de ambas son similares. Los síntomas relacionados con la toxicidad suelen producirse *inmediatamente después del parto* cuando las concentraciones de los fármacos en el lactante son elevadas, mientras que los síntomas relacionados con la abstinencia se producen *8-48 h después del parto* cuando las concentraciones del medicamento en los lactantes son bajas.

En la mayoría de los estudios, se ha descrito que la incidencia de SMAN con la exposición a ISRS es de alrededor del 30%. La exposición a IRSN tiene un riesgo similar al de los ISRS. Los neonatos expuestos a ATC tienen un riesgo de SMAN del 20-50%.

La HPPN suele observarse justo después del parto, pero los síntomas pueden tener una intensidad variable, desde una insuficiencia respiratoria leve hasta una grave. La exposición a ISRS en fases más tardías del embarazo se ha asociado a un riesgo mayor de HPPN.

El **tratamiento** consiste en medidas de soporte. La mayoría de los casos son leves, de corta duración y autolimitados. Las tomas pequeñas y frecuentes, a demanda, envolver al neonato y el contacto piel con piel son medidas de soporte beneficiosas para los niños durante este proceso. La lactancia materna protege frente al desarrollo de SMAN y debería fomentarse, porque muchos fármacos antidepresivos son seguros con esta forma de lactancia. Los neonatos se pueden observar en la planta de maternidad con sus madres a menos que haya síntomas específicos que requieran una evaluación y tratamiento adicionales. Los neonatos deberían observarse durante un mínimo de 48 h para garantizar que no desarrollan síntomas significativos de SMAN. No se han descrito diferencias de CI ni del desarrollo en los neonatos con SMAN. Se necesitan más investigaciones para evaluar los efectos a largo plazo de la exposición intrauterina a antidepresivos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

126.3 Exposición fetal al alcohol

Carol Weitzman

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor de una de cada diez mujeres embarazadas refiere haber consumido alcohol en los últimos 30 días y una de cada 33 refiere un consumo excesivo episódico. Entre estas últimas, el promedio de episodios de consumo excesivo episódico es de 4,6. De las mujeres no embarazadas que están en edad fértil, alrededor del 50% refieren haber consumido alcohol en los últimos 30 días

y alrededor del 20% refiere un consumo excesivo episódico de alcohol. Debido a que casi el 50% de los embarazos en Estados Unidos no son planificados, se puede producir una **exposición prenatal al alcohol (EPA)** antes de que una mujer sepa que está embarazada.

El alcohol es un teratógeno conocido que puede causar una lesión irreversible del SNC que lleve a una disfunción que puede oscilar de relativamente leve a grave. La EPA afecta a todos los estadios de desarrollo cerebral, desde la neurogénesis a la mielinización, a través de mecanismos que incluyen una alteración de las interacciones intercelulares y de la expresión génica, así como el estrés oxidativo responsable de anomalías como una reducción del volumen cerebral en el lóbulo frontal, los núcleos estriado y caudado, el tálamo y el cerebelo, el adelgazamiento del cuerpo caloso y anomalías de la función de la amígdala.

Los **trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF)** son las causas más frecuentes de retraso del desarrollo y discapacidad intelectual evitables. Las tasas de prevalencia varían por varios motivos. En primer lugar, el método de determinación y las definiciones diagnósticas específicas utilizadas pueden influir en las tasas. Además, suele ser difícil obtener una información precisa sobre la EPA, porque las madres suelen negar la cantidad de alcohol consumida debido al miedo a los servicios de protección de menores y a que su hijo sea alejado del hogar, la vergüenza y la culpa asociadas con el consumo del alcohol durante el embarazo, así como al miedo a ser juzgadas. Por último, no se suele preguntar en detalle a las madres durante o después del embarazo sobre el consumo de alcohol en la gestación para evaluar con precisión el grado de EPA. La red de vigilancia del síndrome alcohólico fetal (SAF) de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estadounidenses utilizó historias clínicas de varios estados e identificó a 0,3 casos por 1.000 niños de 7-9 años. Esta prevalencia es mucho menor que la obtenida mediante estudios de detección activa de casos en Estados Unidos y en Europa occidental, que han estimado una prevalencia del 2-5%. En otro estudio se describieron tasas similares, de 24-48 casos por 1.000 niños (2,4-4,8%) para todos los TEAF y de 6-9 casos por 1.000 (0,6-0,9%) para el SAF en particular. Los estudios en los que se ha evaluado la EPA mediante análisis anónimos del meconio han demostrado una identificación 4,26 veces mayor del consumo de alcohol durante el embarazo en comparación con los datos descritos por las madres. Se ha descrito que las tasas de TEAF son mayores en niños que viven en la pobreza, en poblaciones de nativos estadounidenses y en niños que viven en hogares de acogida. En estos niños suele no detectarse; y hasta el 86,5% de los jóvenes acogidos y adoptados con TEAF no se diagnostican o se diagnostican de forma incorrecta dentro del espectro del SAF.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Las guías clínicas actualizadas para el diagnóstico de los TEAF en Estados Unidos se publicaron en 2016, al igual que las guías canadienses, que se solapan con las estadounidenses, pero también tienen diferencias importantes. La EPA puede hacer que un niño tenga uno de los TEAF, un término genérico no diagnóstico en Estados Unidos. Los diagnósticos se determinan en función de la presencia o ausencia de 1) las características faciales típicas, 2) el retraso del crecimiento pre/posnatal, 3) la deficiencia del crecimiento cerebral y las anomalías de la morfogénesis o de la neurofisiología, 4) el deterioro neuroconductual y 5) el consumo materno de alcohol durante el embarazo.

Los TEAF engloban el **síndrome alcohólico fetal (SAF)**, el **síndrome alcohólico fetal parcial (SAFP)**, el **trastorno del neurodesarrollo relacionado con el alcohol (TNRA)**, la **malformación congénita relacionada con el alcohol (MCRA)** y el **trastorno neuroconductual asociado con la exposición prenatal al alcohol (TN-EPA)**, un término introducido en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5^a edición (DSM-5)*. En la **tabla 126.2** se describen las características diagnósticas específicas de cada uno de los TEAF. El SAF y el SAFP son los únicos TEAF que pueden diagnosticarse en ausencia de unos antecedentes maternos confirmados de EPA. Las características dismorfológicas faciales clave son las hendiduras palpebrales cortas, un borde bermellón fino del labio superior y un philtrum liso (**fig. 126.2**). El diagnóstico diferencial del SAF engloba el síndrome de Williams, el síndrome de Dubowitz, el síndrome fetal por valproato, los efectos de la fenilcetonuria materna y otras exposiciones prenatales a toxinas. Cuando existe una EPA no confirmada, puede que se requiere una evaluación genética. El **TN-EPA** se incluye en el DSM-5 como un «cuadro que requiere estudios adicionales» y también se pone como ejemplo en el epígrafe de «Otros trastornos del neurodesarrollo específicos». Aunque el diagnóstico de TN-EPA se solapa con el de **TNRA**, el TN-EPA trata de describir los efectos conductuales y de salud mental que se producen en un niño con EPA. A diferencia del TNRA se puede diagnosticar un TN-EPA además de un SAF o SAFP. El TN-EPA ha



Fig. 126.2 Características del síndrome alcohólico fetal. Al nacer (A) y a los 4 años de edad (B). Obsérvense las hendiduras palpebrales cortas, el philtrum liso y largo con el borde bermellón, así como el hirsutismo en el neonato. (De Jones KL, Smith DW: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy, Lancet 2:999-1001, 1973.)

organizado los déficits en tres áreas: deterioro neurocognitivo, deterioro de la autorregulación y deterioro del funcionamiento adaptativo. En las guías canadienses actualizadas, el «trastorno del espectro alcohólico fetal» se considera un término diagnóstico con dos categorías: TEAF con características faciales centinela y TEAF sin características faciales centinela. Estas guías también han eliminado el *retraso del crecimiento* como un criterio diagnóstico y han incluido una categoría de riesgo para los niños con EPA confirmada que eran demasiado pequeños para cumplir los criterios de déficits del neurodesarrollo, o en quienes la evaluación era incompleta, así como para los niños con características faciales cardinales sin documentación o evidencia de deterioro grave en los ámbitos del neurodesarrollo.

No se ha identificado un umbral o patrón seguro de consumo de alcohol y se cree que cualquier EPA conlleva un riesgo para un feto en desarrollo. La exposición significativa al alcohol se ha definido cuidadosamente en las guías actualizadas. Se puede obtener información de diversas fuentes, además de la madre biológica: los familiares, los progenitores de acogida o adoptivos, los organismos de servicios sociales que observaron el consumo materno de alcohol durante el embarazo, o las historias clínicas que documentan la EPA, el tratamiento del consumo de alcohol, o los problemas sociales, legales o médicos relacionados con dicho consumo durante el embarazo. La EPA en el primer trimestre causa la *dismorfia facial* clásica asociada con el SAF y otros defectos estructurales. La EPA puede tener otros efectos perjudiciales (p. ej., aborto espontáneo, defecto del crecimiento) sobre el feto durante el embarazo. Se utilizan varias herramientas de cribado bien validadas para identificar el consumo de alcohol en las mujeres embarazadas y no embarazadas en edad fértil, como T-ACE (Tolerance, Annoyance, Cut down, Eye-opener), CAGE (Cut back, Annoyed, Guilty, Eye-Opener), CRAFFT, Audit-C (Alcohol Use Disorders Identification Test) y TWEAK (Tolerance, Worried, Eye opener, Amnesia, Kut Down). No se dispone de herramientas similares bien validadas para preguntar sobre el consumo de alcohol en el pasado. Los pediatras pueden plantear las siguientes dos preguntas para determinar la probabilidad de una EPA significativa: «En los tres meses previos a saber que estaba embarazada, ¿cuántas veces tomó cuatro o más bebidas alcohólicas al día?» y «Durante su embarazo, ¿cuántas veces tomó alcohol?». Si se obtiene una respuesta afirmativa a cualquiera de las preguntas, el médico puede continuar preguntando para determinar el nivel de EPA 1) «Durante su embarazo, de promedio, ¿cuántos días a la semana bebió alcohol?» 2) «Durante su embarazo, en un día típico en el que bebiese alcohol, ¿cuántas bebidas tomó?» y 3) «Durante su embarazo, ¿cuál fue el número máximo de bebidas que tomó al día?».

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación de las características neuroconductuales y neurocognitivas de los niños con TEAF es muy variable, debido a la cronología y la cuantía de la EPA, así como a las características particulares de la madre biológica y del niño. La presentación puede oscilar de retrasos del neurodesarrollo relativamente leves a una discapacidad intelectual grave, aunque alrededor

Tabla 126.2 | Características diagnósticas de los trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF)

TIPO DE TEAF	DISMORFOLOGÍA FACIAL	CREENCIERTO	CREENCIERTO CEREBRAL DEFICIENTE, MORFOGÉNESIS ANÓMALA O NEUROFISIOLOGÍA ANÓMALA	CARACTERÍSTICAS NEUROCONDUCTUALES	EXPOSICIÓN PRENATAL AL ALCOHOL (EPA)*
Síndrome alcohólico fetal (SAF)	≥2 de los siguientes: Hendiduras palpebrales cortas (\leq percentil 10) Borde bermellón fino del labio superior Philtrum liso	Talla y/o peso \leq percentil 10	O Perímetro cefálico \leq percentil 10 Anomalías cerebrales estructurales Convulsiones no febriles recidivantes	Con deterioro cognitivo: Evidencia de deterioro global (capacidad conceptual general \geq 1,5 DE por debajo de la media) O Déficit cognitivo en al menos dos dominios neuroconductuales \geq 1,5 DE por debajo de la media Con deterioro conductual sin deterioro cognitivo: Evidencia de déficit conductual en al menos 2 dominios \geq 1,5 DE por debajo de la media	No se requiere una EPA documentada
SAF parcial (SAFp)	≥2 de los siguientes: Hendiduras palpebrales cortas (\leq percentil 10) Borde bermellón fino del labio superior Philtrum liso	Talla y/o peso \leq percentil 10	O Perímetro cefálico \leq percentil 10 Anomalías cerebrales estructurales Convulsiones no febriles recidivantes	Con deterioro cognitivo: Evidencia de deterioro global (capacidad conceptual general \geq 1,5 DE por debajo de la media) O Déficit cognitivo en al menos dos dominios neuroconductuales \geq 1,5 DE por debajo de la media Con deterioro conductual sin deterioro cognitivo: Evidencia de déficit conductual en al menos 2 dominios \geq 1,5 DE por debajo de la media	Si se confirma una EPA, solo se requieren la dismorfología facial y las características neuroconductuales
Trastorno del neurodesarrollo relacionado con el alcohol (TNRA)	—	—	—	Con deterioro cognitivo: Evidencia de deterioro global (capacidad conceptual general \geq 1,5 DE por debajo de la media) O Déficit cognitivo en al menos dos dominios neuroconductuales \geq 1,5 DE por debajo de la media Con deterioro conductual sin deterioro cognitivo: Evidencia de déficit conductual en al menos 2 dominios \geq 1,5 DE por debajo de la media	Se requiere EPA confirmada
Defecto congénito relacionado con el alcohol (DCRA)	—	—	Una o más malformaciones específicas en modelos animales y estudios en seres humanos secundarias a exposición prenatal al alcohol	—	Se requiere EPA confirmada

Tabla 126.2 Características diagnósticas de los trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF) (cont.)

TIPO DE TEAF	DISMORFOLOGÍA FACIAL	CRECIMIENTO	CRECIMIENTO CEREBRAL DEFICIENTE, MORFOGÉNESIS ANÓMALA O NEUROFISIOLOGÍA ANÓMALA	CARACTERÍSTICAS NEUROCONDUCTUALES	EXPOSICIÓN PRENATAL AL ALCOHOL (EPA)*
Trastorno neuroconductual asociado con la exposición prenatal al alcohol (TN-EPA)	—	—	—	Deterioro neurocognitivo (1) Inteligencia global Funcionamiento ejecutivo Aprendizaje Memoria Razonamiento visuospatial Deterioro de la autorregulación (1) Estado de ánimo o conducta Atención Control de impulsos Deterioro del funcionamiento adaptativo (2) Lenguaje Comunicación e interacción sociales Habilidades de la vida diaria Habilidades motoras	Si no hay características faciales dismórficas típicas, se requiere una EPA confirmada

*Exposición prenatal al alcohol documentada:

≥6 bebidas/semana durante ≥2 semanas durante el embarazo.

≥3 bebidas por ocasión en ≥2 ocasiones durante el embarazo.

Documentación de problemas sociales o legales relacionados con el alcohol cerca (antes o durante) del embarazo índice (p. ej., conducir en estado de embriaguez o antecedentes de tratamiento de un trastorno relacionado con el alcohol).

Documentación de intoxicación durante el embarazo mediante análisis del contenido de alcohol en la sangre, el aliento o la orina.

Aumento del riesgo prenatal asociado con la ingesta de bebidas alcohólicas durante el embarazo evaluado mediante una herramienta de cribado validada.

del 75% de las personas con TEAF no tienen discapacidad intelectual. En los neonatos, los síntomas pueden ser inespecíficos y pueden consistir en irritabilidad, rechazo de la alimentación, dificultades para dormir, tendencia a la sobreestimulación con facilidad, o dificultades para establecer apego con los cuidadores. Los niños pequeños pueden presentar retrasos del desarrollo, inatención, impulsividad, problemas de interiorización y exteriorización, problemas sociales y dificultades con los compañeros, así como dificultades conductuales, como labilidad del estado de ánimo y rabietas o agresiones frecuentes. El perfil neurocognitivo de los niños con un TEAF que se manifiesta en la escuela primaria o secundaria incluye problemas con la velocidad de procesamiento, la memoria, el razonamiento visuospatial, el razonamiento, las matemáticas, la comprensión auditiva, el uso del lenguaje pragmático y las habilidades del funcionamiento ejecutivo. Los puntos fuertes del aprendizaje suelen incluir la decodificación, la lectura y el habla. En los adolescentes pueden acrecentarse las dificultades con el razonamiento abstracto, la gestión del tiempo y del dinero, así como las habilidades sociales y adaptativas.

El problema concurrente de salud mental más habitual que se observa en los niños con TEAF es el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (v. cap. 49), que se produce en más del 50% de los niños. Las personas con TEAF pueden tener problemas de autorregulación, de control de los impulsos y del funcionamiento adaptativo. Otros trastornos de salud mental que suelen observarse en niños y adolescentes con TEAF son el trastorno negativista desafiante y trastorno de la conducta, el trastorno de ansiedad, el trastorno de ajuste, trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo (p. ej., depresión, trastorno bipolar) y el trastorno de relación social desinhibida. Los TEAF pueden aumentar la gravedad o complejidad de estos problemas.

INTERVENCIONES Y TRATAMIENTO

Debido a la heterogeneidad de los problemas asociados con los TEAF, las intervenciones deben adaptarse para hacer frente al perfil de puntos fuertes y dificultades de cada niño o adolescente. Aunque la base de evidencia que evalúa las intervenciones para los niños y adolescentes con un TEAF es limitada y la mayoría de los estudios tienen tamaños muestrales pequeños, se están publicando datos sobre programas y tratamientos eficaces diseñados específicamente para niños con un TEAF. Los estudios respaldan que las intervenciones más eficaces comienzan en una etapa precoz y continúan durante toda la vida, incluyen un enfoque preventivo, son intensivas e

individualizadas, abarcan múltiples dominios de funcionamiento, incluyen educación y entrenamiento de los progenitores y se coordinan a través de los sistemas de asistencia. Los niños con un TEAF suelen necesitar apoyo e intervención en las áreas de aprendizaje, funcionamiento ejecutivo, habilidades adaptativas, habilidades sociales y relaciones con los compañeros, así como salud mental. Para aumentar la generalización de las habilidades y para garantizar que se memorizan, los niños con un TEAF requieren intervenciones consistentes y predecibles, órdenes sencillas, instrucciones repetidas y un número reducido de distracciones. Muchos niños se tratan con fármacos psicotrópicos. En la mayoría de los casos se prescriben estimulantes. Los niños con un TEAF suelen tratarse con un número mayor de fármacos y en dosis más elevadas, debido probablemente a unas respuestas atípicas o menos favorables.

RESULTADOS

Los niños con un TEAF tienen un riesgo mayor de **victimización** y de **acoso**, debido a menudo a un criterio social deficitario. Los niños y adolescentes que no se identifican y no se tratan de forma enérgica en una etapa precoz son mucho más propensos a tener discapacidades secundarias, como enfrentamientos con el sistema de justicia juvenil y reclusión, problemas de consumo de sustancias, problemas graves de salud mental, promiscuidad sexual y otros comportamientos sexuales inadecuados, tasas elevadas de fracaso/abandono escolar, subempleo o desempleo, así como problemas de salud. Los niños y adolescentes con un TEAF tienen una probabilidad del 95% a lo largo de la vida de recibir un diagnóstico de salud mental y presentan un riesgo mayor de **suicidio**. Aunque un TEAF no se puede curar, los efectos negativos a largo plazo causados por la EPA pueden reducirse mediante el inicio precoz de una intervención enérgica y sostenida. El coste estimado a lo largo de la vida de la asistencia de un niño con SAF es de 1,4 millones de dólares, con unos gastos médicos 9 veces mayores en promedio respecto a los de un niño sin SAF. Estas cifras aumentan significativamente cuando se incluyen los costes del cuidado de todos los niños con TEAF.

PAPEL DEL PEDIATRA

Los pediatras desempeñan un papel importante a la hora de identificar a los niños y adolescentes con un TEAF, mediante las preguntas a los progenitores sobre la EPA y el asesoramiento a las madres para que no

consuman alcohol si están planeando tener otro niño. Los pediatras deben evaluar a todas las madres respecto a la EPA y reducir el estigma asociado con estas preguntas. Deben considerar un TEAF en los niños que presenten problemas complejos del neurodesarrollo y neuroconductuales, anomalías estructurales, déficits del crecimiento y dismorfología facial. Es importante que los pediatras recuerden que, a pesar del mayor riesgo en ciertos grupos, los TEAF se producen en todos los grupos económicos, raciales y étnicos. Los pediatras deben documentar los hallazgos relacionados con la EPA y establecer un **hogar médico** para el niño con un TEAF que incluya una red de profesionales capaces de ayudar y de apoyar al niño y a la familia. La American Academy of Pediatrics ha desarrollado varios instrumentos para los TEAF (www.aap.org/fasd), con el fin de ayudar a los médicos de atención primaria a identificar a los niños con TEAF y a manejar sus problemas para reducir las consecuencias adversas a lo largo de la vida.

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

Capítulo 127

El sistema endocrino

Nicole M. Sheanon y Louis J. Muglia

Las urgencias endocrinas en el periodo neonatal son infrecuentes, pero el diagnóstico y tratamiento precoces son vitales para reducir la morbilidad.

El **enanismo hipofisario (deficiencia de hormona del crecimiento)** no suele identificarse al nacer, aunque los neonatos varones con **panhipopituitarismo** pueden presentar hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia y micropene. En cambio, el **enanismo constitucional** suele manifestarse como un retraso del crecimiento intrauterino que continúa en la etapa posnatal, con un peso y una talla sugeritivos de prematuridad, aunque hayan nacido después de una gestación de duración normal; el aspecto físico es normal.

El **hipotiroidismo congénito** es una de las causas evitables de discapacidad más frecuentes. El cribado congénito, seguido del tratamiento hormonal sustitutivo instaurado en los primeros 30 días de vida puede normalizar el deterioro cognitivo en los niños con hipotiroidismo congénito. Se observa en alrededor de 1 de cada 2.000 nacimientos a nivel mundial (v. cap. 581). Como la mayoría de estos niños con enfermedad grave y tratable están asintomáticos al nacer, en todos los estados se realiza su cribado. Aunque dicho cribado constituye una práctica estándar en muchos países, millones de niños nacidos en todo el mundo no se someten a dichas pruebas. La insuficiencia tiroidea puede manifestarse en el nacimiento cuando se trata de un cretinismo genético y en hijos de madres con hipertiroidismo durante el embarazo tratadas con fármacos antitiroideos (PTU). Los neonatos con trisomía 21 tienen una incidencia mayor de hipotiroidismo congénito y en ellos se debería realizar el cribado en el periodo neonatal. La presencia de estreñimiento, ictericia prolongada, bocio, letargo, hernia umbilical, macroglosia, hipotonía con hiporreflexia, piel moteada o frialdad de las extremidades debería sugerir un hipotiroidismo crónico grave. La **levotiroxina** es el tratamiento de elección, con el objetivo de una normalización rápida de la tirotropina (TSH) y de la tiroxina libre (T_4), para lograr el mejor resultado. El tratamiento con hormonas tiroideas está encaminado a mantener los valores de tiroxina total y de tiroxina libre en la mitad superior del intervalo normal durante los 3 primeros años de vida. El diagnóstico y el tratamiento precoces del déficit congénito de hormona tiroidea mejoran el pronóstico del desarrollo intelectual gracias al cribado de este déficit en todos los recién nacidos. El cribado neonatal con una derivación rápida a un endocrinólogo pediátrico, si existen resultados anómalos, ha mejorado el diagnóstico precoz y el tratamiento del hipotiroidismo congénito, así como el pronóstico intelectual.

La **hipotiroxinemia transitoria** de la prematuridad es más frecuente en los neonatos enfermos y en los muy prematuros. Estos niños tienen cifras de tiroxina bajas, pero valores normales de tirotropina sérica y de otras determinaciones del eje hipofisario-hipotalámico, lo que parece indicar que estos niños son eutiroideos químicamente. En ensayos con

tratamiento hormonal sustitutivo tiroideo no se han demostrado diferencias en la evolución del desarrollo u otras morbilidades. La práctica habitual es realizar un seguimiento de los valores de tiroxina hasta que se normalicen. El **hipertiroidismo transitorio** puede aparecer al nacer en los hijos de madres con hipertiroidismo establecido o curado (p. ej., enfermedad de Graves con positividad para los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH). En el capítulo 584 se ofrecen detalles sobre el diagnóstico y el tratamiento.

El **hipoparatiroidismo transitorio** puede manifestarse en forma de tetania o convulsiones del neonato debido a hipocalcemia y se asocia con niveles bajos de hormona paratiroidea e hipercalcemia. Se debería valorar la realización de pruebas para el síndrome de DiGeorge (v. cap. 589).

La necrosis de la grasa subcutánea puede causar **hipercalcemia** y se puede producir después de un parto traumático. En la exploración pueden apreciarse nódulos púrpura firmes en el tronco o las extremidades. Un lactante con hipercalcemia presenta irritabilidad, vómitos, hipertensión, escasa ganancia de peso y estreñimiento. La hipercalcemia neonatal también puede deberse a causas iatrogénicas (exceso de calcio o de vitamina D), a hipoparatiroidismo materno, a síndrome de Williams, a hiperplasia paratiroidea, o puede ser idiopática.

Las glándulas suprarrenales pueden sufrir numerosos trastornos que pueden manifestarse durante el periodo neonatal y precisar un tratamiento de urgencia. La **hemorragia suprarrenal** aguda y la insuficiencia suprarrenal son infrecuentes en el periodo neonatal. Entre los factores de riesgo se incluyen el parto vaginal, la macrosomía y la acidemia fetal. La presentación clínica suele ser leve, con una regresión espontánea. En los neonatos con hemorragia suprarrenal bilateral se debe evaluar la producción de cortisol (prueba de estimulación con dosis altas de ACTH), y en caso de insuficiencia está indicado un tratamiento con glucocorticoides y mineralocorticoides. Es importante diferenciar una hemorragia suprarrenal unilateral de un neuroblastoma. En todos los pacientes se debe realizar un seguimiento ecográfico y clínico para asegurar la resolución.

La **hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)** se sospecha por la presencia de vómitos, diarrea, deshidratación, hipertotasemia, hiponatremia, shock, genitales ambiguos o hipertrofia de clítoris. Algunos neonatos tienen genitales ambiguos e hipertensión. En un neonato con genitales ambiguos se puede realizar una ecografía pélvica y suprarrenal como ayuda diagnóstica. Una ecografía suprarrenal que muestre un patrón enrollado o cerebriforme, con aumento de tamaño y bilateral es específica de HSC. El diagnóstico se confirma con una concentración elevada de 17-hidroxiprogesterona para la edad gestacional. Debido a que el cuadro está determinado genéticamente, los hermanos recién nacidos de pacientes con la variedad con pérdida de sal de la hiperplasia corticosuprarrenal deberían observarse estrechamente en busca de manifestaciones de hiperplasia suprarrenal. El cribado neonatal, así como el diagnóstico y tratamiento precoces de este trastorno, puede evitar una pérdida de sal grave y resultados adversos. La hipoplásia congénita de las glándulas suprarrenales también puede causar insuficiencia suprarrenal durante la primera semana de vida (mutación de *DAX1*).

Los **trastornos del desarrollo sexual** pueden presentarse en el periodo neonatal con genitales ambiguos o atípicos, como criptorquidia bilateral, hipospadias, micropene, hipoplásia del escroto o clitoromegalia. Más de 20 genes se han asociado con trastornos del desarrollo sexual. En el tratamiento inicial debería participar un equipo multidisciplinario (endocrinología, urología, genética y neonatología) y requiere una comunicación franca con la familia. La asignación del sexo y la elección del nombre para el neonato deberían diferirse hasta que se completen las pruebas adecuadas. En el capítulo 606 se ofrecen más detalles sobre los trastornos del desarrollo sexual.

En las niñas recién nacidas con cuello alado, linfedema, hipoplásia de los pezones, cutis laxa, línea de implantación del pelo baja en la nuca, orejas de implantación baja, paladar ojival, deformidades ungueales, cubito valgo y otras anomalías debería sospecharse un **síndrome de Turner**. El linfedema de las manos o de las extremidades inferiores puede ser la única indicación en ocasiones. El cariotipo puede confirmar el diagnóstico (v. cap. 604.1).

La **diabetes mellitus neonatal transitoria (DMNT)** es infrecuente y suele presentarse el primer día de vida (v. cap. 607). Suele manifestarse con poliuria, deshidratación, pérdida de peso o acidosis en neonatos que son pequeños para la edad gestacional. La causa más frecuente (70%) es una alteración del locus con impronta situado en el cromosoma 6q24. Un grupo selecto de pacientes con DMNT tiene un riesgo de recurrencia de la diabetes más adelante en la vida.

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

127.1 Neonatos de madres diabéticas

Nicole M. Sheanon y Louis J. Muglia

La diabetes (tipo 1, tipo 2 o gestacional) en el embarazo aumenta el riesgo de complicaciones y de resultados adversos en la madre y el niño. Las complicaciones relacionadas con la diabetes son más leves en la diabetes gestacional que en la pregestacional (tipo 1 o 2 preexistente). Los resultados del embarazo se correlacionan con el inicio, la duración y la gravedad de la hiperglucemia materna. La planificación previa al embarazo y un control glucémico estrecho (hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}] <6,5%) son cruciales en la **diabetes pregestacional** para lograr los mejores resultados para la madre y el neonato. El riesgo de **embriopatía diabética** (defectos del tubo neural, malformaciones cardíacas, síndrome de regresión caudal) y los abortos espontáneos son máximos en pacientes con diabetes pregestacional que tienen un control deficiente (HbA_{1c} >7%) en el primer trimestre. El riesgo de malformaciones congénitas en la **diabetes gestacional** solo está ligeramente aumentado en comparación con la población general, puesto que la duración de la diabetes es menor y la hiperglucemia se produce más adelante en la gestación (por lo general, después de las 25 semanas).

Las madres con diabetes pregestacional y gestacional tienen una incidencia elevada de complicaciones durante el embarazo. Las madres con diabetes tienen más frecuencia de polihidramnios, preeclampsia, parto prematuro (inducido y espontáneo) e hipertensión crónica. El crecimiento fetal acelerado también es frecuente y el 36-45% de los **neonatos de madres diabéticas** (NMD) nacen grandes para la edad gestacional (GEG). El retraso del crecimiento fetal se observa en madres con diabetes pregestacional y enfermedad vascular, pero es menos frecuente. La mortalidad fetal es mayor en madres con diabetes tanto pregestacional como gestacional que en madres no diabéticas, pero las tasas han disminuido drásticamente a lo largo de los años. La muerte del feto durante el embarazo se asocia con una diabetes materna mal controlada, en especial con **cetoacidosis diabética**. La mortalidad neonatal de los NMD es más de cinco veces superior a la de los neonatos de madres no diabéticas y es mayor en todas las edades gestacionales y con cualquier categoría de peso al nacer para la edad gestacional. La tasa es mayor en mujeres con diabetes pregestacional, tabaquismo, obesidad, hipertensión y cuidados prenatales deficientes.

FISIOPATOLOGÍA

La secuencia patogénica probable consiste en que la hiperglucemia materna causa **hiperglucemia fetal** y la respuesta pancreática fetal provoca **hiperinsulinemia** o **hiperinsulinismo** fetal. Se debe saber que, aunque la glucosa materna atraviesa la placenta, la insulina materna y exógena no lo hace. A continuación, la hiperinsulinemia e hiperglucemia fetales aumentan en el hígado la captación de glucosa y la síntesis de glucógeno, aceleran la lipogénesis y aumentan la síntesis de proteínas (fig. 127.1). Otros hallazgos patológicos relacionados son la hipertrofia e hiperasplásia de las células β-pancreáticas, el aumento de peso de la placenta y de los órganos del neonato (salvo el cerebro), la hipertrofia miocárdica, el aumento de la cantidad de citoplasma en las células hepáticas y la hematopoyesis extracelular. El hiperinsulinismo y la hiperglucemia provocan acidosis fetal, que puede aumentar la tasa de mortalidad neonatal. La separación de la placenta al nacer interrumpe de forma repentina la infusión de glucosa en el neonato sin un efecto proporcional sobre el hiperinsulinismo, lo que provoca hipoglucemia durante la primera hora de vida. El riesgo de hipoglucemia de rebote puede disminuirse mediante un control estrecho de la glucemia durante el trabajo de parto y el expulsivo.

La hiperinsulinemia se ha documentado en neonatos de madres con diabetes pregestacional y gestacional. Los neonatos de madres con diabetes *pregestacional* tienen una concentración de insulina plasmática en ayuno mayor que los neonatos normales, a pesar de una glucemia similar, y responden a la glucosa con una elevación anormalmente precoz de la insulina plasmática. Después de la administración de arginina, también tienen una respuesta de insulina aumentada y unas tasas mayores de desaparición de la glucosa en comparación con los neonatos normales. En cambio, las tasas de producción y utilización de glucosa en ayunas están disminuidas en los neonatos de madres con diabetes *gestacional*. Aunque el hiperinsulinismo probablemente sea la causa principal de hipoglucemia, las respuestas menores a la adrenalina y al glucagón pueden ser factores contribuyentes. Los neonatos de madres con diabetes pregestacional y gestacional tienen un riesgo de hipoglucemia neonatal en las primeras horas de vida, con un riesgo mayor en los neonatos tanto grandes como pequeños para la edad gestacional. Como se indicará más adelante, se recomienda un cribado y tratamiento enérgicos.

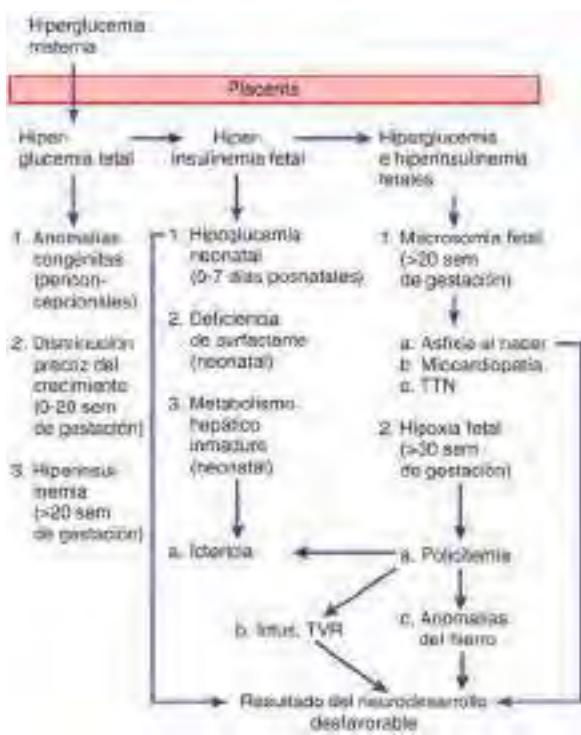


Fig. 127.1 Eventos fetales y neonatales atribuibles a la hiperglucemia fetal (columna 1), a la hiperinsulinemia fetal (columna 2) o a ambas de forma sinérgica (columna 3). El momento de riesgo se indica entre paréntesis. TTN, taquipnea transitoria del neonato; TVR, trombosis de la vena renal. (De Nold JL, Georgieff MK: Infants of diabetic mothers, Pediatr Clin North Am 51:619-637, 2004.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los neonatos de madres con diabetes pregestacional y los de madres con diabetes gestacional suelen tener un parecido sorprendente entre sí (fig. 127.2). Tienden a ser grandes y obesos debido al aumento de la grasa corporal y al incremento del tamaño visceral, con una cara hinchada y pleúrotica similar a la de los pacientes que han recibido corticoides. Estos neonatos también pueden tener un peso normal al nacer si la diabetes está bien controlada, o un peso bajo al nacer si han nacido prematuros o si sus madres tienen una vasculopatía diabética asociada. Los neonatos que son macrosómicos o GEG tienen un riesgo elevado de traumatismo obstétrico (lesión del plexo braquial) y de asfixia al nacer debido no solo a su gran tamaño, sino también a su menor capacidad de tolerar el estrés, sobre todo si tienen una miocardiopatía y otros efectos de la hiperinsulinemia fetal (tabla 127.1).

La **hipoglucemia** se desarrolla en alrededor del 25-50% de los neonatos de madres con diabetes pregestacional y en el 15-25% de aquellos cuyas madres tienen diabetes gestacional, pero solo un pequeño porcentaje de estos neonatos desarrollan síntomas. La probabilidad de que estos neonatos desarrollen hipoglucemia aumenta con las cifras mayores de glucemia en el cordón umbilical o en la madre en ayunas. El nadir de glucemia en el neonato suele alcanzarse a las 1-3 h de vida. La hipoglucemia puede persistir 72 h y en raros casos dura hasta 7 días. Se pueden administrar tomas frecuentes para tratar la hipoglucemia, pero algunos neonatos requieren glucosa intravenosa (i.v.).

Los neonatos tienden a estar inquietos, temblorosos e hiperexcitables durante los primeros 3 días de vida, aunque también pueden presentar hipotonía, letargo y succión débil. Lo más probable es que la aparición precoz de estos signos se relacione con la hipoglucemia, pero también puede estar causada por hipocalcemia e hipomagnesemia, que también se producen en las primeras 24-72 h de vida, debido a una respuesta tardía del sistema de la parathormona. La asfixia perinatal se asocia con una mayor irritabilidad y también aumenta el riesgo de hipoglucemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.

Muchos NMD presentan **taquipnea** durante los 2 primeros días de vida y puede ser una manifestación de hipoglucemia, hipotermia, policitemia, insuficiencia cardiaca, taquipnea transitoria o edema cerebral por trau-



Fig. 127.2 Neonato grande, obeso y pletórico, hijo de madre con diabetes gestacional. El niño nació a las 38 semanas de gestación, pero pesó 4.408 g. Aparte de su aspecto, su único síntoma era una dificultad respiratoria leve.

Tabla 127.1 Morbilidad en los neonatos de madres diabéticas

- Anomalías congénitas
- Insuficiencia cardíaca e hipertrofia septal cardiaca
- Deficiencia de surfactante, síndrome de dificultad respiratoria, taquipnea transitoria del recién nacido, hipertensión pulmonar persistente
- Hiperbilirrubinemia
- Hipoglucemias, hipocalcemia, hipomagnesemia
- Macrosomía, lesión nerviosa relacionada con un traumatismo obstétrico
- Trombosis de la vena renal
- Hemicolon izquierdo hipoplásico
- Muerte intrauterina inexplicada
- Policitemia
- Visceromegalia
- Predisposición a obesidad, resistencia a la insulina y diabetes más adelante en la vida

De Devaskar SU, Garg M: Disorders of carbohydrate metabolism in the neonate. En Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editores: *Fanaroff & Martin's neonatal-perinatal medicine*, ed 10, Philadelphia, 2015, Elsevier (Box 95-3).

matismo o asfixia durante el parto. Los NMD presentan una incidencia de **síndrome de dificultad respiratoria** (SDR) mayor que los de madres no diabéticas nacidos con una edad gestacional similar. Parece que esta mayor incidencia pueda estar relacionada con el efecto antagonista de la insulina sobre la estimulación de la síntesis de surfactante por el cortisol, lo que retrasa la maduración pulmonar. La policitemia suele producirse en el SDR, pues ambos se deben al hiperinsulinismo fetal.

La **cardiomegalia** es frecuente (30%) y la insuficiencia cardíaca aparece en el 5-10% de los NMD. También puede haber una hipertrofia del tabique interventricular, que se puede manifestar como una estenosis subaórtica hipertrófica idiopática transitoria. Se cree que esto se debe a hiperglucemia e hiperinsulinismo crónicos causantes de una carga de glucógeno en el corazón. Los inotrópicos empeoran la obstrucción, por lo que están contraindicados. Se ha demostrado que los bloqueantes β -adrenérgicos alivian la obstrucción, pero el cuadro se resuelve al final de forma espontánea con el tiempo.

Las **anomalías neurológicas agudas** (letargo, irritabilidad, rechazo de la alimentación) se pueden observar justo después de nacer y la cau-

sa puede determinarse por la cronología de los síntomas, como se ha indicado previamente (hipoglucemias, hipocalcemia, hipomagnesemia, o asfixia al nacer). Los síntomas se resolverán con el tratamiento de la causa subyacente, pero pueden persistir durante semanas si se deben a asfixia al nacer. El desarrollo neurológico y los centros de osificación tienden a ser inmaduros y a correlacionarse con el tamaño cerebral (que no está aumentado) y la edad gestacional en lugar de con el peso corporal total en los neonatos de madres con diabetes gestacional y pregestacional. Además, los NMD tienen una incidencia mayor de hiperbilirrubinemia, policitemia, deficiencia de hierro y trombosis de la vena renal. Esta última debería sospecharse en neonatos con una masa en el flanco, hematuria y trombocitopenia.

Los neonatos de madres con diabetes pregestacional tienen un riesgo 4 veces mayor de **anomalías congénitas** y el riesgo varía con la HbA_{1c} durante el primer trimestre cuando se produce la organogénesis. El objetivo recomendado para la HbA_{1c} periconceptual es menor del 6,5%. Aunque el riesgo de malformaciones congénitas aumenta a medida que se incrementan los niveles de HbA_{1c} , el riesgo puede estar aumentado incluso en el rango del objetivo terapéutico. Las anomalías congénitas del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular son más frecuentes, incluida la ausencia de cierre del tubo neural (encefalocele, mielomeningocele y anencefalia), la transposición de los grandes vasos, la comunicación interventricular (CIV), la comunicación interauricular (CIA), la hipoplasia del corazón izquierdo, la estenosis aórtica y la coartación aórtica. Otras anomalías menos frecuentes son el síndrome de regresión caudal, la atresia intestinal, la agenesia renal, la hidronefrosis y los riñones quísticos. El **síndrome del hemicolon izquierdo hipoplásico** es una anomalía rara que se desarrolla en los trimestres segundo y tercero debido a las fluctuaciones rápidas de la glucosa materna y, por tanto, fetal, que causan una alteración de la motilidad intestinal y del crecimiento intestinal subsiguiente. La ecografía prenatal y una exploración física exhaustiva del neonato identificarán la mayoría de estas anomalías. Una sospecha clínica elevada y una anamnesis prenatal adecuada ayudarán a identificar la necesidad de un cribado para las anomalías sutiles.

TRATAMIENTO

El tratamiento preventivo de los NMD debería iniciarse antes de nacer mediante evaluaciones preconceptionales y prenatales frecuentes de todas las madres con diabetes preexistente y de las mujeres embarazadas con diabetes gestacional. Esto incluye la evaluación de la madurez fetal, el perfil biofísico, la velocimetría Doppler y la planificación del parto de los NMD en hospitales que dispongan continuamente de asistencia obstétrica y pediátrica experta. El control glucémico preconceptual reduce el riesgo de anomalías y de otros resultados adversos en mujeres con diabetes pregestacional y el control de la glucemia durante el parto disminuye la incidencia de hipoglucemias neonatales. Las mujeres con diabetes tipo 1 que tienen un control estrecho de la glucosa durante el embarazo (glucemia diaria promedio $<95 \text{ mg/dL}$) dan a luz a neonatos con un peso al nacer y unas características antropométricas similares a las de los neonatos de madres no diabéticas. El tratamiento de la diabetes gestacional (dieta, monitorización de la glucosa, metformina e insulinoterapia a demanda) disminuye la tasa de resultados perinatales graves (muerte, distocia de hombros, fracturas óseas o parálisis nerviosas). Las mujeres con diabetes gestacional también pueden tratarse con éxito mediante **gliburida**, que puede no atravesar la placenta. En estas madres, la incidencia de macrosomía e hipoglucemias neonatales es similar a la incidencia en las madres con diabetes gravídica tratada con insulina. Las mujeres con diabetes pueden comenzar a extraerse leche antes del nacimiento del niño (≥ 36 semanas de edad gestacional), lo que proporcionará un aporte inmediato de leche para evitar la hipoglucemias.

Se deben realizar una vigilancia y unos cuidados estrechos de todos los NMD, con independencia del tamaño del niño (fig. 127.3). Los lactantes deben realizar su primera toma en la primera hora de vida, y en los 30 minutos posteriores a la primera toma debe realizarse una prueba de glucemia. La **hipoglucemias** transitoria es frecuente durante las 2-3 primeras horas de vida y puede ser parte de la adaptación normal a la vida extrauterina. El objetivo es lograr una concentración plasmática de glucosa a partir de 40 mg/dL antes de las tomas en las primeras 48 h de vida. Los pediatras deben valorar el estado metabólico y fisiológico global, y tenerlo en cuenta para el control de la hipoglucemias. El tratamiento estaría indicado si la glucosa plasmática fuese $<47 \text{ mg/dL}$. La alimentación es la medida terapéutica inicial para la hipoglucemias *asintomática*. Puede administrarse alimentación oral o por sonda, con leche materna o artificial. Una alternativa es el uso profiláctico de gel de **glucosa**, aunque las tomas precoces pueden ser igual de eficaces. La hipoglucemias recurrente puede tratarse con tomas repetidas o con glucosa i.v., en función de las necesidades. Los

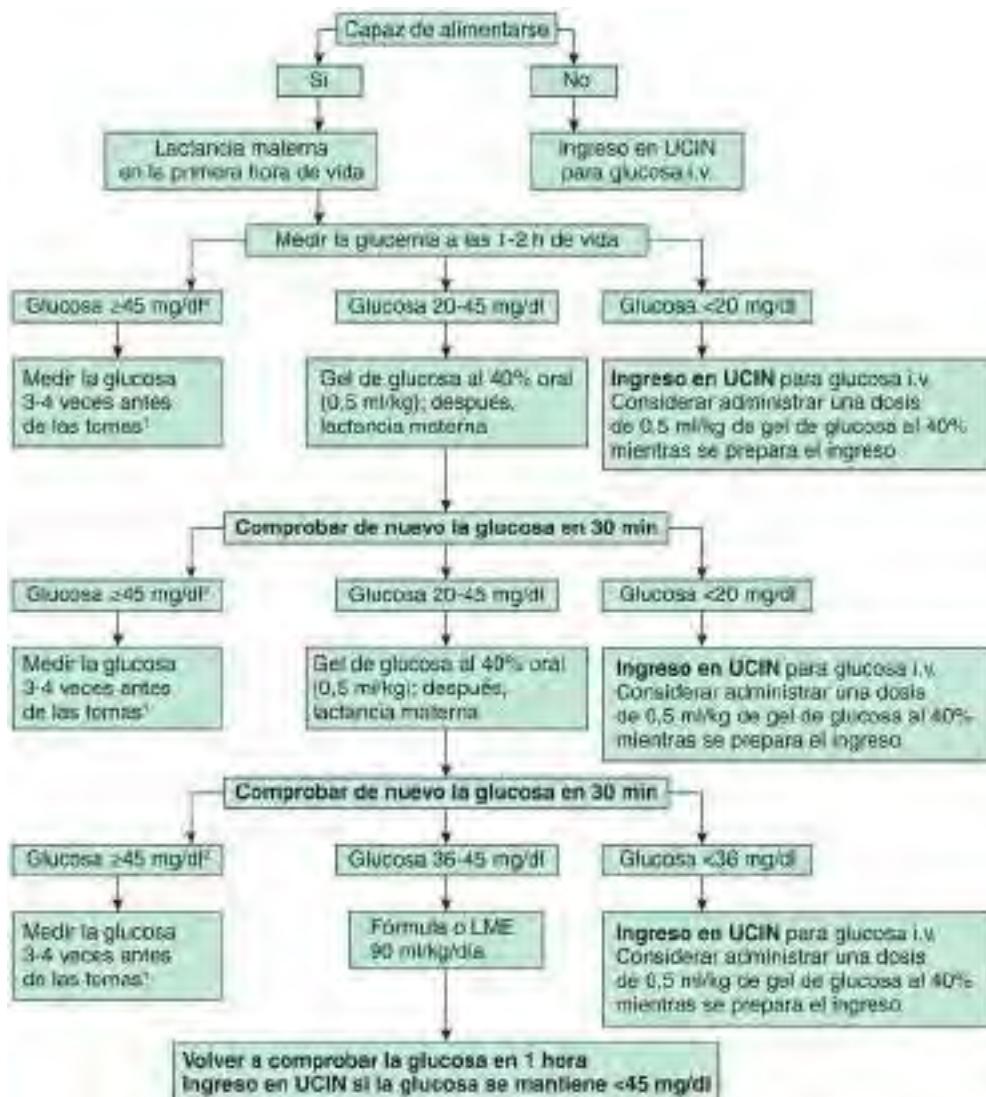


Fig. 127.3 Algoritmo de cribado para la hipoglucemia asintomática durante el primer día de vida en los neonatos en situación de riesgo. El cribado está indicado para los neonatos prematuros tardíos, los que son pequeños para la edad gestacional o que tienen crecimiento intrauterino retardado, así como para los neonatos de madres obesas o diabéticas. ¹Continuar la monitorización de la glucemia hasta que tres valores de glucemia consecutivos hayan sido ≥45-50 mg/dl. ²No existe un consenso sobre una definición de umbral para la hipoglucemia neonatal en el primer día de vida. Sin embargo, si la glucemia es menor de 45-50 mg/dl Y existen síntomas compatibles con hipoglucemia (v. el texto), el tratamiento debe iniciarse con un minibolo i.v. de glucosa al 10% en dosis de 200 mg/kg, seguido de una infusión continua de glucosa a un ritmo inicial de 5-8 mg/kg/min. i.v., intravenoso; LME, leche materna extraída. (Modificada de Newborn Services Clinical Guidelines for the Management of Hypoglycaemia <http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Nutrition/HypoglycaemiaManagement.htm>.)

neonatos con cifras *persistentes* (y que no respondan al tratamiento oral) de glucosa <25 mg/dl durante las 4 primeras horas de vida y <35 mg/dl a las 4-24 h de vida deben tratarse mediante glucosa i.v., sobre todo si están sintomáticos. A los lactantes con cifras de glucemia por debajo de dichos límites, se les debería administrar un pequeño bolo de 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10%). El pequeño bolo puede seguirse de una infusión continua de glucosa i.v. para evitar la hipoglucemia. En caso de dudas sobre la capacidad del niño de tolerar las tomas por vía oral debe administrarse una infusión i.v. a un ritmo de 4-8 mg/kg/min. Los síntomas neurológicos de hipoglucemia *deben* tratarse con glucosa i.v. Deben evitarse las emboldas de glucosa hipertónica (25%), ya que pueden causar una hiperinsulinemia adicional y generar posiblemente una hipoglucemia de rebote (v. cap. 111). El tratamiento de la hipocalcemia y la hipomagnesemia se detalla en los capítulos 119.4 y 119.5, el del SDR en el capítulo 122.3 y el de la policitemia en el capítulo 124.3.

PRONÓSTICO

La incidencia posterior de diabetes mellitus en los NMD es mayor que en la población general, debido a la susceptibilidad genética en todos los tipos de diabetes. Los neonatos de madres con diabetes pregestacional o gestacional tienen un riesgo de obesidad y de alteración del metabolismo de la glucemia en etapas posteriores de la vida debido a la exposición intrauterina a la hiperglucemia. Todavía no está claro si estos niños corren un riesgo algo mayor de tener un deterioro del desarrollo intelectual debido a los numerosos factores de confusión (p. ej., educación parental, edad materna, complicaciones neonatales). Por lo general, los resultados han mejorado en las últimas décadas debido a la mayor concienciación, un cribado más amplio y a la mejora de la asistencia prenatal para las mujeres embarazadas con diabetes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 128

Dismorfología

Anne M. Slavotinek

La **dismorfología** es el estudio de las diferencias de la forma del ser humano y de los mecanismos que las causan. Se ha estimado que 1 de cada 40 recién nacidos, un 2,5%, presenta un defecto o un patrón de malformaciones reconocibles en el momento de nacer; alrededor de la mitad de estos neonatos tienen una única malformación aislada, mientras que la otra mitad tienen múltiples malformaciones. El 20-30% de las muertes neonatales y el 30-50% de las que se producen después del periodo neonatal se deben a anomalías congénitas (<http://www.marchofdimes.com/peristats/>). En 2001, 1 de cada 5 muertes neonatales en EE.UU. se debían a defectos al nacer, con una tasa de 137,6 por cada 100.000 nacimientos vivos, por lo que era una causa más frecuente de mortalidad que los nacimientos prematuros/con peso bajo (109,5/100.000), el síndrome de muerte súbita del lactante (55,5/100.000),

las complicaciones maternas del embarazo (37,3/100.000) y el síndrome de dificultad respiratoria (25,3/100.000).

CLASIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS

Los defectos congénitos pueden subdividirse en defectos aislados (únicos) o anomalías congénitas múltiples (defectos múltiples) en un individuo. Un defecto primario aislado puede clasificarse según la naturaleza de su presunta causa como malformación, displasia, deformación o disruptión (tabla 128.1 y fig. 128.1). La mayoría de los defectos congénitos son malformaciones. Una **malformación** es un defecto estructural causado por un error localizado en la morfogénesis y que conduce a la formación anómala de un tejido u órgano. La **displasia** es una organización celular anormal en los tejidos. Las malformaciones y displasias pueden afectar a la estructura intrínseca. En cambio, una **deformación** es una alteración de la forma o de la estructura de una parte u órgano que se ha desarrollado o diferenciado con normalidad. Una **disrupción** es un defecto secundario a la destrucción de una estructura que se había formado con normalidad antes de la agresión.

La mayoría de los trastornos hereditarios humanos con alteración de la morfogénesis presentan malformaciones múltiples en lugar de defectos congénitos aislados. Cuando se producen varias malformaciones en un

Tabla 128.1 Mecanismos, terminología y definiciones de dismorfología

TERMINOLOGÍA	DEFINICIÓN	EJEMPLOS
Secuencia	Error aislado en la morfogénesis que produce una serie de defectos subsiguientes	Secuencia de Pierre-Robin, en la que una micrognatia provoca glosostosis y paladar hendido Secuencia de DiGeorge de defectos primarios de los arcos branquiales 4. ^º y 3. ^º y de la 4. ^a bolsa faríngea, que causan aplasia o hipoplasia del timo y de las glándulas paratiroides, anomalías del cayado aórtico y micrognatia
Secuencia de deformación	Fuerza mecánica (uterina) que altera la estructura del tejido intrínsecamente normal	El oligohidramnios produce deformidades por compresión intrauterina de las extremidades (p. ej., luxación de cadera, deformidad del pie en equino varo), orejas arrugadas o tórax pequeño
Secuencia de disruptión	Destrucción tisular intrauterina tras un periodo de morfogénesis normal	Secuencia de la rotura por membrana amniótica que conduce a la amputación de dedos de la mano y del pie, fibrosis tisular y bandas tisulares
Secuencia de displasia	Organización celular atípica en tejidos u órganos	Secuencia de la melanosis neurocutánea con migración atípica de las células precursoras de los melanocitos desde la cresta neural hasta la periferia; se manifiesta como hamartomas melanocíticos de la piel y las meninges
Síndrome malformativo	Aparición de múltiples malformaciones en tejidos no relacionados que tienen una causa conocida común	Trisomía 21 Teratógenos Muchos síndromes de anomalías congénitas múltiples, como se ha descrito previamente

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier Saunders.



Fig. 128.1 Cuatro tipos principales de problemas en la morfogénesis: malformación, deformación, disruptión y displasia. **A**, Lactante con síndrome de displasia campotómica, que da lugar a un síndrome de malformación múltiple secundario a una mutación en SOX9. **B**, Lactante con secuencia de deformación por oligohidramnios causada por la rotura prematura de membranas desde la 17.^a semana de gestación hasta la semana 36; el parto del lactante se produjo desde la presentación transversa mantenida. **C**, Feto con rotura precoz del amnios con unión de la placenta a la cabeza y disruptión resultante de estructuras craneofaciales con contracturas de las extremidades distales. **D**, Lactante con displasia diastrofica causada por mutaciones autosómicas recesivas en una proteína transportadora de sulfato. (De Graham Jr JM: *Smith's recognizable patterns of human deformation*, ed 3, Philadelphia, 2007, Saunders, Fig 1-1, p 4.)

único individuo, se clasifican como síndromes, secuencias o asociaciones. Un **síndrome** se define como un patrón de múltiples anomalías que se relacionan por la fisiopatología y se deben a una única etiología definida. La **secuencia** consiste en malformaciones múltiples que están causadas por un único evento, aunque la propia secuencia puede tener varias etiologías. Una **asociación** es una colección no aleatoria de malformaciones en la que existe una relación poco clara o desconocida entre ellas, por lo que no cumplen los criterios de una secuencia o un síndrome.

Malformaciones y displasias

Las malformaciones y displasias del ser humano pueden deberse a mutaciones génicas, aberraciones cromosómicas y variantes del número de copias, factores ambientales, o interacciones entre los factores genéticos y ambientales (tabla 128.2). Algunas malformaciones se deben a variantes de secuencia nocivas en genes únicos, mientras que otras se producen por variantes de secuencia nocivas en múltiples genes que actúan en combinación (herencia *digénica u oligogénica*). En 1996 se pensaba que las malformaciones se debían a defectos monogénicos en el 7,5% de los pacientes, a anomalías cromosómicas en el 6%, a defectos poligénicos en el 20% y a factores del entorno conocidos, como enfermedades maternas, infecciones y teratógenos, en el 6-7% (tabla 128.3). En el 60-70% restante de los pacientes, las malformaciones eran de causa desconocida. En la actualidad, los porcentajes han aumentado para todas las categorías de causas conocidas de malformaciones, gracias a la mejora de los métodos citogenéticos y de

genética molecular de detección de pequeñas anomalías cromosómicas, así como a los estudios de secuenciación de última generación que pueden analizar múltiples genes simultáneamente e identificar nuevos genes y variantes de secuencia nocivas.

Muchas anomalías del desarrollo que se deben a variantes de secuencia nocivas (mutaciones) en un único gen presentan patrones hereditarios mendelianos característicos (autosómico dominante, autosómico recesivo y herencia ligada al X). Los genes que causan defectos congénitos o síndromes de anomalías congénitas múltiples suelen ser factores de transcripción, parte de vías de transducción de señales conservadas evolutivamente o proteínas reguladoras necesarias para algunos eventos clave del desarrollo (figs. 128.2 y 128.3). Algunos ejemplos son los síndromes de disostosis espondilocostal, el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, el síndrome de Rubinstein-Taybi y el síndrome de lisencefalia («cerebro liso») ligado al cromosoma X (v. tabla 128.2).

Los pacientes con **disostosis espondilocostal (DEC)** presentan un patrón característico de defectos de segmentación vertebral asociados con varias malformaciones adicionales, como defectos del tubo neural. Los **síndromes de DEC** tienen una etiología heterogénea y suelen deberse a mutaciones del gen que codifica la proteína 3 tipo delta (*DLL3*), un ligando de los receptores Notch. La vía Notch/delta está conservada a lo largo de la evolución y regula una gran cantidad de acontecimientos del desarrollo. El **síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO)** se debe a mutaciones del gen delesterol-7-deshidrocolesterol reductasa (*DHCR7*), una enzima

Tabla 128.2 Ejemplos de malformaciones con causas, manifestaciones clínicas y patogenia distintas

TRASTORNO	CAUSA/HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS SELECCIONADAS	PATOGENIA
Síndrome de disostosis espondilocostal	Mendeliana autosómica recesiva	Segmentación vertebral y costal anormal	Variantes de secuencia nocivas de <i>DLL3</i> y de otros genes
Síndrome de Rubinstein-Taybi	Autosómica dominante	Discapacidad intelectual Pulgares y primeros dedos de los pies anchos. Desviación en valgo de estos dedos Hipoplasia maxilar Nariz y columela prominentes Cardiopatía congénita	Variantes de secuencia nocivas de <i>CBP</i> y <i>EP300</i>
Lisencefalia ligada al X	Ligada al X	Varones: discapacidad intelectual grave, convulsiones Mujeres: variable	Variantes de secuencia nocivos en <i>DCX</i>
Aniridia	Autosómica dominante	Ausencia de iris/hipoplasia de la fóvea	Variantes de secuencia nocivos en <i>PAX6</i>
Síndrome de Waardenburg, tipo I	Autosómica dominante	Sordera Mechón blanco Hipertelorismo Heterocromía del iris y/o pigmentación cutánea pálida	Variantes de secuencia nocivos en <i>PAX3</i>
Holoprosencefalia	Pérdida de función o heterocigosisidad de muchos genes	Microcefalia Ciclopía Incisivo central único	<i>SHH</i> , muchos otros genes
Síndrome velocardiofacial	Microdeleción 22q11.2	Cardiopatía congénita, incluidos defectos conotruncales Paladar hendido Defectos de los linfocitos T Anomalías faciales	Haplousuficiencia/mutaciones de <i>TBX1</i> ; la haplousuficiencia de otros genes en el intervalo delecionado también contribuye al fenotipo
Síndrome de Down	Copia adicional del cromosoma 21 (trisomía 21)	Discapacidad intelectual Características dismórficas típicas Cardiopatía congénita Aumento del riesgo de leucemia Enfermedad de Alzheimer	Aumento de la dosis de unos 250 genes del cromosoma 21
Defectos del tubo neural	Multifactorial	Mielomeningocele	Defectos de las enzimas sensibles al folato o de la captación del ácido fólico
Síndrome alcohólico fetal	Teratogénico	Microcefalia Retraso del desarrollo Anomalías faciales Anomalías conductuales	Toxicidad del etanol sobre el cerebro en desarrollo
Embriopatía por ácido retinoico	Teratogénico	Microtia Cardiopatía congénita	Efectos de la isotretinoína sobre el desarrollo de la cresta neural y el arco branquial

Tabla 128.3 Causas de las malformaciones congénitas**MONOGÉNICAS**

Hidrocefalia ligada al X
Acondroplasia
Displasia ectodérmica
Síndrome de Apert
Síndrome de Treacher Collins

ABERRACIONES CROMOSÓMICAS Y VARIANTES DEL NÚMERO DE COPIAS

Trisomía 21, 18 o 13
XO, XXX
Delecciones 4p-, 5p-, 7q-, 13q-, 18p-, 18q-, 22q-
Síndrome de Prader-Willi (el 70% de los pacientes afectados tienen una delección del cromosoma 15 q11.2-q13)

INFECCIÓN MATERNA

Infecciones intrauterinas (p. ej., virus herpes simple, citomegalovirus, virus varicela-zóster, virus de la rubéola, virus Zika y toxoplasmosis)

ENFERMEDADES MATERNALES

Diabetes mellitus
Fenilcetonuria
Hipertermia

AMBIENTE UTERINO

Deformación
Presión uterina, oligohidramnios: pie zambo, torticolis, luxación congénita de cadera, hipoplasia pulmonar, parálisis del 7.^º par Disrupción
Bandas amnióticas, amputaciones congénitas, gastosquisis, porencefalía, atresia intestinal
Gemelaridad

SUSTANCIAS AMBIENTALES

Bifenilos policlorados
Herbicidas
Mercurio
Alcohol

FÁRMACOS

Talidomida
Dietilestilbestrol
Difenilhidantoína
Warfarina
Fármacos citotóxicos
Paroxetina
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Isotretinoína (vitamina A)
d-penicilamina
Ácido valproico
Micofenolato mofetilo

ETOLOGÍAS DESCONOCIDAS

Defectos del tubo neural, como anencefalia y espina bífida
Labio leporino/paladar hendido
Estenosis pilórica

SECUENCIAS ESPORÁDICAS

Secuencia VATER/VACTERL (defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, fistula traqueoesofágica con atresia esofágica, anomalías radiales y renales)
Secuencia de Pierre-Robin

NUTRICIONALES

Defectos del tubo neural debidos a nivel bajo de ácido fólico

De Behrman RE, Kliegman RM, editors: Nelson's essentials of pediatrics, ed 4, Philadelphia, 2002, Saunders.

crucial para la biosíntesis normal del colesterol. Los pacientes con SSLO (v. fig. 128.2) presentan sindactilia (fusion de los dedos de los pies y las manos) que afecta sobre todo a los dedos 2.^º y 3.^º del pie, polidactilia (dedos supernumerarios) postaxial, nariz en anteversión (respingona), ptosis, criotorquidia y holoprosencéfalia (ausencia de separación entre los hemisferios cerebrales). Muchas de las características del SSLO son comunes a las que se deben a variantes de secuencia nocivas de los genes

SHH y estas mutaciones relacionan desde el punto de vista patogénico la biosíntesis de colesterol con la vía de Sonic hedgehog (*SHH*), porque *SHH* se modifica por el colesterol después de la traducción (v. cap. 97). El **síndrome de Rubinstein-Taybi** (v. fig. 128.2) suele deberse a variantes de secuencia nocivas heterocigóticas de pérdida de función en un gen que codifica un coactivador de la transcripción con una amplia acción en el organismo, denominado *proteína de unión a CREB* (*CBP*), y a variantes de secuencia nocivas del gen *EP300*. El coactivador *CBP* regula la transcripción de varios genes, lo que explica por qué los pacientes con variaciones de secuencia nocivas de *CBP* tienen un fenotipo muy variado que consta de retrasos del desarrollo y discapacidad intelectual, pulgares y dedos gordos de los pies anchos y angulados, así como cardiopatía congénita. Uno de los factores de transcripción que se une al *CBP* es *GLI3*, un miembro de la vía de *SHH* (v. fig. 128.2) La **lisencefalía ligada al cromosoma X** es un defecto de la migración neuronal grave que causa un cerebro liso con una reducción o ausencia de surcos y circunvoluciones en los varones y que provoca un patrón variable de discapacidad intelectual y convulsiones en las mujeres. La lisencefalía ligada al cromosoma X está causada por variantes de secuencia nocivas del gen *DCX*. La proteína *DCX* regula la actividad de los motores de dineína que contribuyen al movimiento del núcleo celular durante la migración neuronal.

Los síndromes malformativos también pueden estar causados por aberraciones cromosómicas o por variantes del número de copias y por teratógenos (v. tablas 128.2 y 128.3). El **síndrome de Down** suele deberse a una copia adicional de todo el cromosoma 21 o, en menos casos, a una copia adicional de la región crítica del síndrome de Down en el cromosoma 21. El cromosoma 21 es un cromosoma pequeño que contiene una cifra estimada de 250 genes, por lo que las personas con síndrome de Down suelen tener una dosis mayor de los numerosos genes codificados por este cromosoma, lo que causa sus diferencias físicas (v. cap. 98.2).

Los **defectos del tubo neural (DTN)** son un ejemplo de defecto congénito con herencia multifactorial en la mayoría de los casos. Los DTN y otras malformaciones congénitas, como el labio leporino y el paladar hendido, son recurrentes en las familias, pero la herencia de la mayoría de las personas afectadas no sigue un patrón hereditario mendeliano simple y, en esta situación, es probable que múltiples genes y factores medioambientales contribuyan en conjunto a la patogenia (v. tabla 128.2). No se conocen muchos de los genes implicados en los DTN, de modo que no se puede predecir con certeza el modo de herencia o un riesgo de recurrencia preciso en cada caso individual. Pueden ofrecerse los riesgos de recurrencia empíricos en función de estudios poblacionales y de la presencia de la misma malformación en uno o varios familiares. No obstante, se ha identificado una importante interacción entre los genes y el ambiente en los DTN (v. cap. 609.1). La **deficiencia de ácido fólico** se asocia con los DTN y puede deberse a una combinación de factores dietéticos y de un aumento de la utilización durante el embarazo. Una variante frecuente en el gen de una enzima de la vía de recuperación del folato, la 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*), que disminuye la estabilidad de la enzima, también puede ser importante en el estatus del ácido fólico. Se han descrito varias causas teratogénicas de defectos congénitos (v. tablas 128.2 y 128.3). El **etanol** provoca un síndrome de malformación reconocible que recibe varios nombres, como síndrome alcohólico fetal (SAF), trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF) o efecto fetal del alcohol (EFA) (v. cap. 126.3). Los niños que estuvieron expuestos al etanol durante el embarazo pueden presentar microcefalia, retrasos del desarrollo, hiperactividad y dismorphia facial. El etanol es tóxico para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) y provoca la muerte de las neuronas en desarrollo.

Deformaciones

Muchas deformaciones afectan al aparato locomotor (fig. 128.4). El movimiento fetal es necesario para un correcto desarrollo de este aparato y cualquier restricción del movimiento fetal puede causar deformaciones musculosqueléticas, como el pie zambo. Dos causas principales intrínsecas de deformaciones son los trastornos neuromusculares primarios y el **oligohidramnios**, o disminución del líquido amniótico, que puede ser secundario a defectos renales del feto. Las principales causas extrínsecas de deformación son las que causan una limitación del espacio para el feto con restricción de los movimientos fetales. Algunos ejemplos de causas extrínsecas son el oligohidramnios por pérdida crónica de líquido amniótico y la forma anómala de la cavidad amniótica. La incidencia de las deformidades se multiplica por diez cuando el feto está en la posición de nalgas (fig. 128.5). La forma de la cavidad amniótica tiene una gran influencia en la forma del feto y depende de muchos factores, como la forma del útero, el volumen de líquido amniótico, el tamaño y la forma del feto (fig. 128.6).

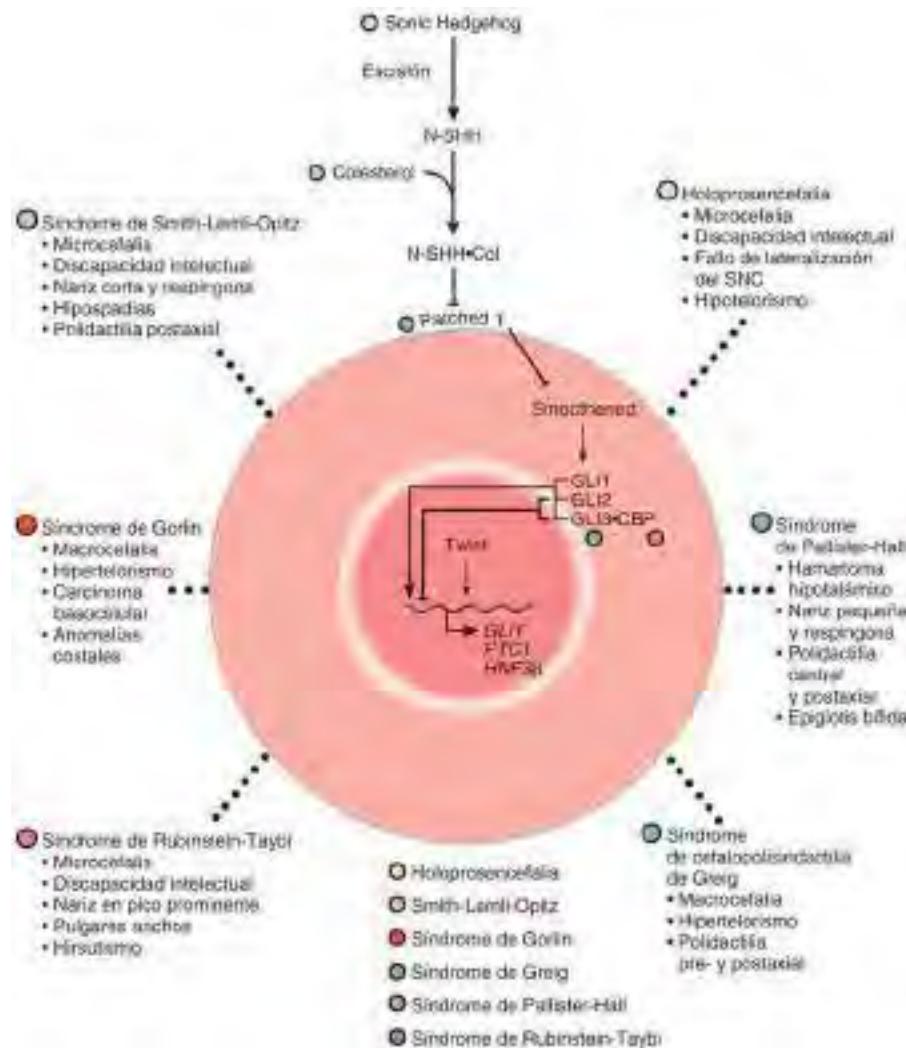


Fig. 128.2 Las variantes de secuencia nocivas en los genes que actúan juntos en una vía genética del desarrollo suelen tener manifestaciones clínicas solapadas. Se han identificado varios componentes de la vía de Sonic hedgehog (SHH) y se han aclarado sus relaciones (v. más detalles en el texto). Las mutaciones en varios elementos de esta vía causan fenotipos con dismorfismo facial, observado en la holoprosencefalía y en los síndromes de Smith-Lemli-Opitz, de Gorlin, de cefalopodisindactilia de Greig, de Pallister-Hall y de Rubinstein-Taybi. SNC, sistema nervioso central.

Es importante determinar si las deformaciones se deben a factores intrínsecos o extrínsecos. La mayoría de los niños con deformaciones por causas extrínsecas son por lo demás completamente normales y su pronóstico suele ser excelente. La corrección suele ser espontánea. Las deformaciones causadas por factores intrínsecos, como las contracturas múltiples de las articulaciones secundarias a defectos del SNC o del sistema nervioso periférico, tienen un pronóstico distinto y pueden ser mucho más importantes para el niño (fig. 128.7).

Disrupciones

Las disruptciones se deben a la destrucción de un órgano o de una parte corporal que se había formado con normalidad. Se conocen al menos dos mecanismos que causan disruptciones. Uno consiste en el estrangulamiento, seguido de la separación o amputación de una estructura desarrollada con normalidad, generalmente un dedo, un brazo o una pierna, provocado por una banda amniótica que flota en el líquido amniótico (brida amniótica) (fig. 128.8). El otro mecanismo implica la interrupción del aporte sanguíneo a una parte en desarrollo, con el infarto, la necrosis y la reabsorción subsiguientes de las zonas distales a la agresión. Si la interrupción del flujo sanguíneo tiene lugar en la primera parte de la gestación, el defecto disruptivo suele consistir en la **atresia** o ausencia de una parte corporal. Previamente, se consideraba que los factores genéticos desempeñan un papel menor en la patogenia de las disruptciones; la mayoría son eventos esporádicos en personas por lo demás sanas. El pronóstico de un defecto disruptivo depende totalmente de la magnitud y localización de la pérdida tisular.

Anomalías múltiples: síndromes y secuencias

La **secuencia** se define como el patrón de anomalías múltiples que surge cuando un defecto primario único en la fase precoz del desarrollo produce estas anomalías a través de una cascada de anomalías del desarrollo secundarias y terciarias (fig. 128.9). Cuando el médico evalúa a un niño con anomalías congénitas múltiples, debe diferenciar las que se deben a un solo error localizado de la morfogénesis (una secuencia) de los síndromes con malformaciones múltiples. En el primer caso, el asesoramiento sobre el riesgo de repetición de las anomalías múltiples depende del riesgo de repetición de la malformación localizada única. La **secuencia de Pierre-Robin** es un patrón de anomalías múltiples causadas por hipoplasia mandibular. Como la lengua es relativamente grande para la cavidad bucal, cae hacia atrás (glosotaxis) y bloquea el cierre de las apófisis palatinas posteriores, lo que provoca una hendidura palatina en forma de U. Existen numerosas causas de hipoplasia mandibular y todas se asocian a las características de la secuencia de Pierre-Robin.

MECANISMOS MOLECULARES DE LAS MALFORMACIONES

Errores congénitos del desarrollo

Los genes que causan síndromes malformativos (así como los genes cuya expresión está alterada por agentes medioambientales o teratógenos) pueden formar parte de muchos procesos celulares, como las vías de transducción de señales conservadas evolutivamente, factores de transcripción o proteínas reguladoras necesarias para algunos puntos clave del desarrollo. Cuando las malformaciones se consideran alteraciones debidas a alteraciones de vías del

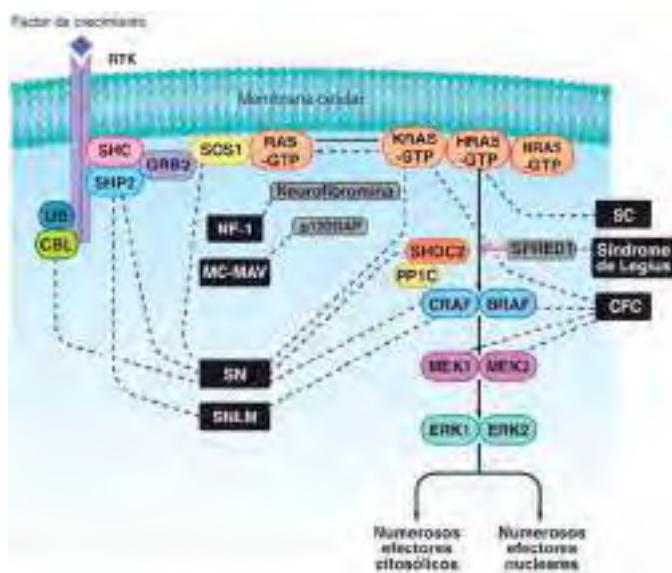


Fig. 128.3 Vía de transducción de señales RAS/MAPK. La vía de transducción de señales RAS/MAPK de proteína cinasas tiene una participación crucial en la proliferación, la diferenciación, la motilidad, la apoptosis y la senescencia celulares. Las rasopatías son síndromes genéticos médicos causados por las mutaciones de genes que codifican componentes reguladores de la vía RAS/MAPK (indicadas por las líneas discontinuas). Entre estos trastornos se incluyen la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), el síndrome de Noonan (SN), el síndrome de Noonan con lentigos múltiples (SNLM), el síndrome de malformación capilar/malformación arteriovenosa (MC-MAV), el síndrome de Costello (SC), el síndrome cardiofaciocutáneo (CFC) y el síndrome de Legius. RAS/MAPK, familia de proteínas RAS/proteína cinasa activada por mitógeno. (De Rauen KA: The RASopathies, Annu Rev Genom Hum Genet 14: 355-369, 2013.)

desarrollo importantes, se obtiene un marco molecular para comprender los defectos congénitos.

Modelo de la vía de Sonic hedgehog (SHH)

La vía de SHH es importante, en cuanto al desarrollo durante la embriogénesis, para inducir la proliferación controlada en la especificidad tisular; la desorganización de las etapas específicas de esta vía conduce a una variedad de trastornos del desarrollo y malformaciones relacionadas (v. fig. 128.2). La activación de esta vía en adultos produce una proliferación patológica y cáncer. La vía de SHH traduce una señal externa, en forma de *ligando*, a cambios en la transcripción génica mediante la unión del ligando a receptores celulares específicos. El SHH es un ligando que se expresa en el embrión en regiones importantes para el desarrollo del cerebro, la cara, las extremidades y el intestino.

Diversas variantes de secuencia nocivas del gen *SHH* pueden causar **holoprosencefalia** (v. fig. 128.2), un defecto grave y variable de la línea media asociado con efectos clínicos que oscilan desde la ciclopia a un incisivo maxilar único con hipotelorismo (distancia reducida entre las órbitas). Mediante escisión proteolítica, la proteína SHH se transforma en una forma activa N-terminal que después se modifica al añadir colesterol. Los defectos en la biosíntesis del colesterol, sobre todo el gen del esterol delta-7-dehidrocolesterol reductasa, dan lugar a **SSLO**, que se asocia con holoprosencefalia. La forma activa y modificada de SHH se une a su receptor transmembrana, Patched (PTCH1). La unión de SHH a PTCH1 inhibe la actividad de la proteína transmembrana Smoothened (SMO), cuya acción es suprimir las dianas que le siguen en la vía de SHH, la familia GLI de factores de transcripción, por lo que la inhibición de SMO por PTCH1 activa GLI1, GLI2 y GLI3, lo que altera la transcripción de las dianas de GLI. PTCH1 y su ortólogo, PTCH2, pueden actuar como supresores tumorales, y diversas variantes inactivadoras de secuencia somáticas se pueden asociar con la pérdida de la función supresora tumoral, mientras que las mutaciones activadoras de SMO también pueden ser oncogénicas, en particular en los carcinomas basocelulares y los meduloblastomas. Las mutaciones inhibidoras de la línea germinal de PTCH1 dan lugar al **síndrome de Gorlin** (v. fig. 128.4), un trastorno autosómico dominante



Fig. 128.4 Deformaciones causadas por compresión uterina. (De Kliegman RM, Jenson HB, Marcante KJ, et al, editores: Nelson essentials of pediatrics, ed 5, Philadelphia, 2005, Saunders.)



Fig. 128.5 Secuencia de deformación por presentación de nalgas.

caracterizado por rasgos dismórficos (cara ancha, anomalías dentales, defectos costales y metacarpianos cortos), nevos de células basales que pueden sufrir transformación maligna y un mayor riesgo de cánceres, como meduloblastomas y rhabdomiosarcomas. En varios tumores humanos, como el glioblastoma, el osteosarcoma, el rhabdomiosarcoma y los linfomas B, se ha encontrado una amplificación de *GLI1*, mientras que en el **síndrome de cefalopolisindactilia de Greig** (SCPG), el **síndrome de Pallister-Hall** (SPH), en la polidactilia postaxial tipo A (y A/B) y en la polidactilia preaxial tipo IV (v. fig. 128.3) se han observado mutaciones o alteraciones en *GLI3*. El SCPG consiste en hipertelorismo (distancia amplia entre los ojos), sindactilia, polidactilia preaxial, así como pulgares y dedos gordos anchos. El SPH es un trastorno autosómico dominante caracterizado

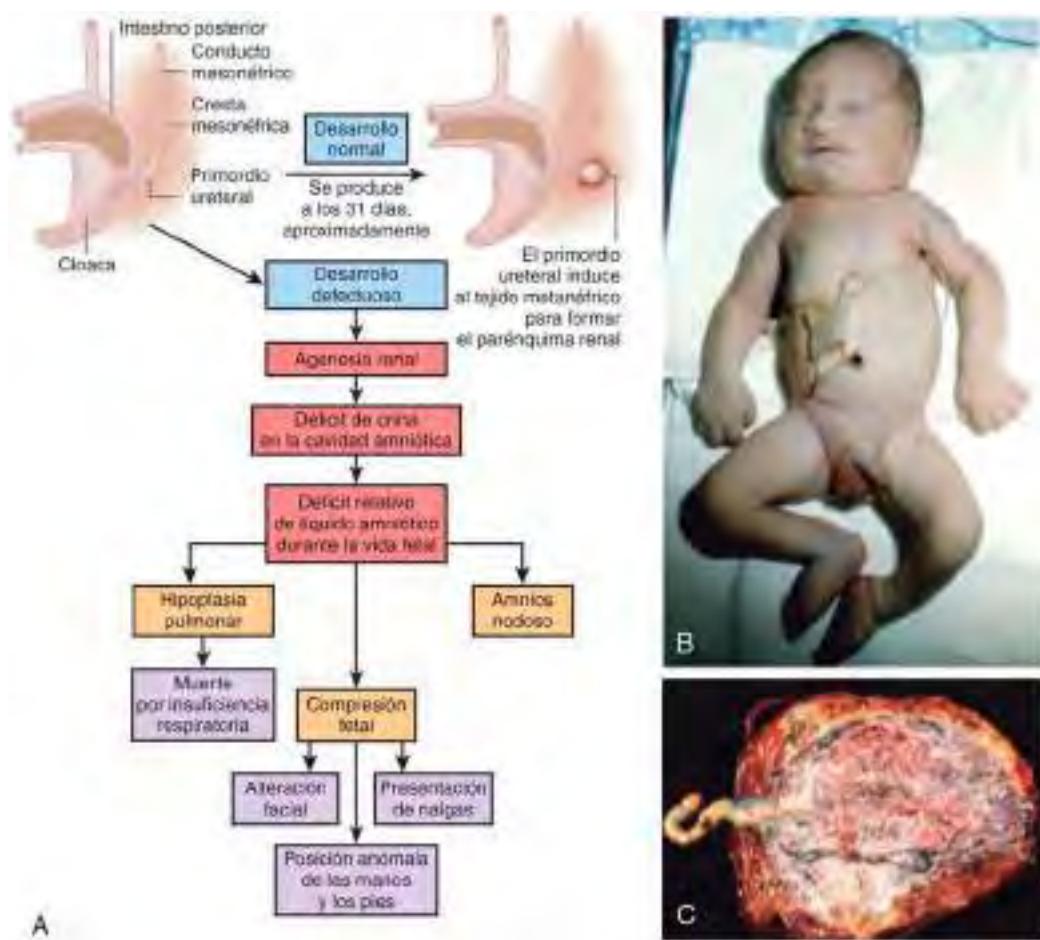


Fig. 128.6 A, Consecuencias de la agenesia renal. B, Defectos deformativos múltiples. C, Defectos del amnios nodoso; gránulos de color pardo-amarillo del vernix que se ubican en defectos de la superficie amniótica. (De Jones KL, Jones MC, Del Campo M, editors: Smith's recognizable patterns of human malformation, ed 7, Philadelphia, 2013, Elsevier, p 821.)

por polidactilia postaxial, sindactilia, hamartomas hipotalámicos, ano imperforado y, en ocasiones, holoprosencfalía. El GLI3 se une a la CBP, la proteína que es haploinsuficiente en el **síndrome de Rubinstein-Taybi**.

Los trastornos causados por mutaciones de genes que actúan juntos en una vía genética del desarrollo suelen tener manifestaciones clínicas solapadas. En este caso, las manifestaciones solapadas se deben a los dominios de expresión de SHH que son importantes para el desarrollo del encéfalo, la cara, las extremidades y el intestino. Se observan defectos cerebrales en la holoprosencfalía (fig. 128.9), el SSLO y el SPH. Las anomalías faciales se observan en la holoprosencfalía, el SSLO, el síndrome de Gorlin, el SCGP y el SPH. Los defectos de las extremidades se ven en el SSLO, el síndrome de Gorlin, el SCGP, el SPH y los síndromes con polidactilia. La sobreexpresión o las mutaciones activadoras de la vía de SHH causan cáncer, como carcinomas basocelulares, meduloblastomas, glioblastomas y rabdomiosarcomas.

La interacción de la vía de SHH con el cilio primario es crucial para transducir la señal extracelular de SHH a través de la maquinaria nuclear. Varios trastornos, como el síndrome de Bardet-Biedl, el síndrome orofacial-digital (OFD) de tipo 1 y el síndrome de Joubert se deben a mutaciones en genes que actúan en el cilio primario. Estos trastornos, denominados **ciliopatías**, tienen un solapamiento clínico con algunas de las características fenotípicas ya descritas, lo que confirma otra vez que las perturbaciones de las vías del desarrollo conservadas pueden causar presentaciones solapadas (tabla 128.4).

Aberraciones citogenéticas y desequilibrio cromosómico

Los desequilibrios citogenéticos que se deben a una copia adicional de un cromosoma humano completo pueden causar síndromes característicos y reconocibles. Una copia adicional del cromosoma 21 da origen al **síndrome de Down** (v. cap. 98.2); la pérdida de uno de los dos cromosomas X

causa el **síndrome de Turner** (v. en el cap. 98 la descripción de los síndromes con desequilibrios de un cromosoma completo). Gracias a las técnicas citogenéticas de alta resolución, como la hibridación fluorescente in situ (FISH), el array de hibridación genómica comparada (array de CGH) y los arrays de polimorfismo de nucleótido único (SNP), ahora es posible identificar **deleciones y duplicaciones cromosómicas submicroscópicas**. Se han identificado varias delecciones y duplicaciones recurrentes que causan síndromes característicos y reconocibles, como el **síndrome de Williams** (deleción del cromosoma 7q11.23), el **síndrome de Miller-Dieker** (deleción del cromosoma 17p13.3), el **síndrome de Smith-Magenis** (deleción del cromosoma 17p11.2) y el síndrome de delección del cromosoma 22q11.2 (también denominado **síndrome velocardiofacial/DiGeorge**). El array de CGH y los arrays de SNP también han permitido el descubrimiento de microdelecciones y microduplicaciones más raras asociadas a varios defectos congénitos, discapacidad intelectual y trastornos neuropsiquiátricos. La sensibilidad y la especificidad de los microarrays cromosómicos han hecho que este método sea la técnica de elección para la evaluación inicial del niño con anomalías congénitas múltiples y/o discapacidad intelectual, aunque es importante señalar que todos los individuos pueden ser portadores de muchas microdelecciones y microduplicaciones pequeñas como variantes familiares de la normalidad. Por tanto, es importante comparar las variantes del número de copias de estos niños con defectos congénitos con los análisis cromosómicos de sus progenitores y con bases de datos de variantes normales detectadas en individuos sin esos defectos congénitos.

ESTUDIO DEL NIÑO DISMÓRFICO

Una manera de estudiar al niño dismórfico es el enfoque del *reconocimiento de patrones*, donde se comparan las manifestaciones del paciente frente a un conocimiento amplio y memorizado (o informatizado) de los trastornos pleiotrópicos del ser humano. Aunque este enfoque puede ser adecuado para

Tabla 128.4 Enfermedades y síndromes de la infancia asociados a ciliopatías motoras y sensitivas

CILIOPATÍA PEDIÁTRICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	GEN(ES) SELECCIONADO(S)
MOTORAS		
Discinesia ciliar primaria	Bronquitis crónica, rinosinusitis, otitis media, defectos de lateralidad, infertilidad, CC	DNAI1, DNAH5, DNAH11, DNAI2, KTU, TXNDC3, LRRC50, RSPH9, RSPH4A, CCDC40, CCDC39
SENSITIVAS		
Poliquistosis renal autosómica recesiva	NFQ, FHC	PKHD1
Nefronoptisis	NFQ, nefritis intersticial, FHC, RP	NPHP1-8, ALMS1, CEP290
Síndrome de Bardet-Biedl	Obesidad, polidactilia, DI, RP, anomalías renales, anosmia, CC	BBS1-12, MKS1, MKS3, CEP290
Síndrome de Meckel-Gruber	NFQ, polidactilia, DI, anomalías del SNC, CC, labio leporino, paladar hendido	MKS1-6, CC2D2A, CEP290, TMEM216
Síndrome de Joubert	Anomalías del SNC, DI, ataxia, RP, polidactilia, labio leporino, paladar hendido	NPHP1, JBTs1, JBTs3, JBTs4, CORS2, AHI1, CEP290, TMEM216
Síndrome de Alström	Obesidad, RP, DM, hipotiroidismo, hipogonadismo, displasia esquelética, miocardiopatía, fibrosis pulmonar	ALMS1
Síndrome orofaciocigital tipo I	Polidactilia, sindactilia, labio leporino, paladar hendido, anomalías del SNC, DI, NFQ	OFD1
Síndrome de Ellis-van Creveld	Condrodistrofia, polidactilia, displasia ectodérmica, CC	EVC, EVC2
Distrofia torácica asfixiante de Jeune	Tórax estrecho, NFQ, RP, enanismo, polidactilia	IFT80
Síndrome de Sensenbrenner	Dolicocefalia, displasia ectodérmica, displasia dental, tórax estrecho, NFQ, CC	IFT122, IFT43, WDR35
Síndromes de costillas cortas-polidactilia	Tórax estrecho, enanismo de extremidades cortas, polidactilia, displasia renal	WDR35, DYNC2H1, NEK1

CC, cardiopatía congénita; DI, discapacidades intelectuales; DM, diabetes mellitus; FHC, fibrosis hepática congénita; NFQ, nefropatía fibroquística; RP, retinitis pigmentaria; SNC, sistema nervioso central.

De Ferkol TW, Leigh MW. Ciliopathies: the central role of cilia in a spectrum of pediatric disorders, *J Pediatr* 160:366-371, 2012.



Fig. 128.7 A, Diagrama que muestra la heterogeneidad etiológica del fenotipo producido por la acinesia fetal. B, Neonato nacido con distrofia miotónica de una madre con el mismo cuadro. Tenía múltiples contracturas articulares con huesos delgados e insuficiencia respiratoria. C, Neonato inmovilizado en una postura transversa tras una ruptura amniótica a las 26 semanas. D, Feto con agenesia renal bilateral causante de oligohidramnios. (De Graham JL. Smith's recognizable patterns of human malformation, ed 3, Philadelphia, 2007, Elsevier, Fig 47-2.)

un número pequeño de expertos en dismorfología, un enfoque sistemático del *mecanismo genético* también puede ser eficaz para los médicos que no son especialistas en este campo. Mediante la recogida y el análisis de los datos clínicos, el pediatra general puede diagnosticar al paciente en casos sencillos o iniciar la derivación a un experto adecuado.



Fig. 128.8 A, Secuencia de disrupción por bridás amnióticas. B, Las bridás que comprimen el tobillo causan deformidades y amputaciones. (De Jones KJ: Smith's recognizable patterns of human malformation, ed 6, Philadelphia, 2006, Saunders.)

Anamnesis

La anamnesis de un paciente con defectos congénitos abarca varios elementos que se relacionan con los factores etiológicos. El *árbol genealógico* o los antecedentes familiares son necesarios para valorar el patrón hereditario del trastorno o su ausencia. Para los trastornos que tienen un patrón hereditario mendeliano simple, su reconocimiento puede ser fundamental para acotar el diagnóstico diferencial y, a continuación, priorizar los genes comunes con el patrón hereditario apropiado causantes de las características clínicas del paciente. Varios defectos congénitos frecuentes tienen una etiología genética compleja o multifactorial, como los casos aislados de paladar hendido y espina bifida. La detección de un familiar cercano afectado por un defecto congénito similar al del probando puede ser útil. Por lo general, basta con elaborar un árbol de tres generaciones para este fin (v. cap. 97).

La historia perinatal también es un componente esencial de la anamnesis. Incluye el historial reproductivo de la madre (útil para detectar abortos recurrentes que pueden indicar un trastorno cromosómico), factores que puedan relacionarse con deformidades o desestructuraciones (oligohidramnios) y exposición materna a fármacos o productos químicos teratógenos (la isotretinoína y el etanol son causas potenciales de microcefalia).

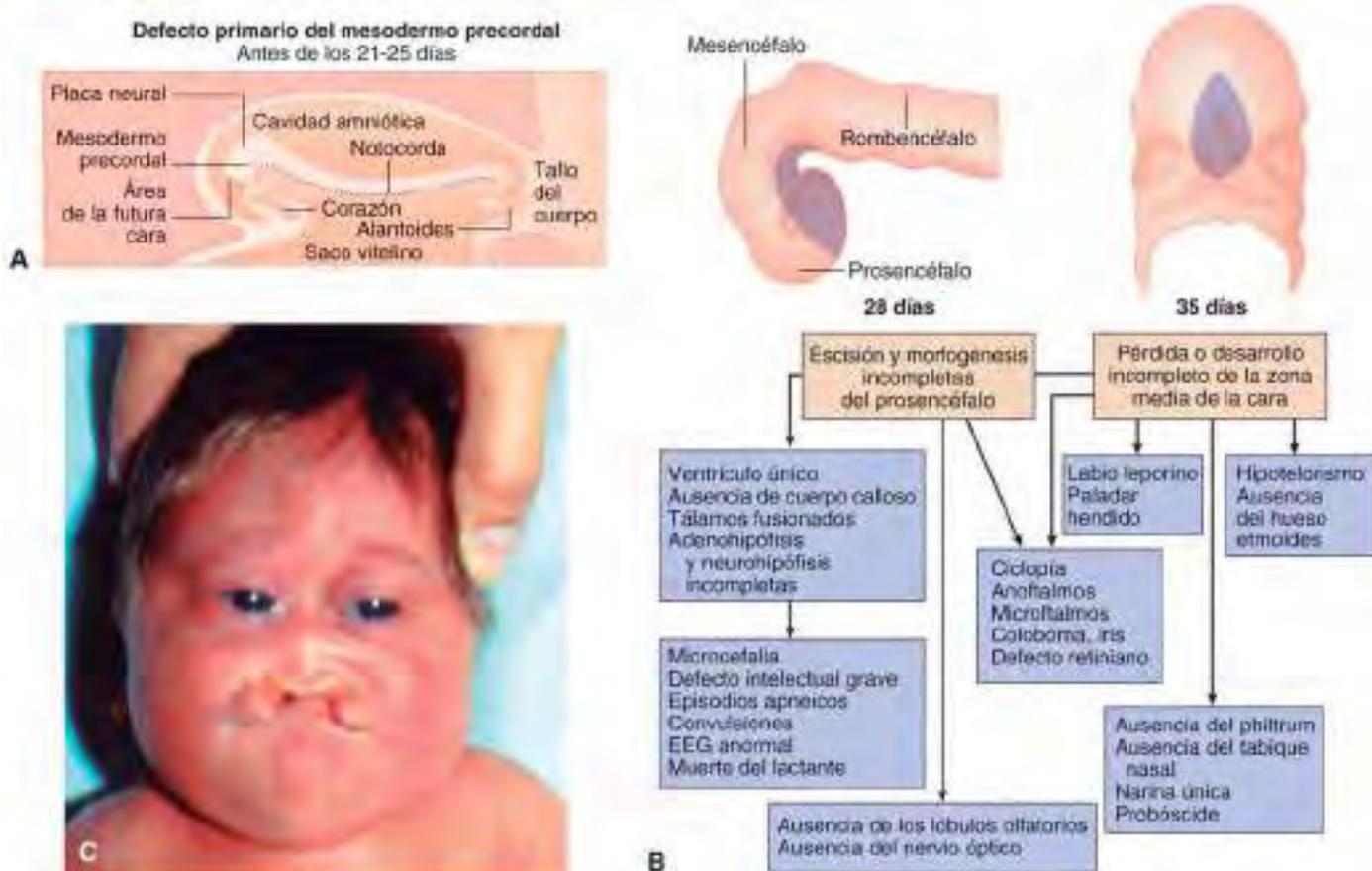


Fig. 128.9 Secuencia de holoprosencefalía. **A**, Corte longitudinal esquemático de un embrión de 21 días. **B**, Patogenia de la secuencia del desarrollo. **C**, individuo afectado. (De Jones KL, Jones MC, Del Campo M, editors: Smith's recognizable patterns of human malformation, ed 7, Philadelphia, 2013, Elsevier, pp 802-803.)

Otro componente de la anamnesis que suele ser útil es la evolución natural del **fenotipo**. Los síndromes malformativos causados por aberraciones cromosómicas y los trastornos monogénicos suelen ser *estáticos*, lo que significa que, aunque los pacientes pueden presentar nuevas complicaciones con el tiempo, el fenotipo no suele ser progresivo. Por el contrario, los trastornos que causan características dismórficas secundarias a alteraciones metabólicas (síndrome de Hunter, o de Sanfilippo) pueden ser leves o pueden pasar desapercibidos al nacer el niño, pero pueden progresar implacablemente, produciendo un deterioro del estado del paciente con el tiempo.

Exploración física

La exploración física es fundamental para el diagnóstico de un síndrome dismórfico. El elemento esencial de la evaluación física es la valoración objetiva de los hallazgos clínicos en el paciente. El médico debe realizar una evaluación organizada del tamaño y la estructura de las diferentes partes del organismo. La familiaridad con la nomenclatura de los signos dismórficos es útil (tabla 128.5). El tamaño y la forma de la cabeza son importantes; por ejemplo, muchos niños con síndrome de Down presentan una microcefalia y una bráquicefalia leves (acortamiento del diámetro anteroposterior del cráneo). La posición y forma de los ojos son signos útiles para muchos trastornos. Se dispone de normas de referencia para comparar las medidas físicas (p. ej., distancia interpupilar). También es útil clasificar las anomalías como defectos congénitos «mayores» y «menores». Los defectos mayores causan una disfunción significativa (p. ej., ausencia de un dedo) o requieren corrección quirúrgica (polidactilia), y los menores no causan una disfunción significativa ni requieren corrección quirúrgica (p. ej., clinodactilia leve) (tabla 128.6 y fig. 128.10). La catalogación de los parámetros físicos disponibles puede permitir al médico reconocer el diagnóstico.

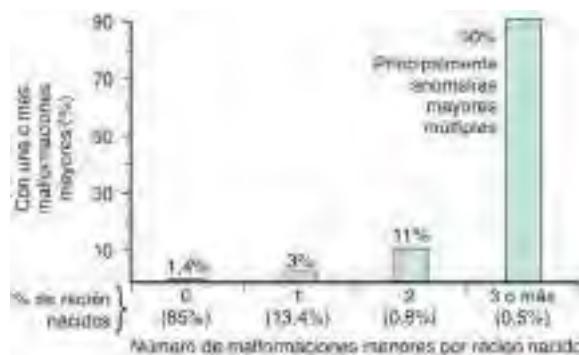


Fig. 128.10 Frecuencia de malformaciones mayores con respecto al número de anomalías menores detectadas en un recién nacido concreto. (De Jones KJ: Smith's recognizable patterns of human malformation, ed 6, Philadelphia, 2006, Saunders.)

(p. ej., tronco largo y extremidades cortas), debe realizarse una exploración radiológica de todo el esqueleto, que puede detectar anomalías del número o estructura de los huesos que permiten acotar el diagnóstico diferencial. Cuando se detectan signos o síntomas neurológicos patológicos, como microcefalia o hipotonía, puede que esté indicado un estudio con técnicas de imagen cerebrales. Otros estudios, como la ecocardiografía y la ecografía renal, a veces son útiles para identificar malformaciones mayores o menores adicionales que pueden ser pistas diagnósticas.

Diagnóstico

El médico que realiza la exploración debe recoger la información relativa al árbol genealógico y la anamnesis perinatal y pediátrica (en caso de niños

Tabla 128.5 Definiciones de signos clínicos frecuentes de síndromes dismórficos

SÍGNO	DEFINICIÓN
Braquicefalia	Acortamiento de la forma de la cabeza de delante hacia atrás a lo largo del plano sagital; generalmente, la parte posterior del cráneo (occipucio) y la cara están más aplanasadas de lo habitual
Braquidactilia	Dedos cortos
Camptodactilia	Flexión permanente de uno o más dedos de la mano que se puede asociar a falta del pliegue interfalángico
Clinodactilia	Curvamiento medial o lateral de los dedos de la mano o del pie; generalmente hace referencia al curvamiento del 5.º dedo de la mano
Escafocefalia	Alargamiento de la cabeza desde delante hacia atrás en el plano sagital; la mayor parte de los cráneos normales son escafocéfalos; también se denomina <i>dolicocefalia</i>
Escroto en «chal»	La piel del escroto se une alrededor de la cara superior del pene y representa un trastorno leve de la migración completa de los pliegues labioescrotales
Hendiduras palpebrales cortas	Acortamiento de la distancia horizontal del ojo medida desde el ángulo palpebral interno al externo
Hipertelorismo ocular (ojos muy separados)	Aumento de la distancia entre las pupilas de los ojos, también denominado <i>aumento de la distancia interpupilar</i> (DIP)
Hipoplasia ungual	Uña pequeña en un dedo
Manchas de Brushfield	Manchas o anillos con puntos blancos situados a dos tercios de distancia de la periferia del iris
Melia	Sufijo que significa «miembro» (p. ej., amelia: falta de un miembro; braquimelia: miembro corto)
Orejas de implantación baja	Hace referencia a la situación en la que el hélix se une al cráneo por debajo de un plano horizontal que es una extensión de la línea que atraviesa los dos ángulos palpebrales internos del ojo
Pico de viuda	Proyección hacia delante del pelo del cuero cabelludo, en forma de V, en la línea media de la región frontal. Representa una intersección en la parte superior de la frente de los campos bilaterales en los que hay supresión de crecimiento de pelo periocular. Suele producirse porque los campos están muy separados, como en el hipertelorismo ocular
Plagiocefalia	Asimetría de la forma de la cabeza en los planos sagital o coronal; puede deberse a asimetría del cierre de las suturas craneales o del crecimiento del cerebro, o a una deformación del cráneo
Polidactilia postaxial	Dedo supernumerario en la cara lateral de la mano o el pie
Polidactilia preaxial	Dedo supernumerario en la cara medial de la mano o el pie
Rafes palatinos laterales prominentes	Crecimiento excesivo relativo de los rafes palatinos laterales que puede deberse a déficit del empuje lingual sobre el paladar duro
Remolino posterior de pelo	En el 95% de los casos, un único remolino se localiza hacia la derecha o izquierda de la línea media y a unos 2 cm por delante de la fontanela posterior
Sindactilia	Separación incompleta de los dedos de las manos o de los pies. Lo más frecuente es que ocurra entre los dedos 3.º y 4.º de la mano y entre los dedos 2.º y 3.º del pie
Sinofridia	Fusión de las cejas en la línea media
Telecanato	Desplazamiento externo del ángulo palpebral interno del ojo. La distancia entre los ángulos palpebrales internos está aumentada, pero la distancia interpupilar (DIP) es normal

mayores) y debe tener una visión de la evolución natural de los hallazgos clínicos. En ese punto, el médico ha explorado al niño, ha identificado las características físicas atípicas y ha obtenido las pruebas de imagen adecuadas.

A continuación debería tratar de organizar los hallazgos para dilucidar los posibles procesos del desarrollo. Una evaluación basada en la **especificidad** puede ser útil para este proceso. Si el niño tiene múltiples hallazgos, como un ductus arterioso permeable (DAP), un retraso del crecimiento leve, una microcefalia leve y holoprosencefalia, micropene y ptosis, se puede dar prioridad a una selección de los signos más raros o patognomónicos. El DAP, la ptosis, el retraso del crecimiento leve y la microcefalia leve se consideran en gran medida *signos inespecíficos* (están presentes en muchos trastornos y a menudo aparecen como características aisladas que no forman parte de un síndrome), mientras que la holoprosencefalia y el micropene están presentes en menos síndromes y no se consideran parte de la variación normal. Por tanto, el médico puede buscar trastornos que se acompañen de estos dos signos, bien manualmente, usando las características en el índice de un libro de texto como el *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, bien mediante una base de datos informatizada como Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). La búsqueda de la holoprosencefalia y el micropene proporciona una lista de posibilidades diagnósticas y el médico puede revisar al paciente de nuevo para explorarla y detectar características adicionales de

los principales trastornos candidatos posibles. A continuación, se pueden realizar los análisis genéticos apropiados para confirmar la hipótesis del médico y verificar el diagnóstico.

Estudios de laboratorio y análisis genéticos

La evaluación con pruebas de laboratorio del niño dismórfico puede ser crucial para confirmar el diagnóstico correcto. Los estudios citogenéticos con análisis cromosómico mediante bandeo Giemsa (bandeo-G), o cariotipo, eran el patrón oro utilizado previamente en la evaluación de los pacientes dismórficos. El array de CGH y los arrays de SNP permiten la detección de variantes del número de copias y, en el caso de los segundos, la evaluación de la pérdida de heterocigosis. Los síndromes de delección cromosómica también se pueden identificar con un análisis de FISH específico y sensible (**tabla 128.7**). Estos análisis son los métodos más sensibles para la detección de las alteraciones citogenéticas asociadas con los defectos congénitos y las anomalías congénitas múltiples.

También se dispone de análisis moleculares de las variantes de secuencia nocivas que causan síndromes malformativos pleiotrópicos para muchos trastornos con fines clínicos o de investigación. Sin embargo, en la mayoría de los casos, estos análisis no deberían realizarse de forma indiscriminada, sino solicitarse después de haber valorado cuidadosamente el diagnóstico diferencial. La introducción de la **secuenciación de última generación** ha

Tabla 128.6 Anomalías menores y variantes fenotípicas*

CRANEOFACIALES	MANOS
Fontanela anterior grande	Pliegues palmares únicos
Puente nasal plano o bajo	Pliegues palmares interconectados
Nariz en anteversión (respingona)	Clinodactilia del 5.º dedo de las manos
Micrognatia leve	Hiperextensibilidad de los pulgares
Aplasia cutánea del cuero cabelludo	Sindactilia cutánea parcial leve
OCULARES	Polidactilia
Epicanto	Pulgar corto y ancho
Telecano	Uñas estrechas e hiperconvexas
Fisuras palpebrales diagonales	Uñas pequeñas
Hipertelorismo (ojos ampliamente separados)	Camptodactilia
Manchas de Brushfield	4.º dedo corto
OÍDO	PIE
Ausencia del pliegue del hélix	Sindactilia parcial del 2.º y 3.º dedo
Pabellón auricular rotado hacia atrás	Longitud asimétrica de los dedos
Orejas pequeñas	Clinodactilia del 2.º dedo
Seno auricular o preauricular	Dedos montados
Plegamiento atípico del hélix	Uñas pequeñas
Oreja arrugada	Espacio amplio entre el dedo gordo y el 2.º dedo
Asimetría del tamaño de las orejas	Pliegue plantar profundo entre el dedo gordo y el 2.º dedo
Orejas de implantación baja	
CUTÁNEAS	OTRAS
Hoyuelos cutáneos sobre los huesos	Hidrocele
Hemangiomas capilares (cara, parte posterior del cuello)	Escroto en «chal»
Melanosis dérmica (afroamericanos, asiáticos)	Hipospadias
Fosita sacra	Hipoplasia de los labios mayores
Nevos pigmentados	
Piel redundante	
Cutis marmorata	

*Alrededor del 15% de los recién nacidos tiene una anomalía menor, el 0,8% tiene dos anomalías menores y el 0,5% tiene tres. Si se observan dos anomalías menores, la probabilidad de un síndrome subyacente o de una anomalía mayor (cardiopatía congénita, renal, del sistema nervioso central, límbica) es cinco veces mayor que en la población general. Si existen tres anomalías menores, existe una probabilidad del 20-30% de que haya una anomalía mayor.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical strategies in pediatric diagnosis and therapy*, ed 2, Philadelphia, 2004, Elsevier Saunders.

Tabla 128.7 Síndromes de delección cromosómica

CUADRO	DESCRIPCIÓN BREVE	SONDA
Síndrome de Williams	Talla baja proporcionada, discapacidad intelectual leve-moderada o grave, facilidad para iniciar conversaciones, patrón estrellado de la pigmentación del iris, estenosis aórtica supravalvular, puente nasal aplano y boca ancha con labios carnosos	7q11
Síndrome WAGR	Tumor de Wilms, aniridia, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual y anomalías genitourinarias	11p13
Síndrome de Prader-Willi Síndrome de Angelman	Síndromes distintos con áreas comunes o solapadas de delección; el fenotipo depende del sexo del progenitor de origen de la delección Síndrome de Prader-Willi: hipotonía en los lactantes, talla baja, obesidad, discapacidad intelectual leve-moderada y a veces grave, manos y pies pequeños (causado por la delección paterna de 15q11-13 o disomía uniparental materna para el cromosoma 15) Síndrome de Angelman: discapacidad intelectual grave, ausencia de habla, ataxia, movimientos temblorosos, boca grande, babeo frecuente (causado por la delección materna del cromosoma 15q11-13 o disomía uniparental paterna)	15q11
Síndrome de Smith-Magenis	Braquicefalia, prognatismo, conducta autodestructiva, mordeduras de las muñecas, arrancarse las uñas, darse cabezazos, indiferencia al dolor, discapacidad intelectual grave, hiperactividad, problemas de la conducta social	17p11.2
Síndrome de Miller-Dieker	Microcefalia, sienes estrechas, hipotonía/hipertonicía, posturas anómalas, convulsiones, discapacidad intelectual grave-profunda, retraso del crecimiento, lisencefalia y otras anomalías cerebrales en la TC o RM	17p13
Síndrome velocardiofacial (VCF) (se solapa con el síndrome de DiGeorge)	VCF: paladar hendido, cardiopatía congénita, problemas del aprendizaje/conducta, cara larga, nariz prominente, hipotonía de los miembros, manos delgadas con dedos afilados Síndrome de DiGeorge: deficiencia de linfocitos T, deficiencias de inmunoglobulinas	22q11

RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada; WAGR, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental.

De Kliegman RM, Lye PS, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 25-10).

permitido identificar muchos genes nuevos y ha revolucionado los análisis, que ahora están disponibles para pacientes y familias con discapacidad intelectual, defectos congénitos u otras enfermedades con sospecha de causa genética. Cuando hay una sospecha alta de un diagnóstico genético, se debe valorar la realización de pruebas para confirmar el diagnóstico, ofrecer

tratamiento y guía anticipada al paciente, aclarar los riesgos de recurrencia y permitir el análisis de portadores para los patrones hereditarios relevantes. Las variantes de nucleótido único, los exones o los genes se analizan mediante secuenciación de Sanger dirigida a uno o varios exones. Sin embargo, para diagnósticos que tienen una heterogeneidad genética considerable

(p. ej., hipoacusia), un *análisis mediante panel*, en el que se pueden analizar múltiples genes relevantes para detectar variantes de nucleótido único, delecciones génicas y duplicaciones génicas, es más rápido que la secuenciación de Sanger. Los análisis de panel también suelen ofrecer la ventaja de una amplia cobertura de los genes incluidos en el panel, en comparación con la cobertura de los mismos genes obtenida mediante la secuenciación exómica. Sin embargo, en situaciones de incertidumbre diagnóstica, como la investigación de un niño con discapacidad intelectual y características dismórficas, para las que no existe un patrón clínicamente reconocible, la secuenciación exómica puede ser más útil como enfoque amplio de análisis. La **secuenciación del exoma completo** (WES, *whole-exome sequencing*) analiza alrededor de 200.000 exones, lo que supone el 1-2% del ADN que contiene las regiones codificantes del genoma. La WES suele realizarse con un enfoque de *trío*, en el que el paciente y ambos progenitores biológicos se analizan de forma simultánea, de modo que se puede determinar el patrón hereditario, o segregación, de las variantes de secuencia nocivas, lo que simplifica el análisis. La secuenciación de trío ha proporcionado rendimientos diagnósticos mayores que la secuenciación solo del probando y puede llegar al 30-40% para indicaciones como la discapacidad intelectual. En cambio, la **secuenciación del genoma completo** (WGS, *whole-genome sequencing*) analiza todo el contenido del ADN, incluidas las regiones no codificantes y engloba el análisis de reordenamientos citogenéticos, además de la pérdida o ganancia del número de copias. La WES y la WGS pueden aplicarse a una amplia gama de defectos congénitos y de enfermedades genéticas, y pueden descubrir las variantes causales en genes conocidos o nuevos asociados con un trastorno particular.

Tratamiento y asesoramiento

El tratamiento del paciente y el asesoramiento genético son aspectos esenciales del estudio del paciente dismórfico. Los niños con síndrome de Down tienen una incidencia alta de hipotiroidismo y los niños con acondroplasia la tienen de anomalías de la unión cervicomедular. Uno de los muchos beneficios de un diagnóstico precoz y preciso es que la **guía anticipada y la monitorización médica** de pacientes con riesgos médicos específicos de determinados síndromes pueden prolongar y mejorar su calidad de vida. Cuando se realiza un diagnóstico, los médicos responsables pueden consultar la información publicada acerca de la historia natural y el tratamiento del trastorno en artículos, libros de referencia de genética y bases de datos.

El segundo beneficio importante del diagnóstico preciso es que aporta información para estimar el **riesgo de recurrencia**. Los trastornos genéticos pueden tener efectos directos en un solo miembro de la familia, pero el diagnóstico de la enfermedad puede tener consecuencias para toda ella. Uno o ambos progenitores pueden ser portadores; los hermanos pueden ser portadores o pueden querer saber su estatus genético cuando lleguen a su edad fértil. La previsión del riesgo de recurrencia es un componente importante del consejo genético que debería formar parte de todas las evaluaciones de las familias afectadas por defectos congénitos u otros trastornos hereditarios (v. cap. 94).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 129

Epidemiología de las infecciones

David B. Haslam

Las infecciones del recién nacido suelen clasificarse por su momento de aparición respecto al parto, y pueden ser congénitas, perinatales, precoces y tardías. Estas denominaciones tienen utilidad clínica, porque los mecanismos de la infección, las etiologías y los resultados son distintos en cada etapa. Una **infección congénita** es aquella adquirida en el periodo intrauterino. Estas infecciones suelen estar causadas por virus u otros microorganismos no bacterianos y se suelen asociar con una lesión de los órganos en desarrollo (v. cap. 131). Una **infección perinatal** es aquella que se adquiere

alrededor del momento del parto. Los microorganismos que se adquieren en la etapa perinatal son bacterias y virus. Algunos son los mismos que causan infecciones congénitas, pero dan lugar a cuadros diferentes. Una **infección precoz** es la que se produce en la primera semana de vida y suele deberse a microorganismos adquiridos durante el periodo perinatal. Una **infección tardía** se produce entre los 7 y los 30 días de vida y puede deberse a bacterias, virus u otros microorganismos que suelen adquirirse en el periodo posnatal. Las **infecciones nosocomiales** (adquiridas en el hospital) suelen producirse después de la primera semana de vida (v. cap. 130).

Los neonatos tienen una propensión especial a las enfermedades invasivas debido a que carecen de una inmunidad innata totalmente madura (fig. 129.1). Las respuestas inmunitarias atenuadas suelen hacer que las manifestaciones clínicas sean mínimas o inespecíficas y se debe prestar atención a los signos sutiles de infección para aplicar un tratamiento eficaz. En comparación con los lactantes mayores, los neonatos suelen tratarse de forma empírica a la espera de los resultados de las pruebas de laboratorio. Los lactantes prematuros tienen una susceptibilidad particular a la infección debido a una inmunidad innata y unas defensas de barrera menores, así como a su estancia prolongada en el hospital.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de los adelantos asistenciales maternos y neonatales, las infecciones siguen siendo una causa frecuente e importante de morbilidad y mortalidad neonatal y del lactante. Hasta el 10% de los lactantes tienen infecciones en el primer mes de vida. Las infecciones neonatales son más frecuentes en áreas con un acceso limitado a la asistencia sanitaria que en aquellas que cuentan con una estructura sanitaria bien establecida. La incidencia global de la sepsis neonatal es de 1-5/1.000 nacidos vivos. La incidencia estimada varía según la definición de caso y la población estudiada. De forma global, la sepsis neonatal y otras infecciones causaron una cifra estimada de 430.000 muertes neonatales en 2013, lo que supone alrededor del 15% de todas las muertes neonatales.

Varios patógenos bacterianos y no bacterianos pueden infectar a los neonatos en el periodo intraparto o posparto (tabla 129.1). Aunque el virus herpes simple (VHS), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el de la hepatitis B (VHB), el de la hepatitis C (VHC) y el bacilo de la tuberculosis (TB) pueden dar lugar a una infección transplacentaria, la forma más frecuente de transmisión de estos microorganismos es **intraparto**, durante el trabajo de parto y el alumbramiento, por el paso a través de un canal infectado (VIH, VHS, VHB), o **posparto**, por el contacto con una madre o con un cuidador infectado (TB) o con leche materna infectada (VIH) (fig. 129.2 y tabla 129.2). Cualquier microorganismo residente en las vías genitourinarias o en la parte baja del aparato digestivo puede causar una infección intraparto o posparto. Las bacterias más frecuentes son los estreptococos del grupo B (EGB), *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. *Salmonella* spp. son causas frecuentes de sepsis por gramnegativos en países en vías de desarrollo; otras causas menos frecuentes de infección bacteriana en Estados Unidos son *Citrobacter*, enterococos, gonococos, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. En cuanto a los virus, los más habituales son el citomegalovirus (CMV), el VHS, los enterovirus y el VIH (v. tabla 129.2).

Los microorganismos causantes de una neumonía adquirida durante el trabajo de parto y el alumbramiento son los EGB, los aerobios intestinales gramnegativos, *L. monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, CMV, VHS y el género *Candida* (tabla 129.3).

Las causas bacterianas más frecuentes de **meningitis neonatal** son los EGB, *E. coli* y *L. monocytogenes*. *S. pneumoniae*, otros estreptococos, *H. influenzae* no tipable, estafilococos coagulasa-positivos y coagulasa-negativos,

Tabla 129.1 Causas no bacterianas de infecciones neonatales sistémicas

VIRUS	MYCOPLASMA
Adenovirus	<i>Mycoplasma hominis</i>
Citomegalovirus (CMV)	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Enterovirus	
Parechovirus	
Virus de la hepatitis B y C	
Virus herpes simple (VHS)	
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	
Parvovirus	
Virus de la rubéola	
Virus varicela-zóster (VVZ)	
HONGOS	
<i>Candida</i> spp.	
<i>Malassezia</i> spp.	
PROTOZOOS	
<i>Plasmodium</i>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	
<i>Trypanosoma cruzi</i>	

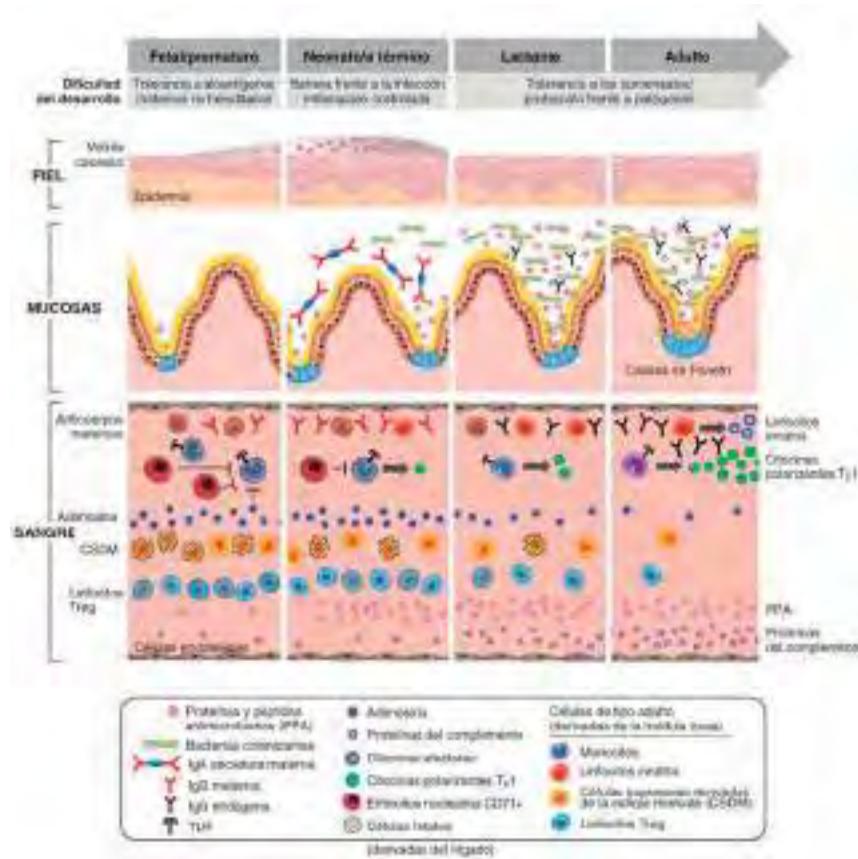


Fig. 129.1 Ontogenia de los sistemas de defensa innatos de la piel, solubles y celulares. Las funciones de barrera protectora del huésped engloban componentes físicos, químicos y funcionales de los epitelios de la piel y las mucosas del feto, del neonato (0-28 días de vida) y del lactante (1 mes a 1 año de edad). Piel: aunque las barreras físicas y químicas son deficientes en las etapas tempranas de la vida, sobre todo en el neonato prematuro, el vértex caseoso y el epitelio cutáneo de los neonatos a término expresan intensamente proteínas y péptidos antimicrobianos (PPA). Mucosas: en paralelo con una microbiota cada vez más compleja e inducida por ella, el epitelio de la mucosa intestinal neonatal sufre modificaciones estructurales rápidas, con un cambio de la población de las criptas y de las células de Paneth de dichas criptas, así como cambios funcionales, con una expresión creciente de PPA. Sangre: la composición de la sangre neonatal es particular, con unas concentraciones relativamente bajas de componentes del complemento y PPA y concentraciones altas del metabolito de las purinas adenósina, que es inmunosupresor. El plasma también contiene anticuerpos maternos que se transfieren desde el comienzo del segundo trimestre y se complementan con factores posnatales derivados de la leche materna. La inmunidad innata es detectable desde el final del primer mes de gestación, con cambios estimulados en su mayor parte por la exposición creciente a los microorganismos ambientales. Las células presentadoras de antígenos neonatales, como los monocitos sanguíneos, expresan receptores de reconocimiento de patrones (p. ej., receptores tipo Toll, TLR) con respuestas funcionales específicas, como una producción limitada de citocinas polarizantes hacia una respuesta Th1, a la mayoría de los estímulos. La inmunidad adaptativa se desarrolla a partir de las 4 semanas de gestación, con cambios dirigidos por un quimerismo evolutivo que refleja la presencia de linfocitos predominantemente de tipo T reguladores (Treg) (derivados del hígado, células sombreadas) y de linfocitos más similares a los adultos (derivados de la médula ósea, células no sombreadas) con programas funcionales distintos codificados epigenéticamente. Ig, inmunoglobulina. (Modificada de Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, et al: Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny. Immunity 46:350-363, 2007.)

Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, T. pallidum y Mycobacterium tuberculosis también pueden producir meningitis cuando afectan al sistema nervioso central (SNC).

Infecciones neonatales precoces y tardías

Los términos *infección precoz* e *infección tardía* se refieren a la edad de inicio de la infección en el período neonatal. La **sepsis precoz** se define como el inicio de los síntomas antes de los 7 días de vida, aunque algunos expertos limitan la definición a las infecciones que se producen en las primeras 72 h de vida. La **sepsis tardía** suele definirse como el inicio de los síntomas a partir de los 7 días de vida. Al igual que sucede para la sepsis precoz, la definición es variable y oscila de un inicio después de 72 h de vida hasta a partir de los 7 días de vida. Las infecciones precoces se adquieren antes del parto o durante este (transmisión vertical de madre a hijo). Las infecciones tardías se contraen después del parto a partir de microorganismos intrahospitalarios o extrahospitalarios. La edad de comienzo depende del momento de la exposición y de la virulencia del microorganismo infectante. También pueden producirse **infecciones muy tardías** (inicio después del primer mes de vida), sobre todo en los recién nacidos prematuros de PMBN o en neonatos a término que requieren cuidados intensivos prolongados.

La incidencia de sepsis bacteriana neonatal es de 1-4 casos por cada 1.000 nacidos vivos, con una fluctuación geográfica considerable, y varía con el tiempo. En los estudios se sugiere que los varones recién nacidos a término tienen una incidencia de sepsis mayor que las niñas. Esta diferencia por sexo resulta menos evidente en los prematuros de peso bajo al nacer (PBN). Las tasas de ataque de sepsis neonatal aumentan de forma considerable en los recién nacidos de PBN en presencia de corioamnionitis materna, defectos inmunitarios congénitos, mutaciones de genes implicados en el sistema inmunitario innato, asplenia, galactosemia (*E. coli*) y malformaciones que conducen a grandes inoculaciones de bacterias (p. ej., uropatía obstructiva).

En un estudio de la red de investigación neonatal del Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) se documentaron las tasas de sepsis precoz en cerca de 400.000 recién nacidos en centros de esta red. La tasa global de sepsis precoz fue de 0,98 casos por cada 1.000 nacidos vivos, y las tasas guardaban una relación inversa con el peso al nacer: (401-1.500 g, 10,96/1.000; 1.501-2.500 g, 1,38/1.000; y > 2.500 g, 0,57/1.000) (tabla 129.4).

La incidencia de meningitis en los recién nacidos es de 0,2-0,4 casos por cada 1.000 neonatos vivos y es más alta en los prematuros. La meningitis bacteriana puede asociarse a sepsis o cursar como una infección meníngea local. Los *hemocultivos* son negativos hasta en un tercio de los recién nacidos

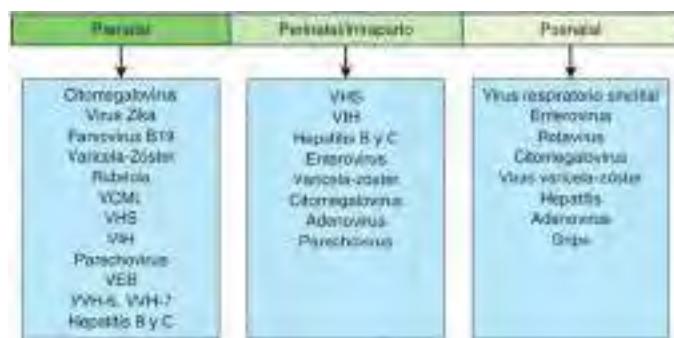


Fig. 129.2 Importancia relativa de las infecciones víricas neonatales en relación con el momento de su adquisición. Los virus se enumeran en orden descendente de importancia respecto a la cronología prenatal, perinatal (intraparto) y posnatal de las infecciones típicas. Algunas infecciones víricas neonatales (p. ej., citemegalovirus) pueden ser causas sustanciales de enfermedad si se adquieren durante la gestación o en el periodo posparto, mientras que otras (p. ej., virus respiratorio sincitial) suelen adquirirse en el periodo posnatal. VCML, virus de la coriomeningitis linfocítica; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH, virus herpes humano; VHS, virus herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana. (De Schleiss MR, Marsh KJ: *Viral infections of the fetus and newborn*. En Gleason CA, Juul SE, editors: *Avery's diseases of the newborn*, ed 10, Philadelphia, 2018, Elsevier, Fig 37-1.)

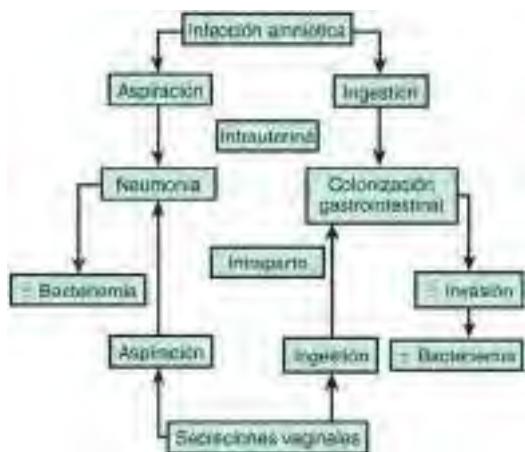


Fig. 129.3 Vías de infección ascendente o intraparto.

con PMBN y meningitis tardía. La discordancia entre los resultados de los hemocultivos y de los cultivos del líquido cefalorraquídeo (LCR) sugiere que el diagnóstico de meningitis puede pasar desapercibido en recién nacidos con PMBN y recalca la necesidad de realizar cultivos de LCR en esos niños cuando se sospecha una sepsis tardía y en todos los niños con hemocultivos positivos. La mayoría de los neonatos con una sepsis que se manifiesta en el primer día de vida tienen un hemocultivo positivo; el análisis del LCR suele diferirse hasta que se ha estabilizado la inestabilidad cardiorrespiratoria (shock, insuficiencia respiratoria).

PATOGENIA

Infecciones precoces

En la mayoría de los casos, el feto o el recién nacido no se expone a una posible bacteria patógena hasta que se rompen las membranas y pasa a través del canal del parto y/o accede al ambiente extrauterino. El canal del parto humano está colonizado por microorganismos aerobios y anaerobios que pueden causar una infección amniótica ascendente y/o la colonización del recién nacido durante el parto. La transmisión vertical de los microorganismos bacterianos que infectan el líquido amniótico y el canal vaginal puede producirse en el interior del útero o, más a menudo, durante el trabajo de parto y el alumbramiento (fig. 129.3).

La **corioamnionitis** se debe a una invasión microbiana del líquido amniótico, por lo general como consecuencia de una rotura prolongada de la membrana corioamniótica. La infección amniótica también puede producirse cuando las membranas están aparentemente integras o llevan poco tiempo

Tabla 129.2 Periodo de transmisión de virus seleccionados al feto o al neonato

VIRUS	CONGÉNITO	INTRAPARTO	POSNATAL
Adenovirus	+	+	+
Chikungunya	++	+	-
Citemegalovirus	++	++	++
Dengue	++	-	-
Encefalitis de San Luis	(+)	-	(+)
Encefalitis equina occidental	+	-	+
Epstein-Barr	+	-	+
Gripe	(+)	-	+
Hepatitis A	-	++	+
Hepatitis B	+	++	+
Hepatitis C	+	++	-
Herpes simple	+	++	+
Parechovirus	-	+	+
Parotiditis	+	-	-
Parvovirus humano B19	+	-	-
Rubéola	++	-	-
Sarampión	+	-	+
Vaccinia	+	+	+
Viruela	+	+	+
Virus Coxsackie tipo B	+	+	+
Virus de la coriomeningitis linfocítica	++	-	-
Virus de la inmunodeficiencia humana	+	++	+
Virus de la poliomielitis	+	+	+
Virus del Nilo occidental	+	-	+
Virus Ébola	++	+	+
Virus ECHO	+	+	+
Virus herpes-6	+	-	+
Virus varicela-zóster	++	+	+
Virus Zika	++	??	(+)

++, vía principal demostrada; +, vía secundaria demostrada; (+), vía sugerida, pocos datos que la respalden; -, vía no demostrada.

De Harrison GJ: Approach to infections in the fetus and newborn. En Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, et al, editors: *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2014, Elsevier (Table 66.1, p 878).

rotas. El término *corioamnionitis* se refiere al síndrome clínico de infección intrauterina que consiste en fiebre materna, con o sin signos locales o generales de corioamnionitis (dolor a la palpación uterina, secreción vaginal fétida/líquido amniótico fétido, leucocitosis materna, taquicardia materna y/o fetal). La corioamnionitis también puede ser asintomática y se diagnostica mediante análisis del líquido amniótico o examen anatopatológico de la placenta. La tasa de corioamnionitis histológica se relaciona inversamente con la edad gestacional en el parto (fig. 129.4) y directamente con la duración de la rotura de membranas.

Se pensaba que la corioamnionitis se debía a la infección del líquido amniótico, pero ahora se define mejor mediante el término **inflamación o infección intrauterina al nacer (Triple I)**, que consta de taquicardia fetal, leucocitosis materna (> 15.000 células en ausencia de corticoides), salida de líquido purulento por el orificio cervical externo, alteraciones bioquímicas

Tabla 129.3 Agentes etiológicos de neumonía neonatal según el momento de adquisición

TRANSPLACENTARIOS	POSNATALES
Citomegalovirus (CMV)	Adenovirus
Virus herpes simple (VHS)	<i>Candida</i> spp.*
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Estafilococos coagulasa negativos
Virus de la rubéola	CMV
<i>Treponema pallidum</i>	Bacterias entéricas*
Virus varicela-zóster (VVZ)	Enterovirus
<i>Listeria monocytogenes</i>	Virus de la gripe A, B
PERINATALES	Parainfluenza
Bacterias anaerobias	<i>Pseudomonas</i> *
<i>Chlamydia</i>	Virus respiratorio sincitial (VRS)
CMV	<i>Staphylococcus aureus</i>
Bacterias entéricas	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Estreptococos del grupo B	<i>Legionella</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	
VHS	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Mycoplasma</i>	

*Más probable con ventilación mecánica o catéteres permanentes, o después de cirugía abdominal.

Tabla 129.4 Tasas de sepsis precoz por cada 1.000 nacidos vivos*

	PESO AL NACER (G)			
	401-1.500	1.501-2.500	>2.500	Todos
Todos	10,96	1,38	0,57	0,98
Estreptococos del grupo B	2,08	0,38	0,35	0,41
<i>Escherichia coli</i>	5,09	0,54	0,07	0,28

*NICHD Neonatal Research Network/CDC Surveillance Study of Early-Onset Sepsis.

Adaptada de Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al: Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* disease continues, Pediatrics 127(5):817-826, 2011.

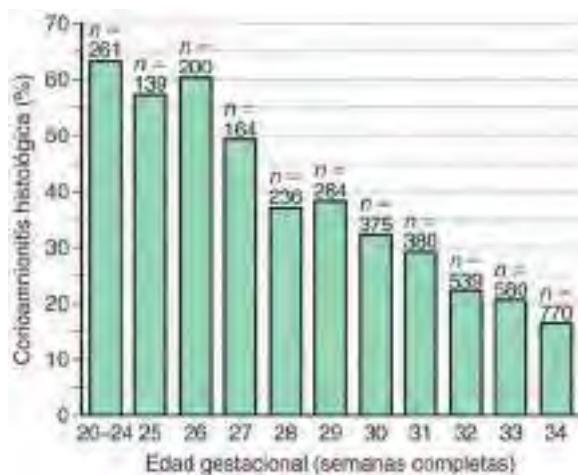


Fig. 129.4 Corioamnionitis histológica en neonatos prematuros nacidos vivos en función de la edad gestacional ($n = 3.928$ neonatos). (De Lahra MM, Jeffery HE: A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth, Am J Obstet Gynecol 190: 147-151, 2004.)

o microbiológicas del líquido amniótico compatibles con infección y fiebre ($\geq 39,0^{\circ}\text{C}$) (v. cap. 131.2).

Antes se hablaba de rotura prolongada de membranas cuando superaba las 24 horas, ya que siempre hay signos microscópicos de inflamación de las membranas si se rebasa este plazo. Sin embargo, a las 18 horas de producirse



Fig. 129.5 Factores que influyen en el equilibrio entre la salud y la enfermedad en neonatos expuestos a un patógeno potencial. RM, rotura de membranas. (Adaptada de Baker CJ: Group B streptococcal infections, Clin Perinatol 24:59-70, 1997.)

la rotura aumenta mucho la incidencia de una enfermedad precoz por estreptococos del grupo B (EGB). El punto de corte apropiado para un riesgo aumentado de infección neonatal es de 18 horas (v. cap. 211).

La colonización bacteriana no siempre causa una enfermedad. No se conocen bien los factores que influyen para que el recién nacido contraiga un cuadro patológico una vez colonizado, pero entre ellos están la prematuridad, las enfermedades subyacentes, los procedimientos invasivos, el tamaño del inóculo, la virulencia del microorganismo infectante, la predisposición genética, el sistema inmunitario innato, la respuesta del huésped y los anticuerpos maternos transplacentarios (fig. 129.5). La aspiración o ingestión de bacterias en el líquido amniótico puede causar una neumonía o una infección sistémica congénita, con síntomas que se hacen patentes antes del parto (sufrimiento fetal, taquicardia), durante el parto (incapacidad para respirar, dificultad respiratoria, shock) o después de un periodo de latencia de varias horas (dificultad respiratoria, shock). Cuando esta aspiración o ingestión tienen lugar durante el parto puede traducirse en una infección en un plazo de 1-2 días.

La reanimación en el parto, sobre todo si conlleva intubación endotracheal, la introducción de un catéter en los vasos umbilicales, o ambas maniobras, se asocia a un mayor riesgo de infección bacteriana. La explicación de este hecho radica bien en la presencia de una infección en el momento del parto o en su adquisición durante los procedimientos invasivos asociados a la reanimación.

Infecciones tardías

Tras el parto, los recién nacidos se ven expuestos a microorganismos infecciosos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), en la unidad de neonatos o en su comunidad (incluida la familia). Las infecciones posnatales se pueden transmitir por contacto directo con el personal del hospital, con la madre o con otros miembros de la familia; también pueden provenir de la leche materna (VIH, CMV) o de fuentes inanimadas, como el material contaminado. La procedencia más frecuente de las infecciones posnatales en recién nacidos hospitalizados es la *contaminación por las manos* de los profesionales sanitarios, lo que recalca la importancia que tiene el lavado de las manos.

La mayoría de los casos de meningitis se deben a una diseminación hematogena. Con menor frecuencia se producen tras su propagación por contigüidad por la contaminación de un defecto abierto del tubo neural, de fistulas congénitas o heridas penetrantes producidas por tomas de muestras del cuero cabelludo fetal o por una monitorización electrocardiográfica fetal interna. La formación de abscesos cerebrales, la ventriculitis, los infartos sépticos, la hidrocefalia y los derrames subdurales son complicaciones de la meningitis que suceden más a menudo en los recién nacidos que en los niños mayores. Es probable que los factores metabólicos, incluida la hipoxia, la acidosis, la hipotermia y los trastornos metabólicos hereditarios (p. ej., galactosemia), contribuyan al riesgo y a la gravedad de la sepsis neonatal.

Tabla 129.5 Signos y síntomas iniciales de infección en los recién nacidos		Tabla 129.6 Criterios clínicos para el diagnóstico de sepsis en un contexto internacional
GENERALES Fiebre, inestabilidad térmica «No evolucionan bien» Mala alimentación Edema	APARATO CARDIOVASCULAR Palidez; moteado; piel fría o pegajosa Taquicardia Hipotensión Bradicardia	CRITERIOS IMCI Y DE LA OMS PARA INFECCIONES GRAVES EN LOS NIÑOS Neurológicos: convulsiones, somnolencia o inconsciencia, disminución de actividad, fontanela prominente Respiratorios: frecuencia respiratoria >60 respiraciones/minuto, quejido, tiraje torácico intenso, cianosis central Cardiacos: hipoperfusión, pulso rápido y débil Gastrointestinales: ictericia, alimentación deficiente, distensión abdominal Dermatológicos: pústulas cutáneas, eritema periumbilical o purulento Musculosqueléticos: edema o eritema que recubre huesos y articulaciones Otros: temperatura >37,7 °C (o se palpa caliente) o <35,5 °C (o se palpa frío)
APARATO DIGESTIVO Distensión abdominal Vómitos Diarrhea Hepatomegalia	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Irritabilidad, letargo Tremores, convulsiones Hiporreflexia, hipotonía Reflejo de Moro anormal Respiraciones irregulares Fontanela prominente Llanto de tono agudo	
APARATO RESPIRATORIO Apnea, disnea Taquipnea, tiraje Aleteo nasal, quejido Cianosis	SISTEMA HEMATOLÓGICO Ictericia Esplenomegalia Palidez Petequias, púrpura Hemorragias	
APARATO RENAL Oliguria		

Infección en los lactantes prematuros

El factor neonatal más importante de predisposición a la infección es la prematuridad o el PBN. Los recién nacidos prematuros de PBN tienen una incidencia de infección 3-10 veces mayor que los niños a término con un peso normal al nacer. Las posibles explicaciones son 1) que la infección en el aparato genital materno se considera una causa importante de inicio de trabajo de parto prematuro, con un mayor riesgo de transmisión vertical al recién nacido; 2) la frecuencia de infección intraamniótica es inversamente proporcional a la edad gestacional (v. figs. 129.1 y 129.2); 3) se ha demostrado una disfunción inmunitaria en los recién nacidos prematuros, y 4) los recién nacidos prematuros a menudo necesitan una vía de acceso intravenoso durante mucho tiempo, intubación endotracheal u otros procedimientos invasivos que ofrecen una puerta de entrada a microorganismos infecciosos o perturban los mecanismos de barrera y depuración, lo que les convierte en más propensos a infecciones nosocomiales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los antecedentes maternos aportan información importante acerca de la exposición materna a una infección, su colonización bacteriana, su inmunidad (natural o adquirida) y los factores de riesgo obstétricos (prematuridad, rotura prolongada de membranas, corioamnionitis materna). Los signos y síntomas en el neonato suelen ser sutiles e inespecíficos. La inestabilidad térmica, la taquipnea, el letargo y el rechazo de la alimentación son signos iniciales frecuentes y deberían suscitar sospechas sobre una infección sistémica o focal (tabla 129.5).

Sepsis bacteriana

Los recién nacidos con una sepsis bacteriana pueden tener tanto manifestaciones inespecíficas como signos focales de infección (v. tabla 129.5), tales como inestabilidad térmica, hipotensión, hipoperfusión con palidez y cutis marmorata, acidosis metabólica, taquicardia o bradicardia, apnea, dificultad respiratoria, quejido, cianosis, irritabilidad, letargo, convulsiones, intolerancia alimentaria, distensión abdominal, ictericia, petequias, púrpura y hemorragias. En la tabla 129.6 se enumeran los criterios internacionales de la Organización Mundial de la Salud para la sepsis bacteriana. La primera manifestación puede consistir tan solo en síntomas limitados a un único aparato, como apnea o taquipnea con tiraje, o taquicardia, o puede ser una manifestación catastrófica aguda con disfunción multiorgánica y shock. Hay que volver a evaluar a los recién nacidos para determinar si los síntomas han progresado en el tiempo de leves a graves. Las complicaciones finales de la sepsis consisten en insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca, shock, insuficiencia renal, disfunción hepática, edema o trombosis cerebral, insuficiencia y/o hemorragia suprarrenal, disfunción de la médula ósea (neutropenia, trombocitopenia, anemia) y coagulación intravascular diseminada (CID).

La infección neonatal puede acompañarse de otros procesos no infecciosos que compliquen más su diagnóstico. El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) secundario a una deficiencia del surfactante puede coexistir con una neumonía bacteriana. Dado que la sepsis bacteriana puede progresar

IMCI, Integrated Management of Childhood Illness; OMS, Organización Mundial de la Salud.
Adaptada de la OMS: <i>Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses</i> , ed 2, Geneva, 2013, WHO, pp 45-69. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/child_hospital_care/en/ .

Tabla 129.7 Enfermedades sistémicas graves en los recién nacidos: diagnóstico diferencial de la sepsis neonatal
CARDIACAS Congénitas: síndrome de hipoplasia de cavidades cardíacas izquierdas, otras enfermedades estructurales, hipertensión pulmonar persistente del neonato (HPPN) Adquiridas: miocarditis, shock hipovolémico o cardiogénico, HPPN
GASTROINTESTINALES Enterocolitis necrotizante Perforación gastrointestinal espontánea Vólvulo del intestino medio Insuficiencia hepática (errores congénitos del metabolismo, hemocromatosis neonatal)
HEMATOLÓGICAS Púrpura fulminante neonatal Trombocitopenia inmunitaria Neutropenia inmunitaria Anemia grave Neoplasias malignas (leucemia congénita) Histiocitosis de células de Langerhans Trastornos de la coagulación hereditarios Síndrome de hemofagocitosis familiar
METABÓLICAS Hipoglucemia Trastornos suprarrenales: hemorragia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita Errores congénitos del metabolismo: acidurias orgánicas, acidosis láctica, trastornos del ciclo de la urea, galactosemia
NEUROLÓGICAS Hemorragia intracranal: espontánea, secundaria a malos tratos infantiles Encefalopatía hipóxico-isquémica Convulsiones neonatales Botulismo del lactante
RESPIRATORIAS Síndrome de dificultad respiratoria Neumonía aspirativa: líquido amniótico, meconio o contenido gástrico Hipoplásia pulmonar Fistula traqueoesofágica Taquipnea transitoria del recién nacido

con rapidez, el médico ha de estar alerta ante los signos y síntomas de una posible infección e iniciar en el momento oportuno el estudio diagnóstico y un tratamiento empírico. El diagnóstico diferencial de muchos de los signos y síntomas que indican una infección es muy extenso; también hay que pensar en trastornos no infecciosos (tabla 129.7).

Tabla 129.8

Definiciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y de sepsis en los pacientes pediátricos

SRIS, respuesta inflamatoria sistémica a diversas agresiones clínicas que se manifiesta por 2 o más de las siguientes condiciones:
Inestabilidad térmica <35 °C o >38,5 °C
Disfunción respiratoria:
Taquipnea >2 DE sobre la media para su edad
Hipoxemia ($\text{PaO}_2 <70 \text{ mmHg}$ respirando aire ambiente)
Disfunción cardiaca:
Taquicardia >2 DE sobre la media para su edad
Retraso del llenado capilar >3 s
Hipotensión >2 DE por debajo de la media para su edad
Anomalías de la perfusión:
Oliguria (diuresis <0,5 ml/kg/h)
Acidosis láctica (elevación del lactato plasmático y/o pH arterial <7,25)
Alteración del estado de conciencia
Sepsis: respuesta inflamatoria sistémica a un proceso infeccioso

De Adams-Chapman I, Stoll BJ: Systemic inflammatory response syndrome, *Semin Pediatr Infect Dis* 12:5-16, 2001.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Las manifestaciones clínicas de infección dependen de la virulencia del microorganismo infectante y de la respuesta inflamatoria del organismo. El término *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SRIS) es el que se emplea más a menudo para describir este proceso exclusivo de infección y su respuesta sistémica correspondiente (v. cap. 88). Además de la infección, el SRIS también puede deberse a un traumatismo, un shock hemorrágico, otras causas de isquemia, enterocolitis necrotizante y pancreatitis.

Los pacientes con SRIS tienen un espectro de síntomas clínicos que representan las fases progresivas del proceso patológico. En los adultos, el trastorno se define por la presencia de dos o más de las siguientes características: 1) fiebre o hipotermia, 2) taquicardia, 3) taquipnea y 4) recuento de leucocitos anormal o aumento de las formas inmaduras. En los recién nacidos y en los niños mayores, el SRIS se manifiesta por inestabilidad térmica, disfunción respiratoria (alteración del intercambio de gases, hipoxemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda), disfunción cardiaca (taquicardia, retraso del llenado capilar, hipotensión) y anomalías de la perfusión (oliguria, acidosis metabólica) (tabla 129.8). El incremento de la permeabilidad vascular se traduce en una filtración desde los capilares hasta los tejidos periféricos y los pulmones, con el correspondiente edema periférico y pulmonar. En los casos más graves se produce CID. La cascada de lesiones tisulares cada vez más graves puede conducir a insuficiencia multiorgánica y a la muerte.

Inestabilidad térmica

La fiebre o la hipotermia pueden ser la única manifestación inicial de una infección grave en los neonatos. Sin embargo, solo alrededor de un 50% de los recién nacidos infectados tiene una temperatura superior a 37,8 °C (axilar) (v. cap. 202). La presencia de fiebre en los neonatos no siempre significa infección; puede deberse a un aumento de la temperatura ambiental, a un mal funcionamiento de la cuna térmica o de la incubadora, así como a deshidratación, trastornos del SNC, hipertiroidismo, disautonomía familiar o displasia ectodérmica. Una elevación aislada de la temperatura pocas veces se asocia a una infección, pero si la fiebre dura más de 1 hora es más probable que se deba a dicha etiología. La mayoría de los recién nacidos infectados y con fiebre tiene otros signos compatibles con infección, aunque quizás no se aprecie un foco claro donde localizarla. Las enfermedades febiles agudas que se producen más tarde en el curso del período neonatal pueden originarse por infección de las vías urinarias, meningitis, neumonía, osteomielitis o gastroenteritis, además de la sepsis, recalmando de este modo la importancia de un estudio diagnóstico que abarque un hemocultivo, un urocultivo, una punción lumbar (PL) y el resto de pruebas que estén indicadas. Muchos patógenos pueden causar estas infecciones tardías, entre ellos el VHS, los enterovirus, el virus respiratorio sincitial (VRS) y diversas bacterias. En los niños prematuros, la presencia de hipotermia o inestabilidad térmica que obligue a aumentar la temperatura ambiente (incubadora, calefactores) es más probable que se acompañe de infección.

Síntomas respiratorios y cardiovasculares

Los signos y síntomas iniciales de la **neumonía** pueden ser inespecíficos, como rechazo del alimento, letargo, irritabilidad, cianosis, inestabilidad

térmica y la impresión general de que el neonato no está bien. Los síntomas respiratorios de gravedad creciente consisten en quejido, taquipnea, tiraje, aleteo nasal, cianosis, apnea e insuficiencia respiratoria progresiva. En los niños prematuros, estos signos de dificultad respiratoria progresiva pueden solaparse con un SDR o con una displasia broncopulmonar (DBP). En los neonatos con ventilación mecánica, la necesidad de incrementar el soporte ventilatorio puede indicar una infección. Aunque la taquipnea es un hallazgo frecuente en la sepsis neonatal, es inespecífica. También puede aparecer bradicardia. La hipoperfusión y la hipotensión son indicadores más sensibles de sepsis, pero tienden a ser hallazgos tardíos. En un estudio prospectivo estadounidense, el 40% de los neonatos con sepsis requirieron expansión de volumen y el 29% requirió soporte vasopresor.

Los signos de neumonía en la exploración física, como matidez a la percusión, cambios en el murmullo vesicular y presencia de estertores o roncus, son muy difíciles de apreciar en un recién nacido. Las radiografías torácicas pueden revelar la presencia de nuevos infiltrados o un derrame, pero cuando el recién nacido también tiene un SDR o una DBP es muy difícil determinar si las alteraciones radiográficas representan un proceso nuevo o el agravamiento de la enfermedad subyacente.

La evolución de la neumonía neonatal puede ser variable. Lo más frecuente es que las infecciones fulminantes estén relacionadas con microorganismos piógenos como los EGB (v. cap. 211). Pueden empezar durante las primeras horas o días de vida, y el recién nacido suele manifestar insuficiencia circulatoria aguda de rápida evolución e insuficiencia respiratoria. En la neumonía de comienzo precoz en los neonatos prematuros, el curso clínico y las radiografías de tórax pueden ser indistinguibles de las del SDR grave.

A diferencia de la rápida progresión de la neumonía cuando se debe a microorganismos piógenos, en las infecciones no bacterianas puede apreciarse una evolución indolente. Su comienzo suele estar precedido por síntomas de las vías respiratorias altas o conjuntivitis. El lactante puede tener los seca y el grado de afectación respiratoria es variable. No suele haber fiebre o se observa febrícula, y la exploración radiográfica del tórax muestra una neumonitis intersticial focal o difusa, o hiperinsuflación. Esta infección suele deberse a *C. trachomatis*, CMV, *Ureaplasma urealyticum* o alguno de los virus respiratorios. Se han publicado algunos casos de compromiso respiratorio grave por rinovirus en lactantes, sobre todo prematuros. Aunque en las descripciones previas de este síndrome se implicó a *Pneumocystis (carinii) jiroveci*, hoy se pone en duda su papel etiológico, excepto en recién nacidos infectados por el VIH.

Conjuntivitis

La infección conjuntival es relativamente frecuente y puede deberse a diversos microorganismos. La presentación consiste en tumefacción periorbitaria, inyección conjuntival y exudado conjuntival purulento. *C. trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* son causas frecuentes; otros microorganismos grampositivos y gramnegativos son etiologías ocasionales. *Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno importante en neonatos hospitalizados de PMBN y puede ser un precursor de una enfermedad invasiva. Las infecciones virales (p. ej., VHS, adenovirus) se observan en ocasiones. El diagnóstico de la infección por VHS es importante para prevenir una lesión corneal y la diseminación a localizaciones sistémicas.

Infección de la piel y de los tejidos blandos

Las infecciones cutáneas se manifiestan por onfalitis, celulitis, mastitis y abscesos subcutáneos. Las pústulas probablemente indiquen la presencia de una infección estafilocócica, pero se deben distinguir del exantema vesiculoso de la infección por VHS. La pustulosis estafilocócica provoca unas lesiones llenas de pus, más grandes, de 1 mm de diámetro y que suelen estar dispersas alrededor del ombligo, mientras que la infección por VHS suele manifestarse por vesículas diminutas agrupadas, a menudo en el cuero cabelludo. El **ectima gangrenoso** es una infección por *Pseudomonas* spp. y es raro, salvo en neonatos con PMBN. La presencia de pequeñas pápulas de color rosa salmón sugiere una infección por *L. monocytogenes*. Las lesiones mucocutáneas sugieren una infección por *Candida* spp. (v. cap. 261.1). Las petequias y la púrpura pueden deberse a una infección sistémica vírica o bacteriana.

Onfalitis

La onfalitis es una infección neonatal secundaria a cuidados poco higiénicos del cordón umbilical y sigue siendo un problema, en particular en los países en vías de desarrollo. El muñón umbilical se coloniza por bacterias procedentes del aparato genital de la madre y del ambiente (v. cap. 125). El tejido necrótico del cordón umbilical es un medio excelente para el crecimiento de

las bacterias. La onfalitis puede permanecer como una infección localizada o diseminarse por la pared abdominal, el peritoneo, los vasos umbilicales o portales y el hígado. En los recién nacidos afectados de onfalitis puede producirse una celulitis de la pared abdominal, o una **fascitis necrotizante** con sepsis asociada y una elevada tasa de mortalidad. Es necesario un diagnóstico y un tratamiento inmediatos para evitar las complicaciones graves. Entre los patógenos que suelen estar implicados hay que citar *Staphylococcus aureus* y los microorganismos gramnegativos.

Tétanos

El tétanos neonatal sigue siendo una infección grave en los países con recursos limitados (v. cap. 238). El recién nacido de una madre que no ha sido vacunada contra el tétanos puede contraerlo después de un parto y una manipulación del cordón umbilical en condiciones no higiénicas. La definición de caso en vigilancia epidemiológica requiere que el recién nacido sea capaz de mamar al nacer y durante los primeros días de vida, seguido de la incapacidad de hacerlo. El tétanos neonatal suele producirse en neonatos 5-7 días después de nacer (rango: 3-24 días), dificultades para deglutar, espasmos, rigidez, convulsiones y muerte. La **bronconeumonía**, probablemente debida a aspiración, es una complicación y una causa de muerte frecuente. El tétanos neonatal se puede prevenir vacunando a la madre antes de la gestación o durante la misma y si se asegura un parto limpio, una sección estéril del cordón umbilical y unos cuidados adecuados después del nacimiento.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los antecedentes maternos y los signos del neonato deberían guiar la evaluación diagnóstica (tabla 129.9). Además, los signos de infección sistémica en los neonatos pueden ser anodinos, por lo que las pruebas de laboratorio desempeñan un papel particularmente importante en el diagnóstico. Los cultivos y los recuentos celulares se obtienen de la sangre y la orina. Se debe remitir LCR para una tinción de Gram, un cultivo rutinario, recuento celular con fórmula leucocitaria y determinación de la concentración de proteínas/glucosa. Se suelen obtener un frotis superficial, así como muestras de sangre y de LCR para el análisis de VHS. A excepción de los cultivos y de los análisis dirigidos de ciertos patógenos, ninguna prueba de laboratorio es totalmente fiable para el diagnóstico de la infección invasiva en el neonato. El hemograma completo puede mostrar una elevación o disminución del recuento de leucocitos, a menudo con una desviación hacia formas más inmaduras. Se puede observar una trombocitopenia en las infecciones bacterianas o víricas. Puede haber hiponatremia, acidosis y otras anomalías electrolíticas. La hiperbilirrubinemia es inespecífica, pero puede indicar una infección sistémica. La elevación de las transaminasas séricas puede ser un indicio de una infección sistémica por VHS o enterovirus.

Se han investigado varios biomarcadores séricos por su capacidad de identificar a los neonatos con una **infección bacteriana grave** (IBG). Un recuento de fagocitos inmaduros/totales (proporción I/T) ($\geq 0,2$) es el índice neutrofilico con la máxima sensibilidad para predecir la sepsis neonatal. Después del periodo neonatal, la proteína C-reactiva (CRP) sérica y la procalcitonina han demostrado una sensibilidad y especificidad razonables para la IBG. La CRP puede monitorizarse en neonatos para evaluar la respuesta al tratamiento. Su utilidad en el diagnóstico inicial de sepsis en el periodo neonatal aún está por aclarar, al igual que la utilidad de estos biomarcadores a la hora de determinar la duración óptima del tratamiento empírico en los neonatos con cultivos negativos. Las citocinas (tanto las inflamatorias, como la interleucina-6 [IL-6] y el factor de necrosis tumoral- α , como las antiinflamatorias, como la IL-4 y la IL-10), las quimiocinas y otros biomarcadores presentan una concentración aumentada en los neonatos infectados. Las elevaciones del amiloide sérico A y del antígeno de la superficie celular CD64 también tienen una sensibilidad elevada para identificar a los neonatos con sepsis. La radiografía de tórax no suele estar indicada en los neonatos sin signos de infección respiratoria.

En la tabla 129.9 y 129.10 se enumeran las características clínicas y los parámetros de laboratorio que son útiles en el diagnóstico de la infección o sepsis neonatal.

ENFOQUE GENERAL DEL TRATAMIENTO

Dado que no existen signos específicos de infección focal, el tratamiento de una sospecha de infección en el neonato suele ser empírico y se inicia basándose en la presencia de fiebre o hipotermia, apatía, irritabilidad o episodios de apnea. Se escogen antibióticos que cubran los microorganismos que suelen causar sepsis neonatal, como EGB, microorganismos gramnegativos, *Listeria* y *Enterococcus*. Dado que los últimos dos microorganismos presentan una resistencia intrínseca a las cefalosporinas, se suele incluir la ampicilina en el tratamiento empírico de los neonatos con sospecha de infección neonatal (tabla 129.11).

Tabla 129.9

Evaluación de la infección o la sepsis en un recién nacido

ANAMNESIS (FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS)

Infección materna durante la gestación o en el momento del parto (tipo y duración del tratamiento antibiótico):

Infección urinaria

Corioamnionitis

Colonización materna por estreptococos del grupo B, *Neisseria gonorrhoeae*, herpes simple

Edad gestacional y peso al nacer bajos

Parto múltiple

Duración de la rotura de membranas

Parto complicado

Taquicardia fetal (sufriimiento)

Edad a su inicio (intrauterina, durante el parto, posnatal precoz, tardía)

Localización a su inicio (intrahospitalaria, extrahospitalaria)

Intervención médica:

Vía de acceso vascular

Intubación endotraqueal

Nutrición parenteral

Cirugía

EVIDENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES*

Malformaciones congénitas (cardiopatías, defectos del tubo neural)

Alteración de las vías respiratorias (síndrome de dificultad respiratoria, aspiración)

Enterocolitis necrotizante

Metabolopatía (p. ej., galactosemia)

SIGNS DE ENFERMEDAD LOCAL O SISTÉMICA

Aspecto general, estado neurológico

Anomalías de los signos vitales

Enfermedad de sistemas orgánicos

Alimentación, heces, diuresis, movimiento de las extremidades

PRUEBAS DE LABORATORIO

Signos de infección

Cultivo a partir de una fuente normalmente estéril (sangre, LCR, otros)

Demuestra de un microorganismo en un tejido o un líquido

Detección molecular (sangre, orina, LCR) mediante PCR específica y/o ADN ribosómico 16S

Serología materna o neonatal (sífilis, toxoplasmosis)

Signos de inflamación

Leucocitosis, aumento del cociente entre la cifra de neutrófilos inmaduros y totales

Reactantes de fase aguda: proteína C-reactiva, velocidad de sedimentación globular, procalcitonina

Citocinas: interleucina-6, interleucina-B, factor de necrosis tumoral

Pleocitosis en el LCR o en los líquidos sinovial o pleural

Coagulación intravascular diseminada: productos de degradación de la fibrina, dímero D

Datos de enfermedad sistémica multiorgánica

Acidosis metabólica: pH, PCO₂

Función pulmonar: PO₂, PCO₂

Función renal: nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina

Función o lesión hepática: bilirrubina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, amoniaco, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial

Función de la médula ósea: neutropenia, anemia, trombocitopenia

*Enfermedades que aumentan el riesgo de infección o que pueden solaparse con signos de sepsis.

LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Un régimen empírico para una sospecha de sepsis precoz en un neonato a término o prematuro tardío consiste en **ampicilina**, 150 mg/kg/dosis por vía intravenosa (i.v.) cada 12 h, y **gentamicina**, 4 mg/kg/dosis i.v. cada 24 h. Este ha sido un régimen estándar durante mucho tiempo para la sepsis precoz y cubre los organismos más prevalentes, sobre todo EGB y gramnegativos. La ampicilina más **cefotaxima** (si está disponible) o la **cefeprima** pueden ser alternativas si el paciente presenta una infección después del alta de la unidad de neonatología, o cuando se sospecha una infección por *E. coli* resistente a ampicilina. Otra opción es la ceftriaxona en neonatos prematuros a partir

Tabla 129.10 Diagnóstico de sepsis neonatal basado o no en cultivos

CATEGORÍA	PARÁMETRO	MOMENTO ÓPTIMO, VOLUMEN DE LA MUESTRA, SISTEMÁTICO/INVESTIGACIÓN*	APLICABILIDAD PARA SEPSIS NEONATAL
BASADOS EN CULTIVO			
Sangre	Cultivo	>1 ml de sangre total, de dos localizaciones	Patrón oro para bacteriemia
LCR	Cultivo	Cuando es clínicamente factible	Optimiza el tratamiento antimicrobiano
Orina	Cultivo	>72 h de vida	No es de utilidad para SP; beneficios potenciales para ST
Aspirado traqueal	Cultivo	Neonatos con tubo endotraqueal colocado y signos de dificultad respiratoria progresiva	Suele reflejar colonización
NO BASADOS EN CULTIVO			
Función inmunitaria	MHC II	Investigación	Ambos disminuyen en la corioamnionitis y la sepsis
	TNF-α	Investigación	La neutropenia predice mejor la sepsis que la leucocitosis
Índices de neutrófilos	Neutropenia	Tras 12 h de vida	
	Recuento absoluto de neutrófilos	Considerar EG, tipo de alumbramiento, altitud, muestra arterial frente a venosa, tiempo desde el parto	
	Recuento absoluto de neutrófilos inmaduros	Elevados durante 24 h tras la infección	Puntos de corte de sensibilidad, especificidad y VPN óptimos entre 2,38 y 3,62 para SP
Marcadores de neutrófilos	CD64	Requiere 50 µl de sangre Resultados en horas Investigación	
Recuento de plaquetas	Trombocitopenia y trombocitos	Hallazgos tardíos; respuesta lenta	Trombocitopenia asociada a infección micótica
Recuento de células en el LCR	Leucocitos en el LCR	Neonatos no infectados: media, 10 células/mm ³ ; rango hasta 20 células/mm ³	No predice una meningitis demostrada por cultivo
Bioquímica del LCR	Proteínas en LCR	A término <100 mg/dl	Elevada en meningitis micótica
	Glucosa en LCR	Prematuro mayor; 70-80% de glucosa sérica	Glucosa baja específica de meningitis bacteriana
Reactantes de fase aguda	PCR	8-24 h tras la infección	VPN adecuado
	Procalcitonina	2-12 h tras la infección	Mejor sensibilidad pero menor especificidad que PCR
Paneles/escalas de sepsis		Tras 24 h de vida Investigación	Mayor utilidad para VPN y para interrumpir el tratamiento antimicrobiano

*Investigación se refiere a un análisis o parámetro que está sometido a evaluación para su uso y aplicabilidad clínica.

EG, edad gestacional; LCR, líquido cefalorraquídeo; MHC II, complejo principal de histocompatibilidad, clase II; PCR, proteína C-reactiva; SP, sepsis precoz; ST, sepsis tardía; TNF, factor de necrosis tumoral; VPN, valor predictivo negativo.

De Shane AL, Stoll BJ: Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis, Am J Perinatol 30(2):131-141, 2013.

de 41 semanas de edad posconcepcional; se puede utilizar en neonatos a término si no reciben calcio i.v. o si no tienen hiperbilirrubinemia. Existe la preocupación de que este régimen pueda asociarse con una mortalidad mayor en pacientes de UCIN en comparación con la ampicilina y la gentamicina. Puede ser apropiado modificar el tratamiento estándar en algunos casos, como ante la sospecha de infección por *S. aureus*, en la que la ampicilina puede sustituirse por **vancomicina**, así como en entornos donde las infecciones por bacterias resistentes a antibióticos sean prevalentes.

La infección por virus herpes simple puede manifestarse sin signos cutáneos en ausencia de antecedentes maternos de infección, así como en madres que reciben un tratamiento antiviral supresor. Por tanto, el tratamiento del neonato enfermo requiere un índice de sospecha elevado de infección por VHS. Se obtienen frotis superficiales, sangre y LCR para un cultivo o PCR de VHS y suele recomendarse aciclovir empírico a la espera de los resultados de estos estudios (v. caps. 202 y 279).

La infección sistémica causada por *Candida* spp. es motivo de preocupación en neonatos hospitalizados, en particular en neonatos con PMBN con catéteres venosos centrales y con uso previo de antibióticos. El tratamiento empírico para la infección fungica no suele recomendarse a menos que el paciente no responda al tratamiento antibiótico de amplio espectro.

El tratamiento definitivo se basa en la identificación y la sensibilidad del microorganismo causal. En casi todos los casos, se escoge el antibiótico **menos amplio** con actividad contra el microorganismo. La duración del tratamiento depende del microorganismo y del foco de infección. En los neonatos con sepsis demostrada por cultivo, el tratamiento suele durar 10 días. Puede que se requiera una duración mayor del tratamiento si se identifica un foco de infección específico (p. ej., meningitis, osteomielitis, artritis séptica). El tratamiento antimicrobiano suele modificarse en función del perfil de sensibilidad del patógeno aislado. En los neonatos con un hemocultivo negativo, pero con un estatus clínico que sigue suscitando sospechas de una infección sistémica, el tratamiento se puede prolongar

durante un total de 5-10 días. La sepsis es improbable en estos neonatos si siguen mostrando un estado general satisfactorio y el hemocultivo es estéril a las 48 h. En ellos, el tratamiento antibiótico empírico debería suspenderse después de 48 h.

PREVENCIÓN

Los antibióticos intraparto se utilizan para reducir la transmisión vertical del EGB (tabla 129.12), así como para disminuir la mortalidad neonatal asociada con el parto prematuro y la rotura prematura de las membranas (v. figs. 211.1 y 211.3). Gracias a la introducción de la profilaxis antibiótica intraparto selectiva para evitar la transmisión perinatal del EGB, las tasas de infección neonatal precoz por EGB en Estados Unidos han disminuido de 1,7/1.000 nacidos vivos a 0,25/1.000. La quimioprofilaxis intraparto *no* reduce las tasas de enfermedad tardía por EGB y es ineficaz sobre las tasas de infección por patógenos no-EGB (v. cap. 211). El posible aumento de infecciones por gramnegativos (sobre todo *E. coli*) en los neonatos con PMBN y posiblemente a término, a pesar de una reducción de la sepsis precoz por EGB mediante antibióticos intraparto, es motivo de preocupación.

El tratamiento enérgico de una sospecha de corioamnionitis materna mediante tratamiento antibiótico durante el trabajo de parto, junto con un expulsivo rápido del neonato, reduce el riesgo de sepsis neonatal precoz. La transmisión vertical del EGB y la enfermedad precoz por EGB se han reducido de forma significativa mediante la quimioprofilaxis intraparto selectiva (v. fig. 211.4). En la actualidad se están estudiando varias vacunas candidatas contra el EGB. La infección neonatal por *Chlamydia* puede prevenirse mediante la identificación y tratamiento de las mujeres embarazadas infectadas (v. cap. 253). La transmisión madre-hijo del VIH se ha reducido significativamente mediante el tratamiento materno antirretroviral durante el embarazo, el trabajo de parto y el expulsivo, mediante la cesárea antes de la rotura de membranas y mediante el tratamiento antirretroviral del neonato después del parto (v. cap. 302).

Tabla 129.11 Tratamiento y prevención de la sepsis neonatal

PROCESO	TRATAMIENTO	CONSIDERACIONES ADICIONALES
TRATAMIENTO EMPÍRICO		
Sepsis precoz	Ampicilina + aminoglucósido 10 días en caso de bacteriemia; 14 días para EGB y meningitis no complicada; ampliar hasta 21-28 días en infecciones complicadas	Considerar una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima de elección) o carbapenem en caso de meningitis Ajustar el tratamiento al patógeno Considerar la interrupción del tratamiento si no se aísla el patógeno Pueden considerarse alternativas a la vancomicina en función de la epidemiología local y de la presentación clínica El régimen basado en aminoglucósidos es preferible al de las cefalosporinas dado el menor riesgo de resistencias Considerar cefalosporina si se sospecha meningitis Considerar la administración de carbapenem si ha recibido recientemente una cefalosporina de tercera generación Considerar anfotericina en etiologías micóticas Ajustar el tratamiento al patógeno. Considerar la interrupción del tratamiento si no se aísla el patógeno
Sepsis tardía	Vancomicina + aminoglucósido La duración depende del patógeno y del foco	
ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS NO ANTIMICROBIANAS		
G-CSF recombinante GM-CSF recombinante	Potencian el número y la función de los neutrófilos, pero no reducen la infección cuando se administran como profilaxis ni mejoran la supervivencia cuando se administran como tratamiento	Evidencia insuficiente que respalde el uso clínico de G-CSF y GM-CSF como tratamiento o como profilaxis para prevenir infecciones sistémicas
IGIV	Aumenta la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mejora la función de los neutrófilos, pero no hay pruebas de que la IGIV reduzca la mortalidad en la sepsis sospechada o confirmada	Evidencia insuficiente en 10 ECA o casi-ECA como para avalar el uso en recién nacidos con sepsis sospechada o confirmada
ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN		
PAI	Administración de penicilina o ampicilina 4 h antes del parto	Reduce satisfactoriamente las tasas de SP secundaria a EGB Sin efectos sobre la ST por EGB
Profilaxis con fluconazol	Administración de dosis en función del peso a recién nacidos de menos de 1.500 g	Máximo beneficio en UCIN con tasas de base altas de candidiasis invasiva
Suplementos de LFB con un probiótico, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (GG)	La LFB es una glucoproteína de la leche humana con un papel en la respuesta inmunitaria innata. LGG potencia la actividad de la lactoferrina	Los suplementos de LFB, con o sin LGG, redujeron la incidencia de la primera ST en 472 recién nacidos de PMBN en un estudio aleatorizado controlado a gran escala con doble enmascaramiento Se necesitan estudios de confirmación adicionales

ECA, ensayo controlado aleatorizado; EGB, estreptococo del grupo B; G-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LFB, lactoferrina bovina; LGG, *Lactobacillus rhamnosus*; PAI, profilaxis antimicrobiana intraparto; PMBN, peso muy bajo al nacer; SP, sepsis precoz; ST, sepsis tardía; UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatales.

Creada a partir de los datos de Carr R, Modi N, Doré C: G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections, Cochrane Database Syst Rev (3):CD003066, 2003; Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al; INIS Collaborative Group: Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin, *N Engl J Med* 365:1201-1211, 2011; y Manzoni P, Decembrio L, Stolfi I, et al; Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections; Italian Society of Neonatology: Lactoferrin and prevention of late-onset sepsis in the pre-term neonates, *Early Hum Dev* 86(Suppl 1):59-61, 2010.

Utilizada con autorización de Shane AL, Stoll BJ: Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis, *Am J Perinatol* 30(2):131-141, 2013.

Tabla 129.12 Indicaciones de profilaxis antibiótica intraparto para la prevención de la enfermedad por EGB precoz

PROFILAXIS INTRAPARTO CONTRA EGB INDICADA	PROFILAXIS INTRAPARTO CONTRA EGB NO INDICADA
Hijo previo con enfermedad invasiva por EGB	Colonización por EGB durante un embarazo previo (a menos que haya una indicación para profilaxis de EGB para el embarazo actual)
Bacteriuria por EGB durante cualquier trimestre del embarazo actual	Bacteriuria por EGB durante un embarazo previo (a menos que haya otra indicación para profilaxis de EGB para el embarazo actual)
Cultivo de cribado para EGB positivo durante el embarazo actual (a menos que se realice una cesárea antes del comienzo del trabajo de parto o de la rotura de membranas amnióticas)	Cesárea antes del comienzo del trabajo de parto o de la rotura de membranas amnióticas, con independencia del estado de colonización por EGB o de la edad gestacional
Estatus de EGB desconocido en el momento del inicio del trabajo de parto (cultivo no realizado, incompleto o resultados desconocidos) y cualquiera de los siguientes: Parto antes de las 37 semanas de gestación* Rotura de membranas ≥18 h Temperatura intraparto ≥38 °C† NAAT intraparto‡ positiva para EGB	Cultivo de cribado rectal y vaginal negativo para EGB al final de la gestación durante el embarazo actual, con independencia de los factores de riesgo intraparto

*En el capítulo 211 se detallan las recomendaciones para el uso de antibióticos durante el parto para la prevención de la enfermedad por EGB precoz en el contexto de una amenaza de parto prematuro.

†Si se sospecha una amnionitis, el tratamiento antibiótico de amplio espectro que incluya un fármaco conocido con actividad contra EGB debería sustituir a la profilaxis contra EGB.

‡Si la NAAT durante el parto es negativa para EGB, pero existe cualquier otro factor de riesgo intraparto (parto <37 semanas de gestación, rotura de membranas amnióticas ≥18 horas o temperatura ≥38 °C) está indicada la profilaxis antibiótica intraparto.

EGB, estreptococo del grupo B; NAAT, prueba de amplificación de ácidos nucleicos.

De Verani J, McGee L, Schrag S: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC, 2010, *MMWR Recomm Rep* 59(RR-10):1-36, 2010.

La prevención de las infecciones congénitas y perinatales se centra predominantemente en la salud materna. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan realizar las siguientes pruebas de cribado y el tratamiento cuando esté indicado:

1. En la primera visita prenatal, en una etapa del embarazo lo más precoz posible, debería ofrecerse un examen voluntario y confidencial del VIH a todas las mujeres embarazadas. El cribado del VIH debería formar parte de las pruebas prenatales sistemáticas, a menos que no quiera la madre (cribado declinado). En las mujeres con alto riesgo de infección durante la gestación (múltiples compañeros sexuales o ITS en este periodo, consumo de drogas intravenosas, compañeros sexuales infectados por el VIH) se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre. El cribado rápido para el VIH estaría indicado en cualquier mujer que acudiese en trabajo de parto y sin una prueba documentada sobre su estado de VIH, a menos que la madre se niegue.
2. Habría que realizar una prueba serológica para sífilis a todas las embarazadas durante su primera visita prenatal. Se recomienda repetir el análisis al comienzo del tercer trimestre y una vez más en el momento del parto cuando la serología hubiera sido positiva en el primer trimestre y si el riesgo de infección durante la gestación fuera alto. Los neonatos no deberían ser dados de alta del hospital a menos que se haya comprobado el estado de sífilis de la madre al menos una vez durante el embarazo y preferiblemente de nuevo durante el alumbramiento.
3. Habría que efectuar una prueba serológica para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) durante la primera visita prenatal, incluso aunque la madre estuviese vacunada o se hubiera sometido a dicha prueba. Las mujeres que no se hubiesen sometido a la prueba prenatalmente, aquellas con un riesgo alto de infección (múltiples compañeros sexuales, drogadicción por vía parenteral, compañero sexual positivo para el HBsAg) y aquellas con hepatitis subclínica deberían volver a someterse a la prueba en el momento del alumbramiento.
4. Debería realizarse un cultivo genital materno para *C. trachomatis* en la primera visita prenatal. En las mujeres jóvenes (menores de 25 años), y cuando el peligro de infección sea elevado (nueva pareja o múltiples compañeros durante el embarazo), habría que repetirlo a lo largo del tercer trimestre.
5. También sería necesario un cultivo genital de la madre para *Neisseria gonorrhoeae* en la primera visita prenatal. Se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre en caso de que el riesgo sea alto.
6. Todas las mujeres con riesgo alto de infección por virus de la hepatitis C (drogadicción por vía parenteral, receptoras de transfusiones sanguíneas o de trasplantes de órganos antes de 1992) deben someterse a una detección selectiva de anticuerpos para la hepatitis C en la primera visita prenatal.
7. La evidencia no respalda la realización de pruebas rutinarias para una vaginosis bacteriana durante el embarazo, pero si podrían considerarse en las mujeres asintomáticas y con un riesgo elevado de parto prematuro. Las mujeres sintomáticas deberían someterse a estas pruebas y recibir el tratamiento oportuno.
8. Los CDC recomiendan el cribado universal de colonización rectovaginal por EGB en todas las mujeres embarazadas a las 35-37 semanas de gestación, y una evaluación del cribado para aplicar una profilaxis antibiótica selectiva durante el parto contra EGB (v. tabla 129.12) (v. figs. 211.2 y 211.3). La figura 211.4 muestra el enfoque del neonato nacido tras una profilaxis intraparto (v. cap. 211).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 130

Infecciones nosocomiales

David B. Haslam

Los neonatos prematuros y de peso muy bajo al nacer (PMBN) suelen tener hospitalizaciones prolongadas y son particularmente propensos a las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS), debido a la ineficacia de su inmunidad innata, la deficiencia de las barreras cutáneas, la presencia de catéteres permanentes y otros dispositivos, así como a una intubación endotraqueal prolongada (tabla 130.1). Las IAAS se asocian con una dura-

Tabla 130.1

Definiciones de infecciones nosocomiales para pacientes menores de 12 meses*

INFECCIONES NOSOCOMIALES DEL TORRENTE CIRCULATORIO

Infección del torrente circulatorio confirmada por pruebas de laboratorio (ITCPL)

Debe cumplir una de las siguientes definiciones

- Patógeno identificado en una o más muestras de sangre (métodos microbiológicos basados o no en cultivo), tomadas con fines de diagnóstico clínico o de tratamiento, y no relacionado con infección en otra localización
- Microorganismo comensal (p. ej., estafilococos coagulasa negativos, díferoides, *Bacillus*, *Streptococcus viridans*, *Aerococcus*, *Micrococcus*, *Propionibacterium*), identificado en dos o más muestras de sangre obtenidas en momentos distintos (métodos microbiológicos basados o no en cultivo), tomadas con fines de diagnóstico clínico o de tratamiento y no relacionado con infección en otra localización y al menos uno de los signos siguientes: 1) fiebre (temperatura >38,0 °C), 2) hipotermia (temperatura <36,0 °C) o 3) apnea o bradicardia

Infección del torrente circulatorio asociada a vía venosa central (ITCAVC)

- ITCPL (según la descripción previa)
- Vía central o catéter umbilical colocado durante más de 2 días
- Vía central colocada el día del diagnóstico de ITCAVC o un día antes

Neumonía

- Dos o más radiografías de tórax seriadas con presencia nueva/ progresiva y persistente de infiltrado, cavitación, consolidación o neumatocele en pacientes con enfermedad pulmonar o cardiaca subyacente (síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, edema pulmonar) o una radiografía de tórax con las anomalías mencionadas previamente en pacientes sin enfermedad pulmonar o cardiaca subyacente
- Empeoramiento del intercambio gaseoso
- Al menos tres de los siguientes hallazgos: 1) inestabilidad térmica, 2) recuento de leucocitos <4.000/μl o >15.000/μl con un 10% o más de bandas, 3) esputo purulento de reciente aparición, cambios de las características del esputo, aumento de las secreciones respiratorias o incremento de las necesidades de aspiración, 4) hallazgos en la exploración física compatibles con un aumento del trabajo respiratorio o apnea, sibilancias, estertores o roncus, 5) tos, 6) bradicardia (<100 lpm) o 7) taquicardia (>170 lpm)

Neumonía asociada a ventilador

- Neumonía (según la descripción previa)
- Paciente conectado al ventilador durante más de 2 días
- Ventilador conectado el día del diagnóstico de NAV o un día antes

INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

Infección del tracto urinario sintomática (ITUS)

- Al menos uno de los siguientes síntomas: 1) fiebre (temperatura >38,0 °C), 2) hipotermia (temperatura <36,0 °C), 3) apnea, 4) bradicardia, 5) letargo, 6) vómitos o 7) hipersensibilidad suprapública
- Urocultivo con no más de 2 especies identificadas, al menos una de las cuales está presente con >10⁵ UFC/ml

Infección del tracto urinario bacteriémica asintomática (ITUBA)

- Urocultivo con no más de 2 especies identificadas, al menos una de las cuales está presente con >10⁵ UFC/ml
- Bacterias identificadas en la sangre (método microbiológico basado o no en cultivo) concordante con al menos una de las bacterias presentes con más de 10⁵ UFC/ml en la orina

Infección del tracto urinario asociada a sonda urinaria:

- Infección del tracto urinario (según la definición previa, ITUS o ITUBA)
- Sonda urinaria permanente durante más de 2 días
- Sonda urinaria colocada el día del diagnóstico de infección del tracto urinario o un día antes

*Centers for Disease Control and Prevention /National Healthcare Safety Network. UFC, unidades formadoras de colonias.

Adaptada de Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting, *Am J Infect Control* 36:309-332, 2008.

ción prolongada de la hospitalización, un incremento del coste asistencial y una morbilidad significativa.

INCIDENCIA

Las IAAS más frecuentes en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) son las infecciones del torrente circulatorio, predominantemente las asociadas a vías venosas centrales. La neumonía asociada a ventilador (NAV) es la segunda en frecuencia, seguida de la infección de la herida quirúrgica y la infección del tracto urinario asociada a sonda urinaria.

Alrededor del 11% de los pacientes de UCIN desarrollan una infección nosocomial durante su hospitalización, y hasta el 25% de los neonatos de PMBN tendrán una sepsis demostrada por hemocultivo durante su hospitalización. Las tasas de infección son máximas en los neonatos más prematuros. La neumonía asociada a ventilador supone alrededor del 25% de las IAAS.

EPIDEMIOLOGÍA

Las IAAS en la UCIN se deben sobre todo a microorganismos grampositivos. El porcentaje más elevado de **infecciones del torrente circulatorio (ITC)** en la UCIN está causado por estafilococos coagulasa negativos (tabla 130.2). Otros patógenos que suelen causar ITC en neonatos son *Staphylococcus aureus*, enterococos, bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*) y *Candida*. Varios virus contribuyen a las ITC en los neonatos, como rotavirus, enterovirus, virus de la hepatitis A (VHA), adenovirus, virus de la gripe, virus respiratorio sincitial (VRS), rinovirus, parainfluenza y virus herpes simple (VHS).

Entre las bacterias responsables de la mayoría de los casos de **neumonía nosocomial** se suelen incluir *Staphylococcus spp.*, aerobios gramnegativos y, en ocasiones, *P. aeruginosa*. Los hongos son responsables de un número cada vez mayor de infecciones sistémicas, que suelen adquirirse durante la hospitalización prolongada de neonatos prematuros. Los virus respiratorios provocan casos aislados y brotes de neumonía nosocomial. Entre estos virus, que suelen ser endémicos durante los meses invernales y se adquieren del personal hospitalario o de los visitantes a la unidad de neonatología infectados, se incluyen el VRS, los virus parainfluenza, los virus de la gripe y los adenovirus.

Tabla 130.2 Distribución de los microorganismos responsables de sepsis tardía

MICROORGANISMO	NEONATOS DE PMBN: NICHD NRN (%)		
	1991-1993	1998-2000	2002-2008
Incidencia de sepsis tardía	25	21	25
GRAMPOSITIVOS			
<i>Staphylococcus</i> , coagulasa negativos	55	48	53
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	8	11
<i>Enterococcus/estreptococo</i> del grupo D	5	3	4
Estreptococo del grupo B	2	2	2
Otros	2	9	7
GRAMNEGATIVOS			
<i>Enterobacter</i>	4	3	3
<i>Escherichia coli</i>	4	5	5
<i>Klebsiella</i>	4	4	4
<i>Pseudomonas</i>	2	3	2
Otros	4	1	2
Hongos			
<i>Candida albicans</i>	5	6	5
<i>Candida parapsilosis</i>	2	2	1

NICHD NRN, National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network; PMBN, peso muy bajo al nacer (≤ 1.500 g).

Datos de (1) 1991-1993: Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al: Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the NICHD NRN, *J Pediatr* 129: 63-71, 1996; (2) 1998-2000: Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al: Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD NRN, *Pediatrics* 110:285-291, 2002; (3) 2002-2008: Boghossian NS, Page GP, Bell EF, et al: Late-onset sepsis in very low birth weight infants from singleton and multiple gestation births, *J Pediatr* 162:1120-1120, 2015.

Adaptada de Ramasethu J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections, *Matern Health Neonatol Perinatol* 3(5), 2017.

PATOGENIA

La colonización de la piel, la orofaringe o el tracto gastrointestinal (GI) es un precursor importante de infecciones en neonatos hospitalizados. Los neonatos prematuros pueden exponerse por primera vez a microorganismos patógenos de un progenitor o, en la mayoría de los casos, del ambiente hospitalario. Los neonatos hospitalizados son más propensos a la colonización por *Staphylococcus aureus*, bacterias gramnegativas patógenas y *Candida* que los neonatos en el entorno extrahospitalario. Es probable que la exposición a antibióticos, los dispositivos permanentes y el contacto frecuente con equipo médico contaminado o profesionales sanitarios contribuyan a unas tasas elevadas de colonización por patógenos. Después de la colonización, los microorganismos pueden acceder al torrente sanguíneo directamente a través de la piel dañada o de catéteres venosos centrales. La evidencia reciente sugiere que el intestino es un reservorio importante para microorganismos invasivos, que pueden transitar directamente del intestino al torrente sanguíneo. Se cree que la colonización orofaríngea con la aspiración posterior a las vías respiratorias altas es la principal vía de infección en los neonatos con neumonía asociada al ventilador.

La edad gestacional y el peso al nacer son los factores de riesgo más importantes para las IAAS. El uso prolongado de catéteres venosos centrales o umbilicales, la exposición a antibióticos de amplio espectro, la nutrición parenteral y un número elevado de pacientes por enfermera suelen ser otros factores de riesgo documentados. Estos factores pueden modificar la comunidad microbiana endógena del paciente, lo que conlleva para el neonato un riesgo de colonización con microorganismos patógenos.

TIPOS DE INFECCIÓN

Infección del torrente sanguíneo asociada a vía venosa central

Los catéteres venosos centrales se han convertido en un componente esencial de los cuidados de neonatos en estado crítico. La presencia de un catéter percutáneo o umbilical conlleva un riesgo de infección y de trombosis. La infección del torrente circulatorio asociada a vía venosa central (ITCAVVC) es la IAAS más frecuente en las UCIN y conlleva una carga significativa para el neonato afectado y para los sistemas sanitarios. Cada episodio tiene una mortalidad aguda del 4-20%. Los neonatos con ITCAVVC tienen después una mayor necesidad de estancia en la UCIN y de ventilación mecánica, así como unas tasas más elevadas de displasia broncopulmonar y de enterocolitis necrotizante. El promedio del coste adicional estimado por episodio de ITCAVVC es de 42.609 dólares y la hospitalización se prolonga una mediana de 24 días.

Los **estafilococos coagulasa negativos (ECoN)** son la causa más habitual de ITCAVVC y suponen alrededor de la mitad de los casos. Los ECoN tienen muchas más probabilidades de causar una sepsis clínicamente evidente en neonatos de PMBN que en neonatos a término de edad posnatal comparable, a pesar del bajo potencial patógeno del microorganismo. El aislamiento del microorganismo en el hemocultivo puede representar una contaminación de la piel del neonato o del trabajador sanitario, y los hemocultivos deberían obtenerse de vías venosas periféricas y centrales. Si en ambas se obtienen ECoN, la probabilidad de que se trate de una verdadera infección es elevada, mientras que un único resultado positivo se considera cuestionable. En la práctica suele obtenerse un único cultivo y los antibióticos se comienzan antes de disponer de un segundo cultivo. En estos casos se utiliza el criterio clínico para evaluar la necesidad de un tratamiento dirigido. *S. aureus*, *Enterococcus spp.* y los bacilos gramnegativos suponen la mayoría de las demás ITCAVVC durante el primer mes de hospitalización. Después, la prevalencia de *Candida spp.* aumenta, debido al menos en parte a su mayor presencia después de la exposición a antibióticos de amplio espectro.

Se suele considerar que las ITCAVVC se deben a la contaminación del catéter venoso central, predominantemente en el conector o en el sitio de entrada cutánea. Se ha demostrado una asociación entre la densidad de la colonización del conector y el riesgo de ITCAVVC. La prevención de las ITCAVVC se dirige a reducir la contaminación de estos sitios. La ITC también puede deberse al tránsito directo desde el tracto GI o desde otras superficies cutáneas o mucosas, a semejanza de las ITC **asociadas a la lesión de las barreras mucosas** descritas recientemente. La contribución de las localizaciones mucosas a la infección invasiva directa no está clara, pero tiene implicaciones para la prevención de las infecciones.

Neumonía asociada a la asistencia sanitaria

La **neumonía asociada a ventilador (NAV)** es la segunda IAAS más frecuente en las unidades de neonatología, aunque las tasas descritas de NAV son muy variables (0,2-1,6 por 1.000 días de ventilador). También existe variabilidad respecto al diagnóstico de NAV, que incluye criterios clínicos, radiográficos y de laboratorio. Algunos son subjetivos o pueden observarse

en circunstancias no infecciosas. La definición de NAV de la National Health-care Safety Network y de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) requiere al menos 48 h de ventilación mecánica junto con la presencia de infiltrados radiográficos nuevos y persistentes después del inicio de dicha ventilación. Además de estos criterios, los neonatos menores de un año deben presentar un empeoramiento del intercambio gaseoso y al menos tres de los siguientes datos: 1) inestabilidad térmica sin otra causa reconocida, 2) leucopenia (recuento de leucocitos <4.000/mm³), 3) cambio de las características del esputo o aumento de las secreciones respiratorias o de los requisitos de succión, 4) apnea, taquipneea, aleteo nasal o quejido, 5) sibilancias, estertores, roncus o tos, o 6) bradicardia (<100 lpm) o taquicardia (>170 lpm). En la práctica, el diagnóstico suele realizarse en función de la necesidad de aumentar el oxígeno suplementario o de la presencia de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax; cualquiera de estos hallazgos puede deberse a causas distintas a la infección. Otro elemento que complica más el diagnóstico de NAV es que en las secreciones aspiradas de las vías respiratorias de los niños con ventilación mecánica suelen cultivarse múltiples microorganismos, tanto si tienen signos de infección como si no. Los microorganismos descritos con más frecuencia en asociación con la NAV son los bacilos gramnegativos (incluida *Pseudomonas*), *S. aureus* y *Enterococcus*. Suele considerarse que la fuente de los microorganismos infectantes es la orofaringe del lactante, aunque en ocasiones se implica al equipo respiratorio contaminado y las sondas de aspiración traqueal.

Infección de la piel y de los tejidos blandos

Las infecciones cutáneas son relativamente frecuentes en los neonatos prematuros hospitalizados. Las abrasiones simples de su frágil piel, el acceso vascular frecuente y los procedimientos quirúrgicos predisponen la piel a la infección. *Staphylococcus aureus* es el microorganismo que se aísla con más frecuencia. *S. aureus sensible a meticilina (SASM)* predomina a pesar del aumento de las tasas de infección por *S. aureus resistente a meticilina (SARM)* en las dos últimas décadas. Los microorganismos gramnegativos y *Candida spp.* se observan en ocasiones, sobre todo después de la cirugía intraabdominal.

Infección micótica invasiva

Hasta el 3% de los neonatos con PMBN y el 20% de aquellos con peso extremadamente bajo al nacer (PEBN) desarrollarán una infección micótica invasiva, con una incidencia acumulada del 1-4% de todos los ingresos en la UCIN (v. cap. 261.1). La colonización (un requisito para la infección posterior) es frecuente después de la primera semana de hospitalización y se observa en más del 60% de los neonatos después de un mes en la UCIN. *Candida albicans* supone la mayoría de los casos de colonización y de infección, aunque *C. parapsilosis* y *C. glabrata* son prevalentes en algunas UCIN. Al igual que sucede con otras ITC, la candidiasis invasiva suele estar asociada a un catéter venoso central. Además de la edad gestacional y el peso al nacer, entre los factores de riesgo se incluyen la exposición a ≥2 antibióticos, el uso de bloqueantes H₂, la nutrición parenteral (sobre todo el uso de emulsificantes de lípidos), la ausencia de nutrición enteral y la cirugía digestiva. La candidiasis invasiva se asocia con una morbilidad y mortalidad mayores que la infección bacteriana invasiva: una mortalidad superior al 20% y la presencia de anomalías del desarrollo a largo plazo en más del 50% de los neonatos supervivientes.

Infección viral

Las infecciones virales nosocomiales reciben menos atención que las infecciones bacterianas o micóticas invasivas, pero pueden causar una morbilidad significativa. Alrededor del 10% de los episodios descritos en UCIN se deben a virus. Los virus más frecuentes son los **rotavirus**, seguidos del VRS, los enterovirus, el VHA, los adenovirus y el virus de la gripe. En consonancia con la etiología viral, las enfermedades GI son los cuadros asociados a virus descritos con más frecuencia. En la mayoría de los casos de infección viral en la UCIN no se puede identificar la fuente, lo que dificulta aplicar medidas preventivas. La respuesta a los brotes virales en la UCIN puede consistir en un aumento de la vigilancia de los pacientes, el agrupamiento de estos y, en ocasiones, el cierre del área asistencial del paciente afectado.

PREVENCIÓN

Higiene de las manos

La higiene de las manos es la medida individual más importante que ha demostrado prevenir las infecciones nosocomiales, mientras que la *ausencia* de higiene de las manos es uno de los factores con una mayor correlación con las IAAS. Se sabe que la colonización con microorganismos patógenos aumenta a medida que se incrementa el tiempo dedicado a interactuar con los pacientes. Los CDC y la Organización Mundial de la Salud han publicado

guías sobre el momento y la elección de los productos desinfectantes durante la asistencia del paciente (tabla 130.3). Los productos desinfectantes de manos basados en alcohol tienen una eficacia al menos igual a la de los jabones que contienen clorhexidina a la hora de disminuir la carga bacteriana, pero su actividad es escasa contra ciertos patógenos importantes, como *Clostridium difficile*, VHA, rotavirus, enterovirus y adenovirus. Las limitaciones temporales y la carga de trabajo se consideran barreras importantes para la higiene de manos adecuada y la evidencia reciente sugiere que el acortamiento del tiempo de aplicación de los desinfectantes alcohólicos a 15 s puede mejorar la frecuencia de uso sin influir en la eficacia antimicrobiana. Los estudios observacionales sugieren que la monitorización con una retroalimentación personal o a nivel de grupo es uno de los medios más eficaces para mejorar el cumplimiento de la higiene de las manos.

Infección del torrente circulatorio asociada a vía venosa central

La higiene de las manos es la medida más importante para prevenir las ITCAVVC en la UCIN. Los «paquetes de medidas de cuidados» se han estudiado en muchas poblaciones neonatales, y se ha observado que reducen la infección asociada a catéter. Los **paquetes de medidas relacionadas con la inserción** constan de una combinación de precauciones de barrera, normas de higiene de las manos, desinfección cutánea, equipos y material específicos, evaluación del sitio del catéter, listas de comprobación y autonomía para interrumpir el procedimiento. Los **paquetes de medidas de mantenimiento** engloban recomendaciones para el uso de una técnica aséptica al acceder a la vía, protocolos de cambios de apósito y retirada precoz cuando la vía ya no es necesaria (tabla 130.4).

Neumonía asociada a ventilador

Los paquetes de medidas de prevención de la NAV se han aplicado en pacientes adultos, pero no son fáciles de adaptar a los neonatos prematuros. Hasta el momento, pocos estudios han demostrado la eficacia de las medidas de control de la infección a la hora de prevenir la NAV en las UCIN. Se cree que varias medidas son útiles, como la educación del cuidador, la higiene de las manos, el uso de guantes cuando se está en contacto con secreciones, minimizar el número de días de ventilación en la medida de lo posible, succión de la orofaringe y eliminación de la condensación del circuito del ventilador.

Alimentación precoz y leche materna

Varios estudios han demostrado los beneficios de alimentar a los neonatos con leche materna. La alimentación enteral con leche materna en los primeros 2-3 días de vida se asocia con una reducción de las tasas de enterocolitis necrotizante y de infecciones nosocomiales. La leche materna contiene varios factores que se cree que contribuyen a los efectos beneficiosos, como anticuerpos secretores, lactoferrina, fagocitos y oligosacáridos que modulan la comunidad microbiana neonatal. Curiosamente, los beneficios de la leche materna no son tan evidentes cuando procede de una donante distinta a la madre del neonato, lo que sugiere que la leche materna tiene diferencias importantes en su composición.

Profilaxis antimicótica

La administración profiláctica de **fluconazol** durante las primeras 6 semanas de vida reduce la colonización micótica y la infecciones micóticas invasivas en los neonatos de PEVN (<1.000 g). Además del beneficio individual proporcionado por la profilaxis para los neonatos con PEBN, la profilaxis con fluconazol puede tener un impacto comunitario al disminuir la carga micótica global en la UCIN. Los resultados de más de 14 ensayos en varios centros con 3.100 neonatos sugieren que la profilaxis con fluconazol disminuye la colonización de la orina, del tracto GI y de la piel, sin fomentar el desarrollo de resistencia y sin efectos adversos. Según los datos de una cohorte de nacimientos prematuros anuales en EE.UU de unos 30.000 neonatos con PMBN, la profilaxis con fluconazol podría evitar un número estimado de 2.000-3.000 casos de candidiasis invasiva, 200-300 muertes y los resultados adversos sobre el neurodesarrollo de la candidiasis invasiva en 400-500 neonatos al año. Es difícil ofrecer unas recomendaciones universales sobre la profilaxis, debido a las diferencias en las tasas basales de infecciones micóticas, las prácticas relacionadas con la retirada del catéter venoso central, la gravedad de la infección y las prácticas de administración de antibióticos de amplio espectro. En un metaanálisis en el que se utilizaron datos de pacientes se observó que la profilaxis con fluconazol era eficaz para prevenir la colonización y la infección invasiva por *Candida* y no se asociaba con reacciones farmacológicas adversas ni con un aumento de las tasas de resistencia al fluconazol.

Entre las prácticas neonatales que pueden reducir los riesgos de candidiasis invasiva se incluyen el uso limitado de antibióticos de amplio espectro, el uso de un aminoglucósido en lugar de una cefalosporina para el tratamiento

Tabla 130.3

Guías para la higiene de manos de los Centers for Disease Control and Prevention

- Cuando las manos están visiblemente sucias o contaminadas con materia orgánica, o manchadas de sangre u otros fluidos corporales, lavarlas con agua y jabón no antimicrobiano o con agua y jabón antimicrobiano (clasificación de la recomendación: IA)
- Si las manos no están visiblemente sucias, realizar una antisepsia por frotación con solución alcohólica para la descontaminación rutinaria de las manos en todas las demás situaciones clínicas descritas a continuación (clasificación de la recomendación: IA). De forma alternativa pueden lavarse con agua y jabón antimicrobiano en todas las situaciones clínicas descritas a continuación (clasificación de la recomendación: IB)
- Descontaminar las manos antes del contacto directo con los pacientes (clasificación de la recomendación: IB)
- Descontaminar las manos antes de ponerse los guantes estériles para insertar catéteres intravasculares (clasificación de la recomendación: IB)
- Descontaminar las manos antes de insertar sondas vesicales permanentes, catéteres venosos periféricos y otros dispositivos invasivos que no requieren un procedimiento quirúrgico (clasificación de la recomendación: IB)
- Descontaminar las manos tras el contacto directo con piel intacta del paciente (clasificación de la recomendación: IB)
- Descontaminar las manos tras el contacto con fluidos corporales o excreciones, mucosas, piel no intacta y apóstitos de herida, si las manos no están visiblemente sucias (clasificación de la recomendación: IB)
- Descontaminar las manos cuando se pase de una zona corporal contaminada a una limpia durante la asistencia al paciente (clasificación de la recomendación: II)
- Descontaminar las manos tras el contacto con objetos inanimados (incluido equipamiento médico) en la proximidad del paciente (clasificación de la recomendación: II)
- Descontaminar las manos después de quitarse los guantes (clasificación de la recomendación: IB)
- Lavarse las manos con agua y jabón no antimicrobiano o con agua y jabón antimicrobiano antes de comer y después de utilizar el aseo (clasificación de la recomendación: IB)
- Las toallitas impregnadas de soluciones antimicrobianas pueden considerarse una alternativa al lavado de manos con agua y jabón no antimicrobiano. Sin embargo, al no ser tan eficaces para reducir el número de colonias en las manos del personal sanitario como la frotación con solución alcohólica o el lavado con agua y jabón antimicrobiano, no se pueden considerar sustitutos de los mismos (clasificación de la recomendación: IB)
- Lavarse las manos con agua y jabón no antimicrobiano o con agua y jabón antimicrobiano en caso de exposición sospechada o confirmada a *Bacillus anthracis* (clasificación de la recomendación: II)
- No se pueden hacer recomendaciones sobre el uso rutinario de líquidos no alcohólicos para el lavado de manos para la higiene de manos en contextos sanitarios. Cuestión sin resolver

Sistema de clasificación de las recomendaciones de los CDC/ Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee

Categoría IA: fuertemente recomendadas para su aplicación y avaladas por estudios bien diseñados de tipo experimental, clínico o epidemiológico

Categoría IB: fuertemente recomendadas para su aplicación y avaladas por ciertos estudios de tipo experimental, clínico o epidemiológico y por fundamentos teóricos sólidos

Categoría IC: necesaria su implantación por orden legal o normativo

Categoría II: se sugiere su aplicación avalada por estudios clínicos o epidemiológicos no definitivos o por un razonamiento teórico

No recomendación; cuestión sin resolver: prácticas para las que no existe suficiente evidencia ni consenso respecto a su eficacia

Adaptada de Boyce JM, Pittet D: Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force, Am J Infect Control 30(8):S1-S46, 2002.

Tabla 130.4

Intervenciones para prevenir las infecciones relacionadas asociadas a catéter

- Realizar una higiene de manos eficaz antes y después de cualquier interacción con el catéter
- Utilizar batas, guantes, paños, gorra y mascarilla estériles durante la inserción del catéter
- Desinfectar la piel con un producto adecuado (la clorhexidina es el más frecuente en Estados Unidos; otros desinfectantes pueden ser igual de eficaces)
- Utilizar un apósito transparente semipermeable para cubrir la zona del catéter
- Cambiar el apósito cuando esté sucio o flojo
- Frotar el punto de acceso con clorhexidina alcohólica durante al menos 15 s
- Usar una técnica aséptica sin contacto para acceder al catéter
- Cambiar los equipos de administración con una frecuencia no inferior a 96 h a menos que lo requiera el producto de infusión
- Evitar el uso de antibióticos profilácticos sistémicos para la inserción del catéter
- Evaluar los catéteres venosos centrales a diario y retirarlos cuando ya no se necesiten
- Asegurarse de que todos los profesionales sanitarios que interactúan con el paciente tienen formación sobre el manejo de las vías centrales

Adaptada de Taylor JE, McDonald SJ, Tan K: Prevention of central venous catheter-related infection in the neonatal unit: a literature review, J Matern Fetal Neonatal Med 28(10):1224-1230, 2015.

empírico cuando no se sospecha una meningitis ni resistencia a antibióticos, la limitación del uso de corticoides posnatales en neonatos con MBPN, la alimentación enteral precoz y la constitución del microbioma digestivo neonatal mediante alimentación con leche materna.

Descolonización nasal

Staphylococcus aureus es la segunda causa más frecuente de IAAS en las unidades neonatales. SASM suele causar más infecciones invasivas que SARM, pero la mayoría de los esfuerzos preventivos se han centrado en SARM. Varios estudios han documentado la transmisión de SARM en la UCIN y han identificado la colonización nasal como un factor de riesgo importante para la infección invasiva posterior. Se han aplicado diversas medidas para tratar de disminuir la transmisión y la infección invasiva, como las precauciones de contacto, el agrupamiento y el aislamiento, así como la **descolonización nasal con mupiroicina**. Las precauciones de contacto se han asociado con una disminución de las tasas de infección por SARM en los pacientes de UCIN. En los estudios de otras poblaciones de pacientes (predominantemente adultos sometidos a diálisis peritoneal) se han observado unas tasas mayores de infección por gramnegativos en los que recibieron tratamiento con mupiroicina. Sin embargo, en un estudio multicéntrico reciente sobre el uso de mupiroicina en la UCIN se observó una disminución del 64% de las infecciones por grampositivos, sin variación de las tasas de infección por gramnegativos, en 384 neonatos tratados.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 131

Infecciones congénitas y perinatales

Felicia A. Scaggs Huang y Rebecca C. Brady

Las infecciones son una causa frecuente e importante de morbimortalidad neonatal. Las infecciones **congénitas** o **intrauterinas** (transmitidas a través de la placenta) y las infecciones **perinatales** (transmitidas de la madre al feto o neonato durante el parto) representan dos vías principales de infección neonatal.

131.1 Infecciones congénitas

Felicia A. Scaggs Huang y Rebecca C. Brady

Hasta el 2% de los fetos sufren una infección intrauterina, que puede adquirirse en la etapa prenatal a partir de una amplia variedad de agentes etiológicos, como bacterias, virus, hongos y protozoos. Las manifestaciones clínicas pueden oscilar desde una enfermedad asintomática o subclínica hasta un cuadro potencialmente mortal. Los datos de la anamnesis y de la exploración física proporcionan información sobre el mejor enfoque para esta población inmunológicamente inmadura (v. fig. 129.2 y tabla 129.2).

ENFOQUE GENERAL

Los procesos infecciosos y no infecciosos, como las cardiopatías congénitas, los trastornos genéticos y los errores congénitos del metabolismo subyacentes, deberían tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las infecciones congénitas y perinatales. Debido a que la infección materna es un prerrequisito para la infección del feto, es esencial realizar una anamnesis exhaustiva con el fin de evaluar los síntomas, los viajes, la dieta, el uso de fármacos, las exposiciones profesionales y cualquier **infección de transmisión sexual (ITS)** que se produzca durante el embarazo. Las manifestaciones clínicas son variadas y se solapan para muchos de los patógenos causantes de infecciones intrauterinas. Suelen requerirse pruebas de laboratorio y/o pruebas de imagen para confirmar el diagnóstico. El tratamiento depende del patógeno específico y puede oscilar desde medidas sintomáticas con un seguimiento estrecho para detectar las secuelas a largo plazo hasta un tratamiento antimicrobiano dirigido.

PATOGENIA

La vía y la secuencia cronológica de la infección pueden proporcionar pistas útiles sobre la posible etiología infecciosa (fig. 131.1 y tabla 131.1). Una infección en el primer trimestre puede alterar la embriogénesis y causar malformaciones cardíacas y oculares, como sucede en el síndrome de rubéola.

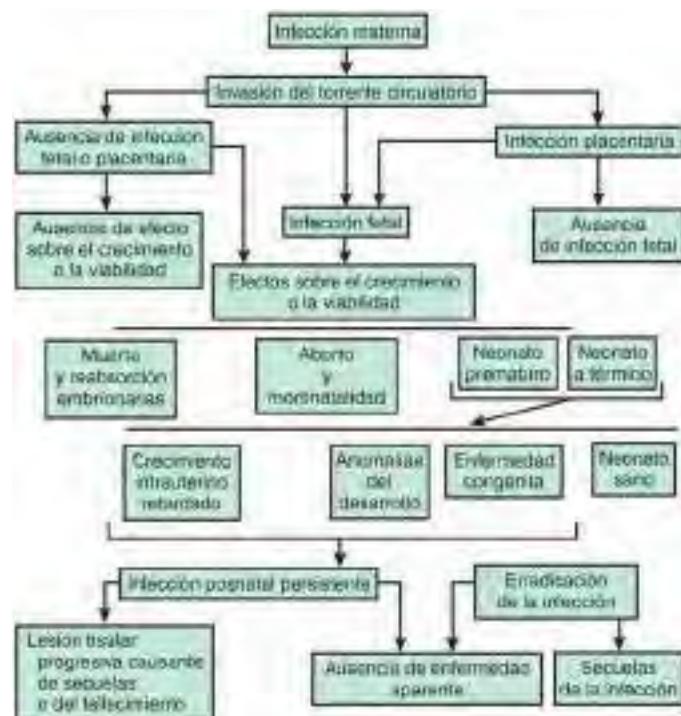


Fig. 131.1 Patogenia de las infecciones transplacentarias hematogénas. (Adaptada de Klein JO, Remington JS: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En Remington JS, Klein JO, editors: Infectious diseases of the fetus and newborn infant, ed 5, Philadelphia, 2002, Saunders.)

Tabla 131.1 Microorganismos específicos en los efectos de la infección fetal transplacentaria sobre el feto y el recién nacido

MICROORGANISMO	Prematuridad	Crecimiento intrauterino retardado/peso bajo al nacer	ENFERMEDAD		
			Anomalías del desarrollo	Enfermedad congénita	Infección posnatal persistente
Virus	CMV VHS Sarampión Viruela VHB VIH*	CMV Rubéola VVZ* VIH*	CMV Rubéola VVZ Virus Coxsackie B* VIH* Zika	CMV Rubéola VVZ VHS Parotiditis* Sarampión Vaccinia Viruela Virus Coxsackie B Poliovirus VHB VIH VCL Parvovirus	CMV Rubéola VVZ VHS VHB VIH Zika
Bacterias	<i>Treponema pallidum</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Campylobacter fetus</i> <i>Salmonella typhi</i>		<i>T. pallidum</i> <i>M. tuberculosis</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>C. fetus</i> <i>S. typhi</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>T. pallidum</i> <i>M. tuberculosis</i> <i>L. monocytogenes</i> <i>C. fetus</i> <i>S. typhi</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>	<i>T. pallidum</i> <i>M. tuberculosis</i>
Protozoos	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Plasmodium*</i> <i>Trypanosoma cruzi</i>	<i>T. gondii</i> <i>Plasmodium</i> <i>T. cruzi</i>		<i>T. gondii</i> <i>Plasmodium</i> <i>T. cruzi</i>	<i>T. gondii</i> <i>Plasmodium</i>

*Se ha sugerido la asociación del efecto con la infección y se está valorando.

CMV, citomegalovirus; VCL, virus de la coriomeningitis humana; VHB, virus de la hepatitis B; VHS, virus herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ, virus varicela-zóster.

De Maldonado YA, Nizet V, Klein JO, et al: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, et al, editors: Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn, ed 8, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 1-5).

Tabla 131.2 Manifestaciones clínicas de infecciones neonatales específicas adquiridas en la etapa intrauterina o en el parto

Virus de la rubéola	Citomegalovirus	Toxoplasma gondii	Virus herpes simple	Treponema pallidum	Enterovirus
Hepatoesplenomegalia	Hepatoesplenomegalia	Hepatoesplenomegalia	Hepatoesplenomegalia	Hepatoesplenomegalia	Hepatoesplenomegalia
Ictericia	Ictericia	Ictericia	Ictericia	Ictericia	Ictericia
Neumonitis	Neumonitis	Neumonitis	Neumonitis	Neumonitis	Neumonitis
Petequias o púrpura	Petequias o púrpura	Petequias o púrpura	Petequias o púrpura	Petequias o púrpura	Petequias o púrpura
Meningoencefalitis	Meningoencefalitis	Meningoencefalitis	Meningoencefalitis	Meningoencefalitis	Meningoencefalitis
Hidrocefalia	Hidrocefalia	Hidrocefalia*	Hidrocefalia	Hidrocefalia	Hidrocefalia
Adenopatías	Microcefalia*	Microcefalia	Microcefalia	Adenopatías	Adenopatías
Hipoacusia	Calcificaciones intracraneales*	Exantemas	Exantemas	Exantemas	Exantemas
Miocarditis	Hipoacusia	maculopapulares	maculopapulares	maculopapulares*	maculopapulares
Defectos congénitos*	Coriorretinitis o retinopatía	Calcificaciones intracraneales*	Vesículas*	Lesiones óseas*	Parálisis*
Lesiones óseas*	Atrofia óptica	Miocarditis	Miocarditis	Glaucoma	Miocarditis
Glaucoma*		Lesiones óseas	Coriorretinitis o retinopatía	Coriorretinitis o retinopatía	Conjuntivitis o queratoconjuntivitis*
Coriorretinitis o retinopatía*		Coriorretinitis o retinopatía	Cataratas	Uveítis	
Cataratas*		Cataratas	Conjuntivitis o queratoconjuntivitis*		
Microftalmos		Atrofia óptica			
		Microftalmos			
		Uveítis			

*Tiene una relevancia diagnóstica especial para esta infección.

De Maldonado YA, Nizet V, Klein JO, et al: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, et al, editors: *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn*, ed 8, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 1-6).

congénita. Una infección en el tercer trimestre (p. ej., toxoplasmosis congénita) puede causar una infección activa con signos de hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías generalizadas al nacer. Las infecciones que se producen a finales de la gestación (p. ej., sífilis congénita) pueden causar manifestaciones clínicas que se presentan de forma tardía, hasta semanas o años después de nacer.

La infección intrauterina por citomegalovirus (CMV), *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus varicela-zóster (VVZ) y parvovirus humano B19 puede causar síntomas mínimos o nulos en la madre, aunque puede transmitirse a través de la placenta al feto. La presencia de anticuerpos maternos contra la rubéola evita la infección, pero la transmisión del CMV puede producirse a pesar de los anticuerpos preexistentes. Con independencia del estatus inmunitario de la madre, la placenta puede actuar como una barrera, y el feto puede infectarse o no. Si se produce la infección, no siempre se observan síntomas en el feto durante el embarazo. La infección puede causar un aborto espontáneo, malformaciones congénitas, crecimiento intrauterino retardado (CIR), parto prematuro, mortinatalidad, enfermedades agudas o diferidas en el neonato, o una infección persistente asintomática con secuelas posteriores en la vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las infecciones intrauterinas pueden oscilar desde cuadros asintomáticos hasta complicaciones multiorgánicas graves. Algunos microorganismos (p. ej., CMV, *T. pallidum*), causan una lesión posnatal persistente responsable de secuelas tardías. Los signos clínicos específicos en el periodo neonatal suelen ser insuficientes para establecer un diagnóstico definitivo, pero son útiles para guiar unas pruebas de laboratorio más específicas. Las infecciones congénitas sintomáticas suelen afectar al sistema nervioso central (SNC, cerebro y ojos) y al sistema reticuloendotelial (SRE; médula ósea, hígado y bazo). En la tabla 131.2 se presentan las manifestaciones clínicas de algunas infecciones congénitas específicas. La infección congénita por el virus Zika tiene características que raras veces se observan con otras infecciones congénitas (tabla 131.3). En los neonatos con infección congénita por el virus Zika, no se ha documentado ninguna anomalía de laboratorio hematológica ni hepática. En la tabla 131.4 se recogen las secuelas tardías de algunas infecciones congénitas.

DIAGNÓSTICO

Durante el embarazo

La presencia de CIR o de una anomalía física en una ecografía prenatal sugiere la presencia de una infección congénita. El acrónimo bien conocido TORCH, que corresponde a *Toxoplasma gondii*, Otros (*Treponema pallidum*, parvovirus humano B19, VIH, virus Zika, otros), Rubéola, Citomegalovirus, y virus Herpes simple (VHS), es una regla mnemotécnica útil. Sin embargo, no se recomienda solicitar de forma rutinaria un panel serológico de TORCH, porque la presencia de anticuerpos IgG de un microorganismo TORCH en la madre indica una infección previa, pero no determina si la infección se ha producido durante el embarazo. Los

Tabla 131.3 Síndromes neonatales causados por otras infecciones congénitas

MICROORGANISMO	SÍGNOS
VVZ	Hipoplasia de las extremidades, lesiones cutáneas cicatriciales, anomalías oculares, atrofia cortical
Parvovirus B19	Anasarca fetal no inmunitario
VIH	Candidiasis oral grave, fallo de medro, infecciones bacterianas recidivantes, calcificación de los ganglios basales
Virus Zika	Microcefalia, lisencefalía, hipoplásia cerebelosa, síndrome de acinesia, cicatrices maculares, moteado retiniano, calcificaciones subcorticales, hipertonia

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ, virus varicela-zóster.

De Maldonado YA, Nizet V, Klein JO, et al: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, et al, editors: *Remington and Klein's infectious diseases of the fetus and newborn*, ed 8, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 1-7).

títulos maternos de IgM frente a patógenos específicos solo tienen una sensibilidad moderada, y un resultado negativo no se puede utilizar para descartar una infección.

En algunos casos se puede obtener una muestra de sangre fetal mediante cordocentesis y analizarla con determinaciones de IgM total y específica de patógenos, análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o cultivos. La concentración de IgM total es una prueba de cribado útil, porque la IgM total es menor de 5 mg/dl, de modo que cualquier elevación puede indicar una infección subyacente. Un análisis positivo de la IgM específica de patógeno sugiere con fuerza una infección, pero un análisis negativo no descarta que el microorganismo sea la causa de la fetopatía. También se puede obtener líquido amniótico y remitirlo para PCR o cultivo. La presencia de CMV, *T. gondii*, o parvovirus humano B19 en el líquido amniótico indica que el feto probablemente está infectado, pero no permite determinar la gravedad de la enfermedad. Aunque el VHS está incluido en el acrónimo TORCH, pocas veces se aíslla del líquido amniótico y raramente se transmite a través de la placenta de la madre al feto. Se puede obtener sangre fetal para el análisis de IgM y de PCR del parvovirus humano B19.

Recién nacido

Cuando se sospecha una infección congénita por la presencia de signos clínicos, suele realizarse un hemograma completo con fórmula diferencial y recuento de plaquetas, junto con determinaciones de transaminasas y de

Tabla 131.4 Secuelas tardías de las infecciones intrauterinas

SÍGNO CLÍNICO	INFECCIÓN			
	Citomegalovirus	Virus de la rubéola	Toxoplasma gondii	Treponema pallidum
Hipoacusia	+	+	+	+
Problemas dentales/esqueléticos	+	+	(-)	+
Retraso mental	+	+	+	+
Convulsiones	+	+	+	+

+, presente; (-), raro o ausente.

la bilirrubina total y directa. Otras evaluaciones pueden consistir en una exploración del fondo de ojo con dilatación, potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo (PEAT) para los niños que no han pasado el cribado auditivo neonatal y pruebas de imagen del SNC. Si es posible realizar un estudio patológico de la placenta, puede proporcionar información. Es útil consultar con un especialista de enfermedades infecciosas para guiar la evaluación.

Los títulos de anticuerpos neonatales para patógenos específicos suelen ser difíciles de interpretar, porque la IgG se adquiere de la madre por paso transplacentario y un resultado positivo puede que refleje una infección previa de la madre y no la infección del neonato. Los títulos neonatales de anticuerpos IgM frente a patógenos específicos solo tienen una sensibilidad moderada, y un resultado negativo no se puede utilizar para descartar una infección. Cuando la determinación simultánea de los títulos de anticuerpos IgG maternos y fetales muestra una cifra mayor o en aumento de los anticuerpos IgG del neonato, es posible diagnosticar algunas infecciones congénitas (p. ej., sífilis). La IgM y la IgA totales en sangre del cordón umbilical no se transportan a través de la placenta al feto y no son específicas de infección intrauterina.

Aunque el cultivo viral se ha considerado durante mucho tiempo el estándar para el CMV y otras infecciones virales, la PCR es sensible y específica, y se acepta ampliamente en la actualidad. El Toxoplasma Serology Laboratory de la Palo Alto Medical Foundation (PAMF-TSL; Palo Alto, California: www.pamf.org/serology/; teléfono: (650) 853-4828; e-mail: toxolab@pamf.org) ofrece pruebas especializadas y expertos médicos para ayudar en el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita. Si se sospecha una infección congénita por virus Zika, los profesionales sanitarios deberían consultar a los Centers for Disease Control and Prevention para consultar los laboratorios estadounidenses que realizan análisis de la infección por virus Zika (www.cdc.gov/zika/laboratorie/lab-guidance.html), a fin de ayudar a recoger las muestras y remitirlas para realizar las pruebas de laboratorio apropiadas en la madre, el neonato, la placenta y el cordón umbilical. En la actualidad se recomienda realizar análisis para el virus Zika con PCR y transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR) y mediante análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para IgM en muestras de orina y suero del neonato. Sin embargo, aún no se ha determinado cuál es el método de análisis más fiable. En áreas endémicas, estas pruebas deberían realizarse en los primeros dos días tras el parto porque es difícil distinguir la infección congénita de la posnatal si se realizan después.

AGENTES INFECCIOSOS ESPECÍFICOS

Los microorganismos TORCH no son los únicos responsables de infecciones congénitas importantes. A continuación se presenta una lista de patógenos que pueden transmitirse a través de la placenta y los capítulos respectivos en los que se describen con más detalle, incluido el tratamiento.

Bacterias

Listeria monocytogenes (v. cap. 215)
Sífilis (*Treponema pallidum*) (v. cap. 245)

Virus

Citomegalovirus (v. cap. 282)
Hepatitis B (v. cap. 385)
Hepatitis C (v. cap. 385)
Virus herpes simple (v. cap. 279)
Virus de la inmunodeficiencia humana (v. cap. 302)
Parvovirus humano B19 (v. cap. 278)
Virus de la coriomeningitis linfocítica (v. cap. 298)
Rubéola (v. cap. 274)

Virus varicela-zóster (v. cap. 280)

Virus Zika (v. cap. 294.12)

Parásitos

Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*) (v. cap. 316)

131.2 Infecciones perinatales

Felicia A. Scaggs Huang y Rebecca C. Brady

Las infecciones *perinatales* se definen como aquellas que se transmiten de la madre al feto o al recién nacido durante el parto. A pesar del cribado universal recomendado de las mujeres embarazadas para *Chlamydia trachomatis* y la gonococia, se siguen produciendo casos de transmisión. Además de estas ITS, otras bacterias, virus y *Candida* spp. pueden causar infecciones perinatales. A semejanza de las infecciones congénitas, su presentación puede oscilar desde cuadros asintomáticos a un síndrome de tipo sepsis.

ENFOQUE GENERAL

El enfoque general es similar al de las infecciones congénitas e incluye una anamnesis materna detallada y una exploración cuidadosa del neonato (v. cap. 129). Muchos síndromes clínicos se solapan, por lo que suelen requerirse pruebas de laboratorio para determinar una etiología microbiológica específica y guiar las decisiones terapéuticas.

PATOGENIA

El canal del parto humano está colonizado por bacterias aerobias y anaerobias. Se puede producir una **infección amniótica ascendente** cuando las membranas están aparentemente íntegras o llevan poco tiempo rotas. Los agentes infecciosos también pueden adquirirse cuando el neonato pasa a través del canal vaginal. Esta adquisición puede dar lugar a colonización o a una enfermedad. No se conocen bien los factores que influyen para que los neonatos contraigan un cuadro patológico una vez colonizados, pero entre ellos están la prematuridad, las enfermedades subyacentes, los procedimientos invasivos, el tamaño del inóculo, la virulencia del microorganismo infectante, la predisposición genética, el sistema inmunitario innato, la respuesta del huésped y los anticuerpos maternos transplacentarios.

El término **corioamnionitis** se ha usado tradicionalmente para referirse a una invasión microbiana del líquido amniótico, por lo general como consecuencia de una rotura prolongada de la membrana corioamniótica durante más de 18 h. El término *corioamnionitis* es confuso, porque no transmite el espectro de enfermedades inflamatorias o infecciosas, excluye otros componentes intrauterinos que pueden estar afectados (p. ej., decidua) y da lugar a una variabilidad significativa en la práctica clínica, con la posibilidad de que muchos neonatos queden expuestos a agentes antimicrobianos. El término **inflamación o infección intrauterina al nacer**, abreviado como **Triple I**, ha ganado aceptación debido a la heterogeneidad de los cuadros que pueden afectar a la madre y al neonato (tabla 131.5). Con independencia de la definición usada, la prematuridad (<37 sem) se asocia con un riesgo mayor de sepsis precoz, sobre todo por *Streptococcus* del grupo B.

La aspiración o la ingestión de bacterias en el líquido amniótico puede causar una neumonía o una infección sistémica congénita, con síntomas que se hacen patentes antes del parto (sufrimiento fetal, taquicardia), durante el parto (incapacidad para respirar, dificultad respiratoria, shock) o después de un periodo de latencia de varias horas (dificultad respiratoria, shock).

Tabla 131.5 Clasificación de la Triple I y de la fiebre materna aislada

TERMINOLOGÍA	CARACTERÍSTICAS
Fiebre materna aislada	Una temperatura materna oral $\geq 39^{\circ}\text{C}$ se considera «fiebre documentada». Si la temperatura oral es $\geq 38^{\circ}\text{C}$ pero $< 39^{\circ}\text{C}$, se debe repetir la medición en 30 min. Si el nuevo valor es $\geq 38^{\circ}\text{C}$, se considera «fiebre documentada».
Sospecha de Triple I	Fiebre sin una fuente clara con <i>cualquiera</i> de los siguientes: Taquicardia fetal basal (< 160 lpm durante 10 min) Leucocitos maternos $> 15.000 \text{ mm}^3$ Líquido purulento procedente del orificio cervical externo
Triple I confirmada	Todo lo anterior (de la sospecha de Triple I) con <i>cualquiera</i> de los siguientes: Infección demostrada por amniocentesis mediante tinción de Gram positiva Glucosa baja en el líquido amniótico o cultivo positivo en el líquido amniótico Patología placentaria compatible con infección

Triple I, inflamación o infección intrauterina al nacer.

Adaptada de Higgins RD, Saade G; Chorioamnionitis Workshop participants: Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop, *Obstet Gynecol* 127(3):426-436, 2016.

Cuando esta aspiración o ingestión tiene lugar durante el parto, puede traducirse en una infección en un plazo de 1-2 días.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones perinatales se manifiestan clínicamente durante el primer mes de vida. Los signos y síntomas iniciales pueden ser inespecíficos o focales (v. cap. 129). En los capítulos que se indican a continuación se ofrece información adicional sobre los agentes infecciosos específicos y su tratamiento.

AGENTES INFECCIOSOS ESPECÍFICOS

Bacterias

Chlamydia trachomatis (v. cap. 253)
Escherichia coli (v. cap. 227)
Micoplasmas genitales (v. cap. 251)
Estreptococos del grupo B (v. cap. 211)
Neisseria gonorrhoeae (v. cap. 219)
Sífilis (*Treponema pallidum*) (v. cap. 245)

Virus

Citomegalovirus (v. cap. 282)
Enterovirus (v. cap. 277)
Hepatitis B (v. cap. 385)
Virus herpes simple (v. cap. 279)
Virus de la inmunodeficiencia humana (v. cap. 302)

Hongos

Candida spp. (v. cap. 261)

Tabla 131.6 Pruebas de laboratorio en el diagnóstico de infecciones perinatales específicas

MICROORGANISMO INFECCIOSO	MUESTRA(S) ACEPTABLE(S) DEL NEONATO A MENOS QUE SE INDIQUE LO CONTRARIO	PRUEBAS DE LABORATORIO
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Frotis de conjuntiva o nasofaríngeo, aspirado traqueal	Cultivo con medio de transporte especial Las pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos (NAAT) no están aprobadas por la FDA para las muestras neonatales*
Micoplasmas genitales (<i>Mycoplasma hominis</i> , <i>M. genitalium</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i>)	Aspirado traqueal, sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR)	Cultivo utilizando medios de transporte especiales Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Conjuntiva, sangre, LCR o líquido sinovial	La presencia de diplococos gramnegativos intracelulares en la tinción de Gram es sugestiva El cultivo en medios especiales establece el diagnóstico
Sífilis (<i>Treponema pallidum</i>)	Suero (madre)	Reagina plasmática rápida (RPR) y, en caso de reactividad, prueba treponémica específica†
	Suero LCR	RPR Venereal Disease Research Laboratories (VDRL)
Citomegalovirus	Orina, saliva, sangre o LCR	PCR para la detección de ADN del CMV Obtener en las 2-4 semanas posteriores al parto
Enterovirus	Sangre, frotis nasofaríngeo, frotis faríngeo, frotis conjuntival, aspirado traqueal, orina, heces, frotis rectal o LCR	PCR Cultivo celular (la sensibilidad depende del serotipo y de las líneas celulares utilizadas)
Hepatitis B	Suero (madre) Suero	Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) Si el HBsAG de la madre es positivo, a los 9 meses de edad analizar en el neonato el HBsAg y el anticuerpo de superficie de la hepatitis B
Virus herpes simple tipo 1 y 2	Conjuntiva, raspado de vesícula cutánea, sangre completa o vesículas bucales LCR «Cultivos de superficie» (boca, nasofaringe, conjuntiva y ano)	PCR o cultivo celular PCR PCR o cultivo celular
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	Suero (madre) Sangre completa	ANÁLISIS DE ANTÍGENO/ANTICUERPO DEL VIH DE CUARTA GENERACIÓN PCR del ADN del VIH
<i>Candida</i> spp.	Sangre, biopsia cutánea, o LCR	Cultivo
Virus Zika	Sangre, orina, LCR	NAAT e IgM sérica La NAAT puede ser falsamente negativa Los anticuerpos IgG pueden reflejar la exposición materna Los anticuerpos pueden reaccionar de forma cruzada con otros flavivirus

*Las evaluaciones publicadas de las NAAT para estas indicaciones son limitadas, pero es previsible que la sensibilidad y especificidad sean al menos tan altas como las del cultivo. FDA, Food and Drug Administration estadounidense.

†Las pruebas treponémicas incluyen el análisis de aglutinación de partículas de *T. pallidum*, el inmunoanálisis enzimático de *T. pallidum*, el análisis quimioluminiscente de *T. pallidum* y el análisis de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes.

DIAGNÓSTICO

Los antecedentes maternos aportan información importante acerca de la exposición materna a una infección, su colonización bacteriana, su inmunidad (natural o adquirida) y los factores de riesgo obstétricos (prematuridad, rotura prolongada de membranas, corioamnionitis). Las ITS adquiridas por una mujer embarazada, incluida la sífilis, *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, pueden transmitirse en la etapa perinatal.

Los neonatos con infecciones perinatales suelen manifestarse con síntomas y signos inespecíficos, por lo que debe realizarse la evaluación diagnóstica general para el neonato enfermo que se describe en el capítulo 202. En la [tabla 131.6](#) se muestra un resumen de las pruebas de laboratorio que son útiles para el diagnóstico de infecciones perinatales específicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 132

Desarrollo físico y social en la adolescencia

Cynthia M. Holland-Hall

Véanse también la parte XV y los capítulos 577 y 578.

Durante la preadolescencia, la adolescencia y el comienzo de la vida adulta, las personas jóvenes experimentan cambios drásticos, no solo del aspecto físico, sino también del funcionamiento fisiológico, psicológico y social. Se producen unos cambios fisiológicos y un desarrollo neurológico constantes determinados por las hormonas, en el contexto de unas estructuras sociales que favorecen la transición de la infancia a la edad adulta. Este periodo de desarrollo comprende la **adolescencia**, que se divide en tres etapas (adolescencia inicial, media y final), cada una de las cuales se caracteriza por un conjunto de acontecimientos biológicos, cognitivos y sociales típicos ([tabla 132.1](#)). Aunque sin duda existe cierta variabilidad individual en lo que se refiere a la cronología y velocidad del desarrollo, estas modificaciones siguen un patrón de aparición bastante predecible. El género y la cultura afectan en gran medida al curso del desarrollo, al igual que las influencias físicas, sociales y ambientales. Debido a la interacción entre estos ámbitos, la perspectiva biopsicosocial es la más adecuada en el planteamiento de la asistencia sanitaria del adolescente.

DESARROLLO FÍSICO

La **pubertad** es la transición biológica entre la infancia y la edad adulta. Los cambios puberales engloban la aparición de los caracteres sexuales secundarios, el crecimiento en altura, los cambios en la composición corporal y el desarrollo de la capacidad reproductiva. La producción suprarrenal de andrógenos, sobre todo de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), puede ocurrir ya a los 6 años de edad, con el desarrollo del olor axilar y de un tenue vello genital (**adrenarquia**). La maduración del generador de pulsos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es uno de los primeros cambios neuroendocrinológicos asociados a la aparición de la pubertad. Bajo la influencia de la GnRH, la hipófisis secreta hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), inicialmente de forma pulsátil sobre todo durante el sueño, aunque esta variación diurna va disminuyendo durante la pubertad. La LH y la FSH estimulan los correspondientes aumentos de la secreción de andrógenos y estrógenos gonadales. Los desencadenantes de estos cambios no se conocen por completo, pero pueden ser mediados en parte por la leptina, una hormona que a concentraciones elevadas se asocia a un aumento de la grasa corporal y a una aparición más precoz de la pubertad. Son probables tanto contribuciones genéticas como ambientales (epigenéticas) a la regulación de la evolución de la pubertad.

Desarrollo sexual

La progresión del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios se puede describir mediante los **estadios de madurez sexual (EMS)** (que van desde el estadio 1 o prepupal hasta el 5 o de madurez sexual) o **estadios de Tanner**. En las [figuras 132.1 y 132.2](#) se muestran los datos físicos del desarrollo mamario y del vello púbico en cada fase de la escala EMS ([tablas 132.2 y 132.3](#)). Aunque las edades a las que los cambios puberales individuales se producen pueden variar, la distribución temporal y la secuencia de tales cambios uno respecto del otro son predecibles ([figs. 132.3 y 132.4](#)). El amplio rango de progreso normal a través del que se produce la maduración sexual está influido por la genética, el entorno psicosocial, la nutrición y el estado general de salud. También las exposiciones ambientales pueden tener cierto efecto.

En los varones, el primer signo visible de la pubertad y la característica que marca el EMS2 es el aumento del tamaño testicular, que comienza ya a los 9,5 años, seguido de la aparición de vello público. Despues se produce el

crecimiento del pene durante el EMS3. El máximo crecimiento se produce cuando los volúmenes testiculares alcanzan alrededor de 9-10 cm³ durante el EMS4. Bajo la influencia de la LH y la testosterona, los túbulos seminíferos, los epidídimos, las vesículas seminales y la próstata aumentan de tamaño. En el EMS3 puede aparecer semen en la orina; también en esta fase pueden producirse emisiones nocturnas. En el 40-65% de los varones se produce un cierto grado de crecimiento de tejido mamario durante el EMS2-3, por lo general de forma bilateral, debido a un presunto exceso relativo de estimulación estrogénica. Este suele resolverse en el proceso de maduración.

En las mujeres, el primer signo visible de pubertad y el dato que marca el EMS2 es la aparición de los botones mamarios (**telarquia**), entre los 7 y los 12 años de edad. En una importante minoría de las mujeres se desarrolla el vello público (**pubarquia**) antes de la telarquia. Otros cambios menos obvios son el agrandamiento de los ovarios, el útero, los labios mayores y el clítoris, así como el engrosamiento del endometrio y de la mucosa vaginal. Antes de la menarqua suele aparecer un exudado vaginal claro (leucorrea fisiológica). La menstruación suele comenzar en los 3 años siguientes a la telarquia, durante el EMS 3-4 (edad media, 12,5 años; rango normal, 9-15 años) ([fig. 132.4](#)). La cronología de la **menarquia** parece estar determinada en gran medida por la genética; probablemente contribuyen otros factores, como la adiposidad, las enfermedades crónicas, el estado nutricional y el entorno físico y psicosocial. Es frecuente que los primeros ciclos menstruales sean anovulatorios y, por tanto, algo irregulares, pero suelen aparecer cada 21-45 días y el sangrado dura 3-7 días, incluso durante el primer año siguiente a la menarquia.

En EE.UU. parece que la **pubertad** y la menarquia comienzan a edades cada vez más tempranas. Varios estudios realizados desde 1948 a 1981 identificaron que el promedio de edad del inicio del desarrollo mamario oscilaba de los 10,6 a los 11,2 años. Desde 1997, muchas publicaciones han sugerido una edad media de inicio significativamente más precoz, que oscila entre los 8,9-9,5 años en mujeres de raza negra y los 10-10,4 en mujeres de raza blanca. Casi en el 25% de las mujeres de raza negra y en el 10% de las de raza blanca el desarrollo mamario comienza a los 7 años de edad. El desarrollo mamario precoz puede asociarse a un ritmo más lento de la pubertad (es decir, a un mayor tiempo hasta la menarquia). Parece haber también una tendencia hacia una reducción de la edad para el inicio del desarrollo del vello público y la menarquia. Los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), un estudio longitudinal representativo a nivel nacional realizado en EE.UU., muestran una reducción de 4,9 meses en la edad media de la menarquia entre 1960 y 2002. No obstante, los cambios en la cronología de la menarquia dentro de cada grupo étnico son mucho menores. El mayor cambio observado en la población global puede explicarse en parte por los cambios producidos en la composición étnica de las muestras. Se han propuesto como razones para la mayor disminución de la edad para el desarrollo mamario la epidemia de obesidad infantil y la exposición a toxinas ambientales similares a estrógenos (disruptores endocrinos), aunque aún queda mucho por investigar en este campo.

A pesar de la menor cantidad de datos disponibles sobre el cambio en la cronología de la pubertad en varones, aparentemente siguen una tendencia semejante. Aunque el método para determinar el inicio de la pubertad (es decir, inspección frente a palpación de los testículos) varía en los distintos estudios, parece que el promedio de edad para el inicio del desarrollo del vello genital y público puede haberse reducido alrededor de 1-2 años a lo largo de las últimas décadas en muchos países industrializados. La evidencia de asociación entre la obesidad y el desarrollo cronológico de la pubertad en varones no ha resultado concluyente.

Crecimiento somático

La aceleración lineal del crecimiento comienza a principios de la adolescencia para ambos sexos, y se alcanza un 15-20% de la altura adulta durante la pubertad. Las mujeres alcanzan la **máxima velocidad de crecimiento** (8-9 cm/año) en el EMS2-3, unos 6 meses antes de la menarquia. En los varones, la aceleración del crecimiento suele comenzar en un EMS más tardío; alcanzan una velocidad de crecimiento máxima de 9-10 cm/año un poco más avanzada la pubertad (EMS3-4) y siguen su crecimiento lineal durante unos 2-3 años después de que las mujeres lo hayan interrumpido ([fig. 132.5](#)). El brote de crecimiento comienza a nivel distal, con el aumento de tamaño

Tabla 132.1 Aspectos centrales en las etapas inicial, media y final de la adolescencia			
VARIABLE	ADOLESCENCIA INICIAL	ADOLESCENCIA MEDIA	ADOLESCENCIA FINAL
Rango de edad aproximado	10-13 años	14-17 años	18-21 años
Estadio de madurez sexual*	1-2	3-5	5
Físico	Mujeres: caracteres sexuales secundarios (mamas, vello púbico y axilar), comienzo del estirón Varones: aumento testicular, comienzo del crecimiento de los genitales	Mujeres: máxima velocidad de crecimiento, menarquia (si no se había producido aún) Varones: estirón, caracteres sexuales secundarios, emisiones nocturnas, vello facial y corporal, cambio de voz Cambio en la composición corporal Acné	La maduración física se ralentiza Aumento de la masa muscular magra en varones
Cognitivo y moral	Operaciones concretas Egocentrismo Incapaz de percibir el resultado a largo plazo de la toma de decisiones actuales Se obedecen las normas para evitar el castigo	Aparición del pensamiento abstracto (operaciones formales) Capaz de percibir las implicaciones futuras, pero puede que no las aplique en la toma de decisiones Las emociones intensas pueden conducir a tomar decisiones erróneas Sensación de invulnerabilidad Aumenta la capacidad de tener en cuenta el punto de vista de los demás	Orientado al futuro con sentido de perspectiva Idealismo Capaz de pensar en las cosas de forma independiente Mejora del control de impulsos Mejora la valoración de riesgos y beneficios Capacidad de distinguir la ley de la moralidad
Formación del autoconcepto/ identidad	Preocupación por el cuerpo cambiante Autoconsciencia sobre el aspecto y el atractivo	Preocupación por el atractivo Aumento de la introspección	Imagen corporal más estable El atractivo aún puede ser una preocupación Consolidación de la identidad
Familia	Mayor necesidad de intimidad Exploración de los límites de la dependencia frente a la independencia	Conflictos por el control y la independencia Lucha por la aceptación de una mayor autonomía Mayor separación de los progenitores	Separación emocional y física de la familia Aumento de la autonomía Restablecimiento de una relación «adulta» con los progenitores
Compañeros	Afiliaciones con compañeros del mismo sexo	Intensa implicación con el grupo de compañeros Preocupación por la cultura de sus compañeros Conformidad	El grupo de compañeros y sus valores pierden relevancia
Sexual	Aumento del interés por la anatomía sexual Ansiedades y dudas sobre los cambios y el tamaño de los órganos sexuales Limitación de la intimidad	Se pone a prueba la capacidad de atraer a la pareja Inicio de las relaciones y de la actividad sexual Exploración de la identidad sexual	Consolidación de la identidad sexual Se centra en la intimidad y la formación de relaciones estables Planificación del futuro y compromiso

*Véanse el texto y las figs. 132.1 y 132.2.

Tabla 132.2 Estadios de madurez sexual (EMS) en las mujeres			
EMS	VELLO PÚBICO	MAMAS	
1	Preadolescente	Preadolescentes	
2	Escaso, ligeramente pigmentado, recto, borde medial de los labios mayores	Mama y papila elevada como un pequeño montículo; aumento del diámetro de la areola	
3	Más oscuro, comienza a rizarse, mayor cantidad	Aumento de la mama y la areola, sin separación de contorno	
4	Grueso, rizado, abundante, pero menos que en la edad adulta	La areola y la papila forman un montículo secundario	

De Tanner JM: *Growth at adolescence*, ed 2, Oxford, England, 1962, Blackwell Scientific.

Tabla 132.3 Estadios de madurez sexual en los varones			
EMS	Vello púbico	Pene	Testículos
1	Ausente	Preadolescente	Preadolescentes
2	Escaso, largo, ligeramente pigmentado	Mínimo cambio/agrandamiento	Aumento del tamaño del escroto, rosado, alteración de la textura
3	Más oscuro, comienza a rizarse, pequeña cantidad	Se alarga	Más grandes
4	Se parece al tipo adulto, pero más escaso; grueso, rizado	Más grande; el glande y el cuerpo del pene aumentan de tamaño	Más grandes, el escroto se oscurece
5	Distribución adulta, se extiende a la superficie medial de los muslos	Tamaño adulto	Tamaño adulto

De Tanner JM: *Growth at adolescence*, ed 2, Oxford, England, 1962, Blackwell Scientific.

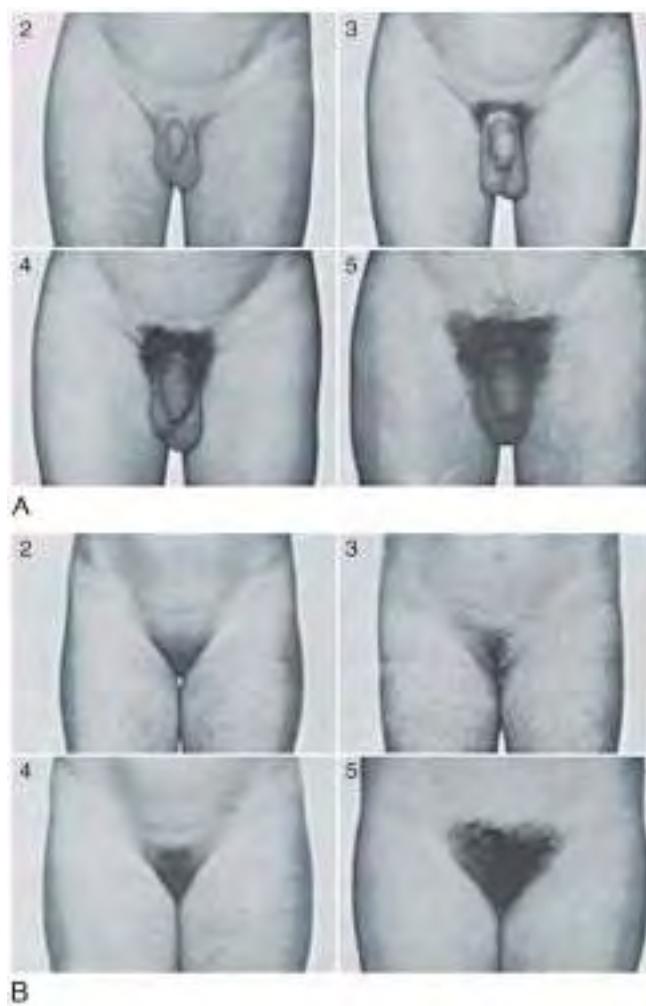


Fig. 132.1 Estadios de madurez sexual (de 2 a 5) de los cambios del vello púbico en niños (**A**) y niñas (**B**) adolescentes (v. [tablas 132.2 y 132.3](#)). (Por cortesía de J.M. Tanner, MD, Institute of Child Health, Department for Growth and Development, University of London.)

de las manos y los pies, seguidos de los brazos y las piernas y, por último, el tronco y el tórax. Este patrón de crecimiento hace que algunos sujetos adquieran un típico aspecto desgarbado al comienzo de la adolescencia. La composición corporal también varía tras alcanzar la máxima velocidad de crecimiento. Los varones sufren un aumento de la masa corporal magra (desarrollo de la musculatura), mientras que las mujeres desarrollan una proporción mayor de grasa corporal. En caso de existir una escoliosis previa, esta puede empeorar debido al rápido crecimiento del esqueleto axial (v. cap. 699.1). Entre el 50 y el 65% del calcio total del cuerpo se deposita durante la pubertad. El crecimiento óseo precede al aumento de la mineralización y de la densidad ósea, lo que puede incrementar el riesgo de fracturas en el adolescente en épocas de crecimiento rápido. Debido a que el crecimiento esquelético precede al muscular, en estas épocas también son habituales los esguinces y las distensiones musculares.

Entre los cambios cardiovasculares que acontecen en la adolescencia media se encuentran el aumento del tamaño cardíaco, de la presión arterial, del volumen sanguíneo y del hematocrito, sobre todo en los varones. En combinación con el aumento de la capacidad vital de los pulmones, estos cambios conducen a una mayor capacidad aeróbica. La estimulación androgénica de las glándulas sebáceas y apocrinas puede producir acné y olor corporal. El crecimiento rápido de la laringe, la faringe y los pulmones provoca cambios de la calidad vocal en los varones, precedidos generalmente por inestabilidad vocal (voz quebrada). La elongación del globo ocular puede dar lugar al desarrollo de miopía (v. cap. 638). Los cambios dentales consisten en crecimiento mandibular, pérdida de los últimos dientes permanentes y erupción de los caninos, los premolares y, por último, los molares permanentes (v. cap. 333). Puede que se necesiten aparatos ortodóncicos, debido a la exacerbación de los trastornos de la mordida debido al crecimiento. Se producen cambios

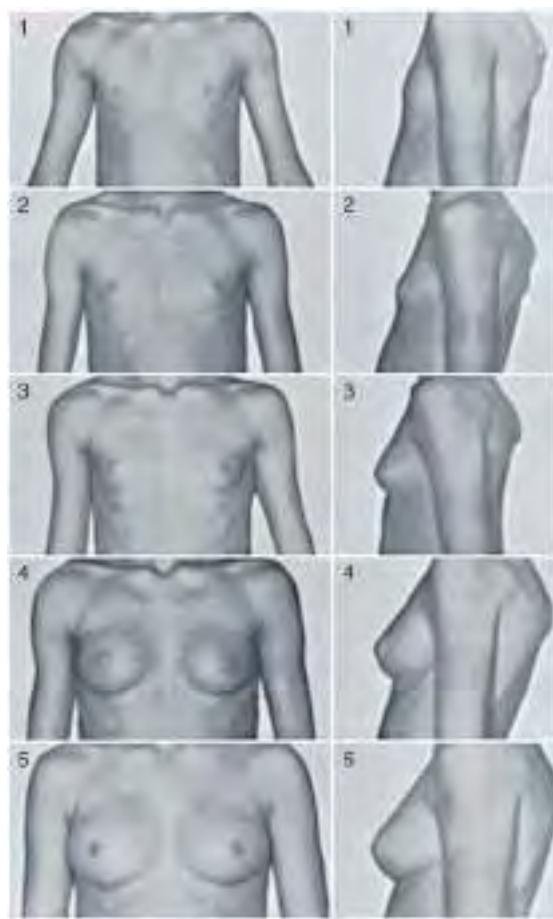


Fig. 132.2 Estadios de madurez sexual (1 a 5) de los cambios mamarios en chicas adolescentes. (Por cortesía de J.M. Tanner, MD, Institute of Child Health, Department for Growth and Development, University of London.)

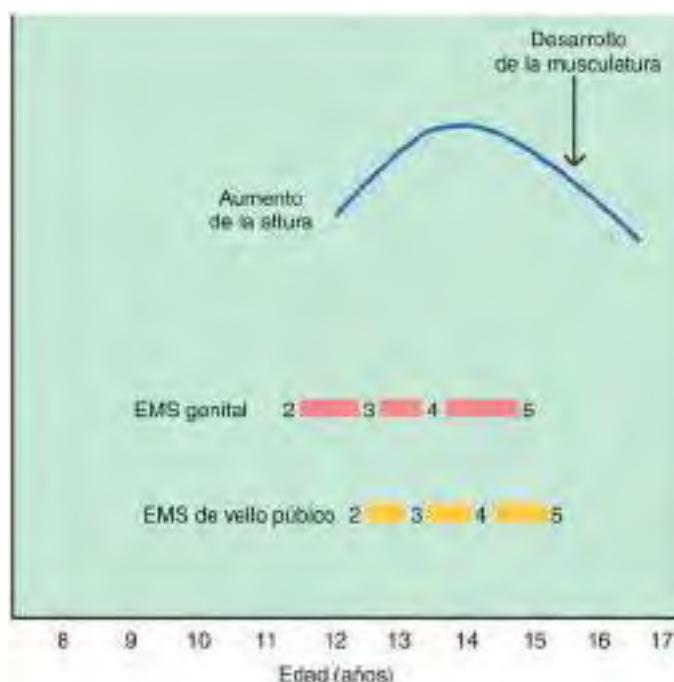


Fig. 132.3 Secuencia de acontecimientos puberales en los varones. Aunque la edad de inicio de la pubertad es variable, la secuencia de acontecimientos de unos con respecto a los otros es predecible. EMS, estadio de madurez sexual.

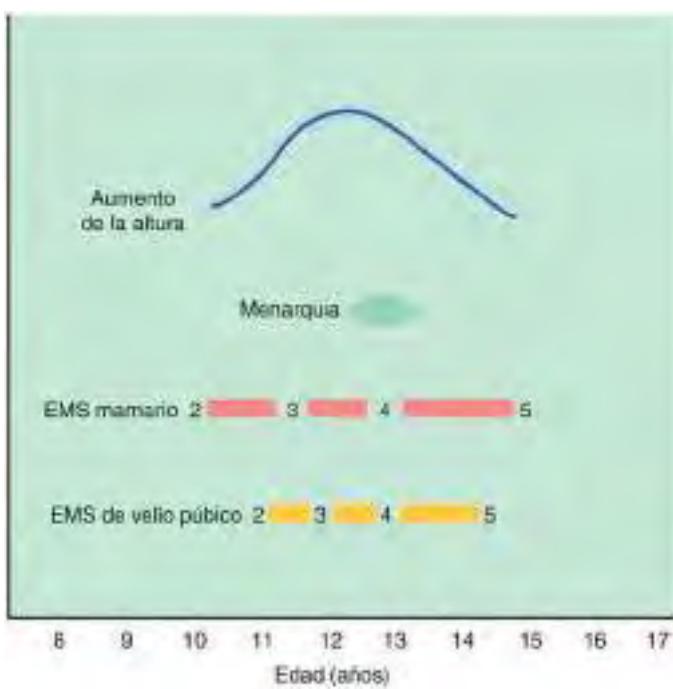


Fig. 132.4 Secuencia de acontecimientos puberales en las mujeres. Aunque la edad de inicio de la pubertad es variable, la secuencia de acontecimientos de unos con respecto a los otros es predecible. EMS, estadio de madurez sexual.

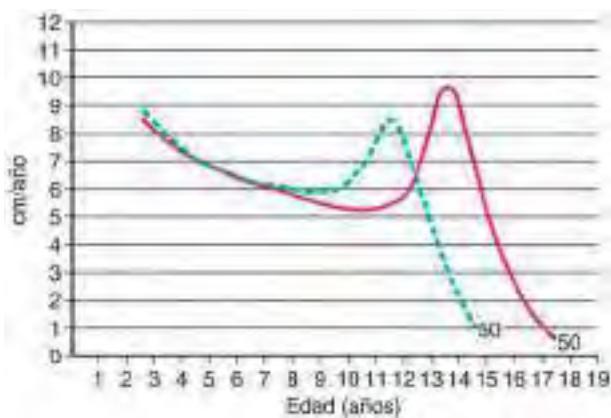


Fig. 132.5 Curvas de velocidad del crecimiento lineal para niños (línea continua) y niñas (línea discontinua) estadounidenses que alcanzan la velocidad máxima de crecimiento lineal a la edad promedio (es decir, ritmo de crecimiento promedio). (De Tanner JM, Davies PSW: Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children, J Pediatr 107:317, 1985.)

fisiológicos en los patrones del sueño, con un aumento de la necesidad de sueño, lo que provoca que muchos adolescentes tarden más en conciliar el sueño y, por tanto, tengan dificultades para despertarse por la mañana temprano para ir al colegio (v. cap. 31).

DESARROLLO NEUROLÓGICO, COGNITIVO Y MORAL

A medida que los niños atraviesan la adolescencia, van desarrollando y refinando su capacidad para usar procesos formales de pensamiento operativo. El pensamiento abstracto, simbólico e hipotético sustituye la necesidad de manipular objetos concretos. En la adolescencia media y final se desarrolla la capacidad de considerar opciones múltiples y de valorar las consecuencias de los actos a largo plazo. También mejora la capacidad de expresión verbal. Ya que las decisiones tomadas y las conductas subsiguientes de los adolescentes son los principales determinantes de su mortalidad y morbilidad, la importancia de comprender estos procesos cognitivos es decisiva.

El desarrollo tanto estructural como funcional del cerebro continúa a lo largo de la adolescencia. El volumen de la materia gris alcanza un máximo en la preadolescencia y, a continuación, disminuye, debido a un «recorte» selectivo de las conexiones sinápticas que menos se utilizan. El volumen de la sustancia blanca cerebral aumenta hasta la fase intermedia-tardía de la adolescencia, reflejando un incremento de la mielinización, la ulterior facilitación de la actividad cerebral integrada y una transmisión más eficiente de la información entre las distintas regiones cerebrales, aumentando la relación «señal-ruido». Aunque los lóbulos frontales y la corteza prefrontal, regiones del cerebro asociadas a la función ejecutiva, se han considerado entre las últimas regiones en madurar, otras regiones corticales muestran trayectorias de maduración con una prolongación similar. Sin duda, los adolescentes son capaces de desarrollar los procesos cognitivos complejos atribuidos a la función de los lóbulos frontales. No obstante, el *control cognitivo* continúa mejorando en la evolución hacia la edad adulta, con maduración progresiva de los procesos componentes, tales como la memoria de trabajo, la inhibición y el control de los impulsos, el control del rendimiento y los circuitos motivacionales.

Las correlaciones conductuales del desarrollo neurológico de los adolescentes continúan siendo meramente especulativas, aunque son avaladas por un número de investigaciones en rápido crecimiento. Los adolescentes parecen mostrar una singular sensibilidad a los efectos de la dopamina en estructuras subcorticales relacionadas con los mecanismos de recompensa, como el estriado ventral, habiendo, de hecho, algunos estudios que demuestran un aumento de la activación en esta región cuando se reciben recompensas, tanto en niños como en adultos. Otros estudios ponen de manifiesto una reducción de la capacidad de respuesta a los estímulos aversivos en los adolescentes. Esta capacidad de respuesta alterada al riesgo en relación con la recompensa puede ser el mecanismo subyacente al incremento de la asunción de riesgos y de búsqueda de novedades que se observa en los adolescentes. La maduración temprana y los patrones diferenciados de reactividad neural de la amígdala y de otras estructuras límbicas podrían explicar el importante papel desempeñado por los estímulos sociales y emocionales, superando los sistemas frontales de función ejecutiva, que facilitan la regulación e interpretación de dichas experiencias sociales y emocionales. Esto podría explicar por qué los adolescentes son más propensos a tomar decisiones imprudentes en situaciones con un alto contenido emocional, en comparación con los adultos maduros. Estos procesos de «cognición cálida» pueden provocar que el adolescente, en el contexto de una experiencia afectiva intensa, tome una decisión distinta de la que tomaría en una situación menos emocional («cognición fría»). Es frecuente que estos dos tipos de procesos cognitivos no se desarrollos al mismo ritmo; puede que el adolescente sea capaz de utilizar las estructuras y funciones cerebrales superiores de una forma más eficaz en situaciones de menor excitación emocional.

Al **inicio de la adolescencia**, los sujetos suelen seguir empleando los procesos cognitivos operativos concretos de la infancia. A pesar del desarrollo de la cognición operativa formal, puede que esta se aplique de forma poco consistente en los distintos ámbitos. Puede que un adolescente sea capaz de utilizar el pensamiento abstracto al hacer los deberes, pero no al enfrentarse a un dilema personal. La adolescencia inicial también se caracteriza por el egocentrismo, es decir, la creencia por parte de algunos adolescentes de ser el centro de atención de todo el mundo. A pesar de ser mayormente imaginaria, esta percepción de estar siempre «en escena» puede estresar a los adolescentes y provocar en ellos la sensación de que los demás están continuamente juzgándolos o evaluándolos. Al inicio de la adolescencia se manifiesta una mayor necesidad de intimidad que en la infancia y se empieza a apreciar la privacidad de los propios pensamientos. Al progresar el desarrollo cognitivo, en la **adolescencia media** se es más capaz de tener en cuenta las necesidades y sentimientos de los demás. También mejoran la creatividad y las habilidades intelectuales. Como consecuencia de la mayor capacidad de pensamiento abstracto, combinada con una percepción constante de singularidad, los individuos que atraviesan la adolescencia media pueden sentirse inmortales e inmunes a las consecuencias de las conductas arriesgadas. Hacia el **final de la adolescencia** se potencia la orientación hacia el futuro y el aplazamiento de la gratificación. En esta fase, los adolescentes son capaces de pensar de forma más independiente, tener en cuenta el punto de vista de los demás y comprometerse; también logran un mayor sentido de identidad y tienen intereses más estables. En situaciones de estrés puede que regresen a los procesos cognitivos y estrategias de afrontamiento que utilizaban a edades más tempranas.

El **desarrollo moral** suele correr paralelo al desarrollo cognitivo. Los preadolescentes, en su pensamiento concreto e individualista, obedecen las normas para complacer a las figuras de autoridad y así evitar el castigo. A medida que se introducen en la adolescencia inicial desarrollan un mayor sentido de lo que está bien o mal, pero puede que lo perciban de forma absoluta e incuestionable. En la adolescencia media y final se establece un

sentido de la moralidad determinado por el deseo de ser considerado buena persona, de comportarse acorde al puesto que supuestamente se ocupa en la sociedad, o por el sentido de obligación de cuidar de los demás. No obstante, la toma de decisiones morales sigue siendo especialmente sensible a las emociones. Al final de la adolescencia se desarrolla la conciencia racional y un sistema independiente de valores, aunque es habitual que estos acaben siendo en buena medida coherentes con los valores de los progenitores. En este difícil proceso del desarrollo puede que los adolescentes se sientan atraídos por organizaciones religiosas o políticas que ofrezcan respuestas sencillas a cuestiones sociales o morales complejas.

DESARROLLO PSICOSOCIAL

A diferencia del desarrollo cognitivo, el desarrollo psicosocial se correlaciona más con la fase puberal y la maduración física que con la edad cronológica. Mientras que el desarrollo cognitivo tiene una mayor base biológica, el desarrollo psicosocial está más sujeto a influencias ambientales y culturales. Ciertamente, la variación cultural puede ser espectacular. Algunos adolescentes se casan, tienen hijos, trabajan y alcanzan una independencia económica nada más salir del instituto; otros siguen dependiendo de los padres durante varios años mientras continúan estudiando, periodo denominado a veces *adulzor emergente*. El desarrollo psicosocial también puede seguir una trayectoria no lineal, de forma que las distintas esferas del crecimiento progresan a ritmos diferentes. Una cuestión primordial del desarrollo psicosocial es el concepto de formación y consolidación de la identidad, que se produce a partir de la desvinculación del adolescente de la protección y sustento de la familia, pasando a relacionarse más con grupos de compañeros, para acabar definiéndose como individuo.

La **separación de los progenitores** constituye un hito en el desarrollo del adolescente. Al comienzo de la adolescencia se busca más intimidad en el hogar y se pasa menos tiempo con los padres. Los adolescentes comienzan a ignorar los consejos de los progenitores y a implicarse en la toma de decisiones a medida que exploran los límites de su dependencia e independencia de los padres. Al desarrollar sus capacidades cognitivas, el adolescente puede concebir un progenitor ideal y compararlo con sus propios padres. Tal vez busquen modelos de conducta adulta alternativos, como profesores, entrenadores o padres de amigos. Los conflictos entre padres e hijos suelen alcanzar el punto máximo durante la adolescencia media, cuando surgen desavenencias sobre los privilegios, la independencia y otros límites impuestos por los progenitores. En ocasiones parece que los adolescentes buscan y rechazan intermitentemente la aprobación de los padres. Se ha planteado la teoría de que tal vez el adolescente necesita concebir a sus progenitores como «impropios», para aliviar el dolor sufrido al separarse de ellos. Sin embargo, en todo este tiempo los padres siguen siendo la fuente principal de cuidado y apoyo del adolescente, y siguen ejerciendo una influencia importante sobre las decisiones adoptadas por este. Paradójicamente, pueden coexistir las discusiones y conflictos frecuentes con unos fuertes lazos emocionales y acercamiento. Al final de la adolescencia, los individuos pueden restablecer una relación de igual a igual con los padres, volviendo a pedir y a tener en cuenta sus consejos y orientaciones al adentrarse en la edad adulta.

El **aumento de la importancia del grupo de compañeros** también puede amortiguar el trauma emocional producido al separarse de los padres. Los adolescentes jóvenes tienden a socializar sobre todo con compañeros de su mismo sexo, tanto en amistades individuales como en grupos más grandes. Los grupos de amigas suelen estar más orientados a las relaciones, mientras que los grupos de amigos suelen centrarse en un interés o una actividad concreta. En ambos casos, cobran una gran importancia la cohesión del grupo y el sentido de pertenencia. Los compañeros tienen más peso en la adolescencia media, durante la cual el adolescente experimenta formando parte de distintos grupos y «probando» identidades diferentes. Estos grupos suelen incluir miembros de ambos性. Los grupos de compañeros pueden surgir a partir de actividades organizadas, como deportes o clubes, o pueden formarse simplemente a partir de amistades. La pertenencia a bandas es otra forma de aceptación por parte de los iguales. La **conformidad** con los compañeros en la forma de vestir, hablar y comportarse constituye una parte normal de este proceso y no debe considerarse necesariamente negativa. Del mismo modo, existe la **presión por parte de los compañeros**, pero su influencia sobre las decisiones que tome el adolescente puede ser positiva, negativa o insignificante. La aceptación y la desenvoltura del adolescente en el grupo de compañeros pueden conferirle una mayor confianza para entrar y salir de otros grupos sociales, académicos y profesionales en el futuro. Los adolescentes más mayores son menos vulnerables a la influencia del grupo de compañeros, al estar más cerca de establecer una identidad propia estable. Sus capacidades cognitivas les permiten elegir de forma selectiva entre distintos grupos de compañeros, y así avalar y adoptar los valores y conductas individuales que mejor reflejen lo que quieren ser.

Al comienzo de la adolescencia aumenta el **interés por el sexo y la autoconsciencia sexual**, que se manifiestan en forma de conversaciones y cotilleos sobre sexo, que a menudo se centran en la anatomía sexual. La masturbación y otras formas de exploración sexual son habituales, con frecuencia con amigos del mismo sexo. La prevalencia de otras formas de conducta sexual varía en función de la cultura; en general, estos comportamientos son menos habituales en la adolescencia inicial. Las relaciones románticas, en caso de que existan, carecen de profundidad emocional. En la adolescencia media son más comunes la curiosidad, la experimentación y la actividad sexual. Es frecuente la atracción por personas del mismo sexo; algunos adolescentes pueden tener clara su orientación sexual, pero en otros aún se está desarrollando durante esta fase. A veces se producen citas, pero esto depende de la cultura y puede que no sea un constructo popular para todos los adolescentes. Es corriente que las relaciones individuales hagan más hincapié en la atracción sexual que en la intimidad emocional; esta última no aparece hasta el final de la adolescencia. En esta fase, las relaciones implican cada vez más el amor y el compromiso, al tiempo que muestran una mayor estabilidad.

La **imagen corporal** también puede afectar al desarrollo psicosocial del adolescente y a la vez puede verse afectada por este desarrollo. La adolescencia inicial y media suelen ser la edad en que aparecen la distorsión o el mal concepto de la propia imagen y los trastornos de la conducta alimentaria. El comienzo de la adolescencia conlleva unos rápidos cambios físicos que pueden hacer que se experimente incertidumbre sobre la normalidad de la progresión de estos cambios anatómicos y fisiológicos. Puede ser útil que los adultos les tranquilicen al respecto, incluidos los profesionales sanitarios. Al final de la pubertad se ralentizan estos cambios, y en la fase media de la adolescencia los jóvenes empiezan a preocuparse por si resultan atractivos para los demás. En esta etapa es normal conceder una gran importancia al aspecto físico. Aunque este énfasis en el aspecto físico puede prolongarse hasta la edad adulta, por lo general la adolescencia tardía se caracteriza por una inclinación de la balanza hacia la introspección, haciendo menos hincapié en las características externas.

La **cronología de los cambios puberales** también puede afectar al desarrollo y al bienestar psicosocial. Por lo general, la progresión de los cambios puberales en los varones se asocia con una autoimagen positiva. Las mujeres en un principio pueden percibir estos cambios en su aspecto físico de una forma más negativa, especialmente las que maduran precozmente, algunas de las cuales experimentan una mayor reducción de la autoestima, participan en conductas más problemáticas y tienen más conflictos con sus progenitores que las mujeres que maduran a una edad normal o más tardía. Tal vez por sentirse más cómodas con compañeros más mayores, las mujeres que maduran precozmente son propensas a tomar decisiones erróneas al exponerse a situaciones de alto riesgo, al no haber desarrollado aún las capacidades cognitivas necesarias para manejar estas situaciones con eficacia. Los varones que maduran precozmente tienden a tener una mayor autoestima y más éxitos sociales y académicos, mientras que los varones que maduran más tarde tienen un mayor riesgo de adoptar conductas internalizantes y de baja autoestima. Muchos otros factores pueden influir en la forma en que los adolescentes experimentan la pubertad; el apoyo por parte de compañeros y adultos puede tener un efecto positivo sobre el desarrollo psicosocial. Al avanzar con éxito por estos ámbitos, los adultos en ciernes se adentran en el mundo con un fuerte sentido de identidad personal y del puesto que ocupan en la sociedad. Estos sujetos serán capaces de labrarse una vocación y una independencia económica, así como de gestionar las responsabilidades inherentes a la vida adulta.

IMPlicaciones para los profesionales sanitarios, los progenitores y los legisladores

Los profesionales sanitarios pueden ayudar a los progenitores a afrontar la adolescencia de sus hijos, redefiniendo algunos de los «retos» de la adolescencia como hitos normales del desarrollo que deben ser esperados y aceptados. La pubertad y la sexualidad emergente deben considerarse cambios vitales positivos y que corroboran un correcto estado de salud, en vez de centrar la discusión en los aspectos negativos relativos a los riesgos y consecuencias de la reproducción. Incluso las bromas de tono amistoso sobre los cambios corporales pueden perjudicar la autoimagen del adolescente. Las mujeres que maduran precozmente y los varones que maduran tardíamente deben recibir apoyo, dado que pueden tener un mayor riesgo de padecer problemas psicosociales. En todos los jóvenes se debe fomentar la aparición de estrategias de afrontamiento positivas, sobre todo en aquellos con enfermedades crónicas u otros problemas. Los profesionales sanitarios deben determinar el grado de desarrollo cognitivo del joven adolescente y su capacidad de pensamiento abstracto, y adaptar en consecuencia el estilo utilizado para comunicarse con él y asesorarlo. La exploración física debe realizarse en privado, en una habitación en la que no se encuentren los padres

(siempre que el adolescente se sienta cómodo con ello), lo que también ofrece al adolescente y al profesional sanitario la oportunidad de comentar temas confidenciales. Es conveniente tranquilizar al paciente acerca de la normalidad del desarrollo.

Cuando los adolescentes se vuelven más independientes y aumentan los conflictos con los padres, los profesionales deben recordar a los progenitores que esto es habitual y que las discusiones no indican que el adolescente no valore las aportaciones y los puntos de vista de sus padres. Aunque algunos se

pueden rebelar al principio, la mayoría de los adolescentes acaban adoptando un sistema de valores muy semejante al de sus progenitores. Aunque los padres sientan que las discusiones no sirven de nada, deben seguir demostrando y dando ejemplo de estos valores a su hijo. De forma parecida, en vez de rechazar los intereses «negativos» que muestra su hijo, como jugar a videojuegos violentos, hay que animar a los progenitores a que aprovechen la ocasión para exponer un pensamiento crítico sobre el impacto de dicha actividad. Se puede gestionar la pertenencia a grupos de compañeros

Tabla 132.4 Grupos de acciones recomendados* para los problemas y riesgos de los adolescentes y los adultos jóvenes

PROBLEMA/ ÁREA DE RIESGO	ESTRUCTURALES	MARKETING SOCIAL	INTERVENCIONES COMUNITARIAS Y FAMILIARES	SALUD ASOCIADA A MÓVILES Y DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS	CENTROS ESCOLARES	SERVICIOS SANITARIOS
Salud sexual y reproductiva, incluyendo el VIH	Legislación 18 años como edad mínima para contraer matrimonio Provisión de métodos anticonceptivos a menores legales Legalización del aborto	Promoción del apoyo de la comunidad a la salud sexual y reproductiva, y del acceso a la salud asociada al VIH para adolescentes	Programas de transferencias de efectivo, con pagos vinculados al mantenimiento de la escolarización Desarrollo positivo de los jóvenes Educación de los compañeros	Abordaje de los conocimientos, actitudes y comportamientos de riesgo	Educación secundaria de calidad Educación integral sobre sexualidad Centros escolares seguros, con baños limpios y medios para la higiene menstrual Servicios sanitarios escolares, con preservativos y anticonceptivos modernos	Disposición de preservativos y anticonceptivos modernos asequibles, incluyendo anticonceptivos reversibles de acción prolongada Diagnóstico y tratamiento precoces de la infección por VIH Cirugía masculina Cuidados en el parto, prenatales o y posnatales Transición a la asistencia de la infección por VIH en adultos
Desnutrición	Enriquecimiento de los alimentos (p. ej., con hierro, folato)		Suplementos de micronutrientes (en particular en el embarazo) Suplementos de proteínas-energéticos Desparasitación Programa de transferencia de efectivo Educación sobre nutrición		Suplementos de micronutrientes Comidas escolares saludable	Cribado y suplementos de micronutrientes
Enfermedades infecciosas			Desparasitación Distribución de mosquiteras	Vacunación contra el VPH Desparasitación	Identificación y tratamiento precoces Vacunas a adolescentes (VPH, actualización de las vacunas infantiles) Desparasitación Distribución de mosquiteras Quimioprevención de la malaria estacional	
Violencia	Control de las armas de fuego Legalización de la homosexualidad Reformas en la justicia relativa a los jóvenes para fomentar las segundas oportunidades y evitar la custodia legal 16 años como edad mínima de responsabilidad penal	Fomento del conocimiento sobre los efectos de la violencia y los servicios disponibles	Promoción de las capacidades de los progenitores y de la comunicación de estos con los hijos Desarrollo positivo de los jóvenes Fomento de la igualdad de género Empoderamiento económico Formación grupal sobre concienciación, conocimientos y capacidades		Intervenciones de componentes múltiples que aborden el comportamiento violento y el consumo de drogas	Atención traumatológica
Lesión no intencionada	Permisos de conducción graduales para conductores novedosos Uso obligatorio de casco Control de lesiones por accidentes de tráfico de componentes múltiples	Fomento del conocimiento de los riesgos	Refuerzo de los cuerpos policiales encargados del control de los accidentes de tráfico		Atención traumatológica, incluyendo los miembros de los servicios de intervención urgente (p. ej., personal de ambulancias)	

Tabla 132.4 Grupos de acciones recomendados* para los problemas y riesgos de los adolescentes y los adultos jóvenes (cont.)

PROBLEMA/ ÁREA DE RIESGO	ESTRUCTURALES	MARKETING SOCIAL	INTERVENCIONES COMUNITARIAS Y FAMILIARES	SALUD ASOCIADA A MÓVILES Y DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS	CENTROS ESCOLARES	SERVICIOS SANITARIOS
Alcohol y drogas ilegales	Control de la venta de alcohol a menores Impuestos a las bebidas alcohólicas Legislación sobre conducción bajo los efectos del alcohol Intervenciones en establecimientos con licencia para la venta de bebidas alcohólicas Evitación de procedimientos penales contra los jóvenes Bebida en envases graduados	Publicidad de las medidas de control Campañas de concienciación pública	Fomento de la comunicación entre padres e hijos y de las capacidades educativas de los padres Acceso a intercambio de jeringuillas Tutorías	Abordaje de los conocimientos, actitudes y comportamientos de riesgo	Directrices contra el consumo de bebidas alcohólicas	Valoración de riesgos y entrevistas motivacionales
Tabaco	Control del consumo de tabaco, incluyendo impuestos, políticas de precios y control de la publicidad Limitación del acceso a los jóvenes Legislación sobre lugares libres de humo	Campañas antitabaco	Intervenciones para promover las capacidades de los padres y la comunicación con sus hijos	Mensajes de texto que animen a dejar de fumar	Políticas antitabaco Abordajes de componentes múltiples	Evaluaciones sistemáticas y entrevistas motivacionales para promover el abandono del consumo
Trastornos mentales y suicidio	Restricción del acceso a los medios	Promoción de la información sobre salud mental de los adolescentes	Programas de prevención	Intervenciones de salud mental en medios electrónicos	Intervenciones educativas Programas de prevención Servicios escolares de salud mental	Formación de profesionales en el reconocimiento y el tratamiento de la depresión Valoración sistemática de la salud mental, incluyendo el riesgo de autolesión y suicidio
Trastornos físicos crónicos			Iniciativas de apoyo de los compañeros		Servicios de salud escolares	Fomento del autotratamiento Fomento de la transición a la asistencia sanitaria de los adultos
Sobrepeso y obesidad	Aumento de los impuestos a los alimentos con alto contenido en azúcar, sal y grasas Especificaciones nutricionales en los envases de los productos Restricción de la publicidad de productos de comida rápida	Fomento de la actividad física	Fomento del mantenimiento de la actividad física en la vida diaria	Intervenciones de retroalimentación interactivas o personalizadas	Intervenciones con múltiples componentes, que impliquen información sobre las dietas saludables y sobre las opciones de educación física	Abordaje de las enfermedades concomitantes de la obesidad

Las acciones en **negrita** cuentan con una base de evidencias demostrada, mientras que las consignadas en *cursiva* son prometedoras, pero aún no cuentan con dicha base en adolescentes y adultos jóvenes.

ITS, infección de transmisión sexual; VIH, virus de la inmunodeficiencia; VPH, virus del papiloma humano.

De Patton GC, Sawyer SM, Santelli JS, et al: Our future: a Lancet commission on adolescent health and wellbeing, *Lancet* 387:2458, 2016.

potencialmente negativos del mismo modo, al tiempo que se promueve el desarrollo de redes de compañeros positivas. El **modelo de paternidad autoritario**, en el cual se establecen unos límites claros y adecuadamente negociados en el contexto de una relación padre-hijo basada en el afecto y respeto mutuo, se asocia estrechamente con un desarrollo psicosocial positivo. La conexión con los padres y una estrecha supervisión o monitorización de las actividades del joven y de su grupo de compañeros pueden proteger frente a un inicio precoz de la actividad sexual y de la participación en otras conductas de riesgo, y pueden fomentar un desarrollo positivo del joven. Los progenitores también deberían adoptar un papel activo en la transición de su hijo adolescente a la edad adulta para asegurarse de que recibe los servicios sanitarios preventivos adecuados.

Tanto los progenitores como los profesionales sanitarios pueden trabajar con los adolescentes para fomentar una adopción acertada de decisiones. Además de ofrecer a los adolescentes una información precisa y completa sobre la salud, hay que tener en cuenta la capacidad del adolescente para utilizar dicha información en distintas situaciones. Puede que los adolescentes necesiten tomar decisiones importantes en situaciones con una elevada carga, en las que no sean capaces de gestionar sus emociones de forma eficaz ni de utilizar sus funciones cognitivas superiores para meditar sobre las consecuencias de su decisión. Por ejemplo, una pareja que se halla en una situación sexual de alta excitación emocional, tal vez tome la decisión de mantener relaciones sexuales sin protección. Si se anticipa esta situación con anterioridad, en condiciones de una menor excitación emocional, y se

planifica cómo tratar la situación, es posible que tomen una decisión distinta (p. ej., cenirse a la decisión previa de no mantener nunca relaciones sexuales sin protección) llegado el momento. Los progenitores y los profesionales sanitarios se encuentran en una posición privilegiada para animar y fomentar esta anticipación y planificación en condiciones de «cognición fría».

Es posible que los profesionales sanitarios tengan que ayudar a los padres a distinguir el desarrollo normal del adolescente y las conductas arriesgadas de los posibles signos de un trastorno mental o de un problema de conducta más grave. Son normales los esfuerzos por lograr la **autonomía**, como evitar las actividades en familia, la demanda de privacidad y la tendencia a discutir por todo; un **retrainamiento** o un **antagonismo** extremos pueden indicar una disfunción, revelando un eventual problema de salud mental o de consumo de drogas. La desorientación y la disforia al comenzar la enseñanza secundaria son corrientes, pero un fallo de adaptación tras varios meses puede implicar problemas más serios. Aunque es normal cierto grado de riesgo en las conductas, un aumento progresivo de las conductas arriesgadas puede acarrear problemas. En general, cuando el comportamiento del adolescente provoca una disfunción significativa en el ámbito del hogar, de la escuela o de las relaciones con los compañeros, debe ser tratado por parte de los progenitores y del profesional sanitario, y se considerará la derivación a un especialista en salud mental. En la mayoría de los casos se puede tranquilizar a los padres comunicándoles que, aunque la adolescencia plantea unos retos específicos, su hijo, al igual que los demás adolescentes, la superará para convertirse en un adulto feliz y con éxito.

A nivel tanto nacional como internacional, los adolescentes deben afrontar riesgos en los ámbitos medioambiental, sanitario, conductual y social. La **tabla 132.4** ofrece una serie de sugerencias destinadas a abordar estas cuestiones.

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

hombre o niña/mujer, mientras que la expresión de género se refiere a las características masculinas y/o femeninas que se exhiben en un determinado rol de género. Tanto los niños/hombres, como las niñas/mujeres y las personas transgénero o de género no binario pueden ser masculinas y/o femeninas en grados variables. La identidad y la expresión de género no son necesariamente congruentes. Un niño o adolescente puede ser de **género no conforme** (también llamado disconforme o inconforme), es decir, un niño predominantemente femenino o una niña predominantemente masculina.

Orientación y comportamiento sexual

La **orientación sexual** comprende las atracciones, conductas, fantasías y vinculaciones emocionales que a una persona le inspiran los hombres, las mujeres o ambos. Por su parte, el **comportamiento sexual** hace referencia a cualquier actividad sensual destinada a proporcionar placer sexual a uno mismo o a otra persona.

Transgénero

Las personas **transgénero** conforman un diversificado grupo de individuos cuya identidad de género difiere del sexo asignado al nacer. Entre ellas se cuentan los **transexuales** (a los que se asigna de manera específica el término transgénero, o trans, y que suelen vivir con el otro rol de género y requerir intervenciones hormonales y/o quirúrgicas para modificar sus caracteres sexuales primarios o secundarios), los **travestidos** (que visten ropa y adoptan comportamientos asociados al otro sexo, por motivos de gratificación emocional o sexual y que pueden pasar parte del tiempo con el otro rol de género); **drag queens** y **kings** (transformistas que adoptan roles de personajes femeninos y masculinos), y personas que se identifican como **genderqueer** (de género diferente), de **género no binario** (ni masculino ni femenino, ambos o con rasgos de ambos) **género fluido** (de género no fijo, sino cambiante). Los individuos transgénero pueden sentirse atraídos por los hombres, las mujeres u otras personas transgénero.

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE LA IDENTIDAD SEXUAL

Durante el desarrollo sexual prenatal, un gen localizado en el cromosoma Y (*XRY*) induce el desarrollo de testículos. Las hormonas producidas por ellos orientan la diferenciación sexual en la dirección masculina, dando lugar a desarrollo de genitales internos y externos masculinos. En ausencia de este gen con dotación cromosómica XX, se desarrollan ovarios, y la diferenciación sexual evoluciona en la dirección femenina, formándose genitales internos y externos femeninos. Estas hormonas también desempeñan una función en la diferenciación sexual del cerebro. En los trastornos del desarrollo sexual, el sexo cromosómico y el sexo hormonal prenatal varían con respecto a su patrón de desarrollo típico y pueden dar lugar a genitales ambiguos en el nacimiento.

La identidad de género se desarrolla en la etapa inicial de la vida, y suele quedar fijada hacia los 2-3 años de edad. Los niños aprenden primero a identificar su propio sexo y el de los demás (**etiquetado de género**), después aprenden que el género es la mayoría de las veces estable en el tiempo (**constancia o estabilidad de género**) y, por último, comprenden que el sexo suele ser permanente (**consistencia de género**). Aquello que determina la identidad de género continúa siendo en buena medida desconocido, aunque se piensa que se trata de una interacción entre factores biológicos, ambientales y socioculturales.

Determinadas evidencias muestran la repercusión de los factores biológicos y ambientales sobre la expresión de género, en tanto que el impacto sobre la identidad de género queda menos claro. La investigación en animales muestra la influencia de las hormonas prenatales en la diferenciación sexual del cerebro. En humanos, la exposición prenatal a concentraciones inusualmente elevadas de andrógenos en niñas con **hiperplasia suprarrenal congénita** se asocia a una expresión de género más masculina, a identidad transgénero y a orientación sexual hacia el mismo sexo, aunque no se considera la causa de toda la variación encontrada (v. cap. 594). La investigación de los factores ambientales se ha centrado en la influencia de la socialización tipificada por sexos. Los estereotipos basados en el género se desarrollan en una etapa temprana de la vida. Hasta una fase más tardía, en la adolescencia, es característico que niños y niñas sean segregados socialmente por género, reforzando las características tipificadas en función del sexo, como la asignación de los estereotipos de juego «a lo bruto» o «de pelea» y de dominancia asertiva a los niños, y los de comunicación verbal y relaciones creativas a las niñas. Los padres, los demás adultos, los profesores, los compañeros y los medios de comunicación sirven como modelos y agentes de socialización de género, que tratan a niños y niñas de modo diferente.

Para acceder a información sobre el desarrollo de la orientación sexual, véase el capítulo 134.

Capítulo 133

Género e identidad sexual

Walter O. Bockting

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Sexo e identidad sexual

El **sexo** es una noción con múltiples facetas, en el que se diferencian al menos 9 componentes: sexo cromosómico, sexo gonadal, sexo hormonal fetal (hormonas prenatales producidas por las gónadas), sexo morfológico interno (genitales internos), sexo morfológico externo (genitales externos), sexo hipotalámico (sexo del cerebro), sexo de asignación y crianza, sexo hormonal puberal e identidad y rol de género. La **identidad sexual** es una identificación autopercebida conformada a partir de cualquiera de los aspectos de la sexualidad, o de todos ellos, y consta al menos de cuatro componentes: sexo asignado al nacer, identidad de género, expresión de género y orientación sexual.

Sexo asignado al nacer

A un recién nacido se le asigna un sexo antes del nacimiento (generalmente por ecografía) o al nacer, tomando como referencia sus genitales externos (sexo natal). En caso de existencia de un *trastorno del desarrollo sexual (intersexo)*, estos genitales pueden aparecer ambiguos, valorándose los componentes adicionales del sexo (p. ej., sexo cromosómico, gonadal u hormonal). Consultando a especialistas, los padres asignan al niño o niña el sexo que consideran que es más probable que sea acorde con su identidad de género, que no puede valorarse hasta una etapa más tardía de la vida (v. cap. 606).

Términos relacionados con el género

El concepto de **identidad de género** se refiere a la percepción básica de una persona de ser un niño/hombre, una niña/mujer o de pertenecer a otro género (p. ej., transgénero, género no binario (*genderqueer*) o género fluido). El **rol de género** define el papel de una persona en la sociedad, habitualmente, el rol masculino o el femenino. La identidad de género debe diferenciarse de la **expresión de género**, que alude a las características de la personalidad, el aspecto y el comportamiento que, en una determinada cultura y una determinada época, se consideran masculinas o femeninas. El rol de género corresponde a la presentación de una persona como niño/

DISCONFORMIDAD CON LA EXPRESIÓN DE GÉNERO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Prevalencia

La disconformidad con la expresión de género debe diferenciarse de la identidad transgénero. La primera opera a nivel de la personalidad, el aspecto y el comportamiento (masculinidad, feminidad), mientras que la segunda se relaciona con la identidad nuclear de género autopercibida. La disconformidad con la expresión de género es más habitual en niñas (7%) que en niños (5%), si bien los problemas relativos a la identidad y la expresión de género son referidos con más frecuencia por los niños. Ello se debe, probablemente, a que los padres, profesores y compañeros son menos tolerantes ante la disconformidad de género en niños que en niñas.

La no conformidad con la expresión de género, como componente de la exploración de la identidad y el rol de género de la persona, es parte del desarrollo sexual normal. La disconformidad de género en la infancia puede persistir o no en la adolescencia. La disconformidad de género pronunciada en la adolescencia a menudo persiste en la edad adulta. Solo una parte minoritaria de los disconformes con su género evolucionan a una identidad transgénero en la edad adulta. En su mayoría, desarrollan una identidad gay o lesbiana y, en ciertos casos, una identidad heterosexual.

Etiología del comportamiento disconforme con el género

Las hormonas prenatales están implicadas en el desarrollo de la disconformidad con la expresión de género, pero no puede asignárseles la responsabilidad completa del conjunto de la variación. También es probable que exista un componente hereditario del comportamiento disconforme con el género, aunque los estudios en gemelos indican que tampoco los factores genéticos son la causa exclusiva del total de la variación. La hipótesis de que los factores de origen familiar desempeñan un papel en el desarrollo de la disconformidad de género carece de soporte empírico. La psicopatología materna y la ausencia emocional del padre son los únicos posibles factores asociados a la disconformidad de género, aunque no está claro si dichos factores son causas o efectos.

Estigma, manejo del estigma y apoyo

Los niños con género no conforme están expuestos a **ostracismo** y **acoso (bullying)** (v. cap. 14.1) ejercido por sus compañeros, que pueden reper-

cutir negativamente en su ajuste psicosocial, dando lugar a aislamiento social, soledad, baja autoestima, depresión, tendencias suicidas y problemas conductuales. Para ayudar a los niños y a sus familiares, pueden ofrecerse diversas estrategias específicas de manejo del estigma, así como intervenciones destinadas a modificar el entorno. El **manejo del estigma**, o de la **estigmatización**, requiere en ocasiones consulta con un profesional sanitario, para proporcionar apoyo y formación, normalización del comportamiento disconforme con el género y motivación del niño, y de su familia, para que consolide sus potencialidades e intereses, con objeto de reforzar su autoestima. Este manejo también implica a veces toma de decisiones sobre ciertas preferencias (p. ej., en el caso de un niño al que le gusta vestir ropa femenina), a fin de limitarlas a los momentos y entornos en los que sean más aceptables. *La mayoría de los profesionales sanitarios coinciden en señalar que un exceso de atención a la limitación del comportamiento asociado a la disconformidad de género hace aumentar el sentimiento de vergüenza y socava la autoestima del niño.*

El profesional sanitario y la familia también pueden ayudar a que el niño o adolescente se relacione con otras personas con intereses similares a los suyos (vinculados o no a los intereses de género), con objeto de fomentar el apoyo positivo entre iguales. Son, asimismo, importantes las intervenciones en los ámbitos escolar y social, para incrementar la concienciación y promover las actitudes positivas y de aceptación, para posicionarse en contra del acoso y el abuso y para poner en práctica políticas e iniciativas contrarias a ellos. *Los grupos de alianza de gais, lesbianas, bisexuales y personas transgénero son útiles para proporcionar un entorno seguro a los jóvenes con disconformidad de género, así como para reconocerlos como parte de una diversidad que debe ser respetada e integrada en el entorno escolar.* Los enfoques de los distintos niveles del sistema sanitario en este contexto se resumen en la **tabla 133.1**.

IDENTIDADES TRANSGÉNERO Y NO CONFORMES CON SU GÉNERO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Prevalencia

Alrededor del 1% de los padres de niños de entre 4 y 11 años de edad refieren que su hijo desearía pertenecer al otro sexo, aumentando al 3,5% el porcentaje en el caso de las niñas del mismo intervalo de edades. Solo una parte minoritaria de los problemas de identidad de género en la infancia persisten en la adolescencia (un 20% según un estudio realizado en varones).

Tabla 133.1 Principios a nivel de sistemas inherentes a los servicios orientados a jóvenes lesbianas, gais, bisexuales, transgénero o que cuestionan su identidad (LGBTQ, por sus siglas en inglés)

PRINCIPIO	DEFINICIÓN	EJEMPLOS
Disponibilidad	Presencia de personal sanitario con conocimientos, competencia y experiencia en el trabajo con jóvenes y con personas que tienen o que pueden desarrollar identidades, sentimientos o comportamientos asociados al colectivo LGBTQ	Profesionales de diversas disciplinas (p. ej., médicos, personal sanitario no médico) que prestan una asistencia sensible a las necesidades de los jóvenes LGBTQ El nivel de la calidad de la asistencia es alto, y los jóvenes LGBTQ (y, cuando proceda, los responsables de su cuidado) reciben los programas de cribado recomendados y el oportuno asesoramiento preventivo.
Accesibilidad	Facilidad relativa con la que los jóvenes LGBTQ pueden recibir asistencia de los profesionales disponibles	Los servicios clínicos se localizan cerca de donde los jóvenes LGBTQ viven, estudian, trabajan o, en cualquier caso, pasan períodos prolongados La prestación de los servicios clínicos se obtiene con facilidad, con horarios ampliados por las noches y los fines de semana, con reservas para consultas, con atención a visitas no programadas y con reservas para citas programadas La tecnología (p. ej., consultas online o por correo electrónico, servicios de telemedicina) se emplea de manera creciente para facilitar el acceso a los jóvenes
Aceptabilidad	Alcance dentro del cual los servicios clínicos son culturalmente competentes y apropiados, desde el punto de vista del desarrollo para los jóvenes LGBTQ, y dentro del cual la confidencialidad está asegurada y protegida	El centro presenta unas directrices específicas de afirmación de sus servicios inclusivos para la comunidad LGBTQ, y en el entorno clínico se ofrecen indicadores, carteles y otras muestras externas de la orientación dirigida a este colectivo Los folletos y demás material escrito están adecuados a las necesidades de los jóvenes LGBTQ La confidencialidad está garantizada y es protegida en todos los encuentros con los pacientes, y el personal sanitario dedica un tiempo, individualizado para cada paciente, a recabar la información sensible
Equidad	Grado en el cual la asistencia clínica está orientada a todos los jóvenes LGBTQ, con independencia de su raza, su etnia, su lengua, su capacidad económica y su situación de vivienda y seguro sanitario, entre otros factores	Una asistencia de alta calidad es proporcionada a todos los jóvenes, independientemente de que sean lesbianas, gais, bisexuales o transgénero Se presta una atención culturalmente competente a los jóvenes LGBTQ de color, y se dispone de servicios para pacientes que no sean nativos de habla inglesa Se prestan servicios gratuitos a jóvenes LGBTQ que carezcan de cobertura de seguro médico

Adaptada de Tylee A, Haller DM, Graham T, et al. Youth-friendly primary-care services: how are we doing and what more needs to be done? *Lancet* 369(9572):1565-1573, 2007; y Department of Maternal Newborn Child and Adolescent Health. Making health services adolescent friendly—developing national quality standards for adolescent friendly health services, Geneva, 2012, World Health Organization.

La persistencia de los problemas de identidad de género de la adolescencia en la edad adulta es mayor. En la edad adulta, la mayoría se identifica como transgénero y puede requerir **intervenciones médicas de afirmación del género** (p. ej., terapia hormonal, cirugía). Se estima que la prevalencia de los adultos transgénero en EE.UU. es del orden de 1:200.

Etiología de las identidades transgénero o no conformes con su género

La etiología de las identidades transgénero o no conformes con su género continúa sin conocerse. Se especula con la posibilidad de que en ella se vean implicados factores ambientales y biológicos. Los niños disconformes con su género parecen presentar más problemas que otros niños en lo que respecta a los conceptos cognitivos básicos referidos a su género. Algunos experimentan distanciamiento emocional en relación con el parentesco. El hecho de que estos factores sean causas o efectos tampoco está claro.

Las hormonas prenatales y perinatales pueden influir en la diferenciación sexual del cerebro. Algunas niñas con hiperplasia suprarrenal congénita desarrollan una identidad de género masculina, pero la mayoría no lo hacen. En mujeres transgénero, el tamaño de la parte central sexualmente dimórfica del núcleo del lecho de la estría terminal, en el hipotálamo, es menor que el de los hombres, pero es del mismo rango que el de las mujeres no transgénero, mientras que en los hombres transgénero sucede lo contrario. En animales, esta estructura es regulada por hormonas. Sin embargo, en humanos, no hay evidencias de que exista una relación directa entre las hormonas prenatales y perinatales y la naturaleza sexualmente dimórfica de este núcleo. Por otro lado, se han constatado diferencias entre hombres y mujeres y controles no transgénero en la microestructura de la sustancia blanca del cerebro.

Presentación clínica

Los niños y adolescentes con una identidad de género no conforme pueden experimentar dos fuentes de estrés: el estrés interno, inherente a la falta de congruencia entre el sexo asignado al nacer y la identidad de género (disforia de género), y el estrés asociado al estigma social. La primera de estas fuentes de estrés se manifiesta en el malestar que generan el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios y el rol de género asignado al nacer. La

segunda fuente de estrés se relaciona con el hecho de sentirse diferente y de «no encajar», y con el ostracismo por parte de los iguales y el aislamiento social, y genera sentimientos de vergüenza, baja autoestima, ansiedad o depresión.

Los niños con una identidad de género no conforme pueden identificarse desde una temprana edad como niñas, esperar crecer como tales o expresar el deseo de hacerlo. En ocasiones experimentan malestar por ser un niño y/o tener un cuerpo masculino, prefieren orinar en posición sentada, expresan un particular desagrado por sus genitales masculinos e incluso sienten deseo de amputárselos. En ocasiones visten ropas femeninas, como parte de un juego o en secreto. Igualmente, las niñas pueden identificarse como niños y esperar crecer como tales. En ocasiones experimentan malestar por el hecho de ser una niña y/o de tener un cuerpo femenino, fingir tener un pene o esperar que les crezca uno. A veces muestran rechazo por las ropas o los cortes de pelo de estilo femenino. En su primera infancia, tanto los niños como las niñas pueden expresar abiertamente esos sentimientos y deseos, aunque, no obstante, en virtud de la respuesta de su entorno social, es probable que después tiendan a ocultarlos y a expresarlos solo en el entorno más privado. Este sentimiento de angustia se acentúa a veces hacia el inicio de la pubertad. Muchos adolescentes y adultos transgénero califican los cambios propios de la pubertad como «traumáticos». También es posible que los niños y niñas se identifiquen como situados fuera del binarismo o dualismo de género (p. ej., como niñóniña, niñaníño, género no binario o género fluido), y describan su identidad como ni masculina ni femenina, masculina y femenina, intermedia, o alguna otra alternativa distinta a la del sexo asignado al nacer. La adopción de una **identidad no binaria** puede ser parte de la exploración de la identidad, o bien constituir una identificación de género que persiste en el tiempo.

Los niños con disconformidad de género y los adolescentes transgénero han de afrontar toda una serie de problemas conductuales generales. La mayor parte de los niños y niñas predominantemente interiorizan (ansiosos y deprimidos) sus dificultades conductuales, en vez de exteriorizarlas. Los niños son más propensos a la ansiedad, experimentan más emociones negativas y una mayor respuesta al estrés y se consideran con niveles más bajos de autoestima, competencia social y bienestar psicológico. En los estudios clínicos, los niños con disconformidad de género experimentan, asimismo, más dificultades que los controles en lo que respecta a las relaciones con sus

Tabla 133.2 Resumen de los criterios diagnósticos del DSM-5 para la disforia de género

DISFORIA DE GÉNERO EN NIÑOS (302.6) (F64.2)

- A. Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y el que se le asigna, de una duración mínima de seis meses, manifestada por un mínimo de seis de las características siguientes (una de las cuales debe ser el criterio A1):
1. Un poderoso deseo de ser del otro sexo o una insistencia de que él o ella es del sexo opuesto (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna)
 2. En los chicos (sexo asignado), una fuerte preferencia por el travestismo o por simular el atuendo femenino; en las chicas (sexo asignado), una fuerte preferencia por vestir solamente ropas típicamente masculinas y una fuerte resistencia a vestir ropas típicamente femeninas
 3. Preferencias marcadas y persistentes por el papel del otro sexo o fantasías referentes a pertenecer al otro sexo
 4. Una marcada preferencia por los juguetes, juegos o actividades habitualmente utilizados o practicados por el sexo opuesto
 5. Una marcada preferencia por compañeros de juego del sexo opuesto
 6. En los chicos (sexo asignado), un fuerte rechazo a los juguetes, juegos y actividades típicamente masculinos, así como una marcada evitación de los juegos bruscos; en las chicas (sexo asignado), un fuerte rechazo a los juguetes, juegos y actividades típicamente femeninas
 7. Un marcado disgusto con la propia anatomía sexual
 8. Un fuerte deseo por poseer los caracteres sexuales, tanto primarios como secundarios, correspondientes al sexo que se siente
- B. El problema va asociado a un malestar clínicamente significativo o a un deterioro en lo social, escolar u otras áreas importantes del funcionamiento

ESPECIFICAR SI CON UN TRASTORNO DE DESARROLLO SEXUAL (P. EJ., HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA O SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD ANDROGÉNICA)

DISFORIA DE GÉNERO EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

- A. Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y el que se le asigna, de una duración mínima de seis meses, manifestada por un mínimo de dos de las características siguientes:

1. Una marcada incongruencia entre el sexo que uno siente o expresa y sus caracteres sexuales primarios o secundarios (o en adolescentes jóvenes, los caracteres sexuales secundarios previstos)

2. Un fuerte deseo por desprenderse de los caracteres sexuales propios primarios o secundarios, a causa de una marcada incongruencia con el sexo que se siente o se expresa (o en adolescentes jóvenes, un deseo de impedir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios previstos)
 3. Un fuerte deseo por poseer los caracteres sexuales, tanto primarios como secundarios, correspondientes al sexo opuesto
 4. Un fuerte deseo de ser del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna)
 5. Un fuerte deseo de ser tratado como del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna)
 6. Una fuerte convicción de que uno tiene los sentimientos y reacciones típicos del otro sexo (o de un sexo alternativo distinto del que se le asigna)
- B. El problema va asociado a un malestar clínicamente significativo o a un deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

ESPECIFICAR SI CON UN TRASTORNO DE DESARROLLO SEXUAL (P. EJ., HIPERPLASIA ADRENAL CONGÉNITA O SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD ANDROGÉNICA)

ESPECIFICAR SI POSTRANSICIÓN: El individuo ha hecho la transición a una vida de tiempo completo con el sexo deseado (con o sin legalización del cambio de sexo) y se ha sometido (o se está preparando para someterse) por lo menos a una intervención o tratamiento médico de cambio de sexo, por ejemplo, un tratamiento continuo con hormonas del sexo opuesto o a una intervención quirúrgica de cambio de sexo para confirmar el sexo deseado (p. ej., penectomía, vaginoplastia en un individuo nacido hombre; mastectomía o faloplastia en una paciente nacida mujer)

iguales. Tanto la feminidad en niños como la masculinidad en niñas están socialmente estigmatizadas, aunque el grado de estigmatización parece ser mayor en el primer caso. Las burlas son mayores en los niños que en las niñas y, en ellos, el nivel de esas burlas aumenta con la edad. Las *relaciones difíciles con los iguales* constituyen el principal factor predictivo de posibles problemas conductuales, tanto en niños como en niñas.

Los adolescentes transgénero han de afrontar numerosos problemas de ajuste, como consecuencia del estigma social y de la falta de acceso a asistencia sanitaria de afirmación de género. Los jóvenes transgénero, en especial los pertenecientes a minorías étnicas/raciales, son más vulnerables a malos tratos verbales o físicos, dificultades académicas, fracaso escolar, uso ilícito de hormonas y silicona, dificultad para encontrar empleo, indigencia, trabajo sexual, sexo forzado, encarcelamiento, infección por VIH/infecciones de transmisión sexual (ITS) y suicidio. El apoyo de los padres puede atenuar las tensiones psicológicas, si bien hay muchos padres que reaccionan de manera negativa a la disconformidad de género de sus hijos. En general, las madres tienden a prestar más apoyo que los padres en este contexto.

Diagnóstico de la disforia de género: criterios y críticas

Disforia de género (o incongruencia de género) está clasificada como trastorno mental en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM, por sus siglas inglesas), y así se considera también en la *Clasificación internacional de enfermedades* (CIE), lo que, sobre todo en el caso de los niños, suscita notables controversias ([tabla 133.2](#)). Quienes se muestran críticos con esa postura han argumentado que la aflicción que los niños padecen es consecuencia sobre todo del estigma social, más que de la condición intrínseca de la disconformidad de género, por lo que no debería considerarse un trastorno mental. Los críticos han expresado, asimismo, su preocupación ante la eventualidad de que los a niños que presentan una variación normal del rol de género se les asigne la etiqueta del trastorno mental, perpetuando el estigma social. En cualquier caso, existe cierta tendencia entre los profesionales clínicos a infradiagnosticar, más que a sobrediagnosticar, a los niños cuya disconformidad de género va más allá del comportamiento y que refieren disforia de género. Estos niños pueden beneficiarse del diagnóstico concreto, para recibir el pertinente tratamiento en forma de apoyo, educación asesoramiento, y, en los casos en los que la afectación clínica sea significativa, cambios en el rol de género, **supresión (o bloqueo) de la pubertad y/o terapia hormonal feminizante o masculinizante en la adolescencia**.

Desarrollo de la identidad transgénero

Un modelo en etapas de la «salida del armario» es útil para comprender la experiencia y los potenciales desafíos que un o una joven transgénero puede afrontar. En la etapa **previa a la salida del armario**, el niño o adolescente es consciente de que su identidad de género es diferente de la de la mayoría de los demás niños y niñas. Aparte de tener una identidad de género que varía en relación con el sexo asignado al nacer, algunos de estos niños presentan disconformidad en cuanto a la expresión de género, mientras que otros no lo hacen. Los que presentan esta disconformidad en la expresión de género no pueden ocultar su identidad transgénero, son percibidos como lo que son y están expuestos a burlas, ridiculización, maltrato y rechazo. Se ven obligados a afrontar estas circunstancias desde una edad temprana y, en general, evolucionan rápidamente a la siguiente fase, la de la **salida del armario**. Los niños que no son visiblemente disconformes en cuanto a su expresión de género eluden a veces el estigma y el rechazo, ocultando sus sentimientos transgénero. Con frecuencia experimentan una diferenciación de su identidad de género, valorada en privado y expresada en la fantasía, y un falso yo, proyectado hacia el exterior para «encajarse» y cumplir las expectativas de género. Estos niños y adolescentes a menudo pasan a la fase de salida del armario más adelante, en la adolescencia, o ya en la edad adulta.

Salir del armario implica reconocer la propia identidad transgénero y revelársela a uno mismo y a los demás (padres, otros cuidadores, profesionales sanitarios de confianza, compañeros). Una actitud abierta y de aceptación resulta esencial. El rechazo puede perpetuar el estigma y sus consecuencias emocionales negativas. Mediante el acceso a los recursos que ofrecen las comunidades transgénero, incluidos grupos de autoayuda (*online* o por otros medios), los jóvenes transgénero pasan a la fase de **exploración**. Este es un período en el que se aprende todo lo posible sobre la condición de transgénero, se conoce a otras personas en situación similar y se experimenta con las diversas opciones de expresión de género. Los cambios en el rol de género han de considerarse detenidamente, al igual que las intervenciones médicas destinadas a retrasar la pubertad y/o a feminizar o masculinizar el cuerpo, con objeto de atenuar la disforia. La resolución satisfactoria de esta fase da paso a un sentimiento de orgullo por ser transgénero y de bienestar con el propio rol y la propia expresión de género.

Una vez aliviada la disforia de género, los jóvenes están en disposición de pasar a ocuparse de otros componentes del desarrollo humano, que incluyen

las citas y las relaciones, en la fase de **intimidad**. Debido a la estigmatización y el rechazo sociales, los jóvenes transgénero han de combatir con frecuencia la percepción de ser detestable para los demás. El desarrollo sexual se ve afectado a menudo por la disforia de género y genital. Una vez alcanzado el bienestar con las propias identidad y expresión de género, las citas y la intimidad sexual tienen mayores posibilidades de resultar satisfactorias. Por último, en la fase de **integración**, la condición de transgénero no es ya el significante más importante de la identidad, sino una más de las diversas partes importantes de la identidad global.

Intervenciones y tratamiento

Los profesionales sanitarios pueden ayudar a los niños con disconformidad de género, a los adolescentes transgénero y a sus familiares, prestándoles orientación sobre el acceso a los pertinentes recursos y ayudándoles a tomar decisiones debidamente informadas, sobre los cambios en el rol de género y sobre las intervenciones médicas disponibles para reducir la disforia de género intensa y persistente. Con objeto de aliviar el malestar inducido socialmente, las intervenciones se centran en el manejo y la reducción de la estigmatización. Puede ser beneficioso para el interés del niño el establecimiento de unos límites razonables para la expresión de género que contribuye a la burla y la ridiculización por parte de los demás. El principal objetivo de estas intervenciones no es modificar el comportamiento que manifiesta la disconformidad de género del niño, sino ayudar a las familias, a los centros escolares y a la comunidad, en un contexto más amplio, a crear un entorno de apoyo, en el que el niño se desarrolle y pueda explorar en condiciones seguras su identidad y su expresión de género. Las decisiones sobre el cambio de los roles de género, en particular en el entorno escolar, no deben tomarse a la ligera, y han de preverse y planificarse cuidadosamente, consultando a los padres, al niño o niña, a sus profesores, al orientador escolar y a otras partes implicadas en la asistencia a los adolescentes. Las intervenciones médicas pueden plantearse a partir del estadio 2 de Tanner. Este tratamiento se rige por las pautas de referencia establecidas por la **Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero** (WPATH, por sus siglas inglesas). Aunque aún existe cierta controversia sobre la idoneidad de la intervención médica precoz, estudios de seguimiento desarrollados en adolescentes tratados según estas pautas han demostrado su eficacia en el alivio de la disforia de género intensa y persistente.

La supresión (o bloqueo) puberal con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (generalmente iniciada al principio de la pubertad), que retrasa dicha pubertad, es útil antes de aplicar terapias hormonales de afirmación del género. Ciertos rasgos físicos de la pubertad (p. ej., facies masculina, desarrollo de la nuez), difíciles de revertir, son evitados por la supresión puberal, que también tiende a reducir la disforia de género. A continuación puede comenzarse la administración de hormonas de afirmación del género: testosterona para la masculinización y estrógenos, más un inhibidor de los andrógenos, para la feminización. La cirugía de afirmación del género (generalmente cirugía «superior»), para crear un tórax de aspecto masculino, suele retrasarse hasta la edad adulta.

Los pediatras que tratan a jóvenes transgénero en su consulta deben prestar atención a no hacer conjecturas sobre su género y su identidad sexual, sino que deben preguntarles cómo se describirían a sí mismos o a sí mismas. En este contexto se incluyen preguntas sobre si les gusta ser un chico o una chica, si se lo han planteado alguna vez, si desearían haber nacido con el otro sexo, si definirían su identidad de género como no binaria o de cualquier otro tipo o si tienen un apodo o un apelativo pronominal preferido (*él, ella, ellos/ellas*; si no hay seguridad, es conveniente evitar las formas pronominales). Asimismo, se les debe preguntar sobre cómo se sienten en lo que respecta a su cuerpo y sus caracteres sexuales en fase de maduración y en lo que cambiarían en ellos/ellas, si pudieran. Debe actuarse con especial precaución al realizar exploraciones físicas y genitales, dado que los jóvenes transgénero sienten a menudo cierta aversión por su anatomía. Cuando se consideren opciones anticonceptivas en jóvenes transgénero de mujer a hombre, deben explorarse las alternativas al uso de agentes feminizantes. *Para la realización de intervenciones médicas de afirmación del género, los y las jóvenes transgénero deben derivarse a especialistas en el tratamiento de la disforia de género* ([véase www.wpath.org](http://www.wpath.org)). Para el abordaje de otros problemas de salud, conviene asegurarse de que se deriva a los jóvenes a centros familiarizados con el trato con pacientes transgénero, o lesbianas, gais, bisexuales y transgénero, en especial en el caso de aquellos que ofrecen tratamientos segregados por géneros. En EE.UU. las organizaciones **Gender Spectrum** (www.genderspectrum.org), **Advocates for Youth** (www.advocatesforyouth.org) y **Parents, Families and Friends of Lesbians and Gays** (www.pflag.org) ofrecen excelentes recursos de apoyo para jóvenes transgénero y para sus familiares.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 134

Adolescentes gais, lesbianas y bisexuales

Stewart L. Adelson y Mark A. Schuster

El conocimiento del desarrollo sexual y emocional del niño o adolescente es una parte esencial en cualquier evaluación pediátrica integral. Ante jóvenes que son o que pudieran ser gais, lesbianas o bisexuales (GLB), la comprensión de este aspecto resulta particularmente importante. Como grupo, los jóvenes GLB tienen las mismas necesidades de salud y desarrollo que el resto de jóvenes, y su orientación sexual forma parte del espectro de la sexualidad humana. Sin embargo, se enfrentan a retos del desarrollo distintos y pueden tener necesidades adicionales de salud física y mental, relacionadas con su orientación y con la reacción de los demás frente a esta. A menudo, su orientación sexual es diferente de la esperada por la familia, por las personas de su misma edad y entorno y por la sociedad (aunque la situación está cambiando en muchos contextos), de modo que, con más frecuencia que la mayoría de los jóvenes, deben enfrentarse al rechazo de sus equivalentes, al acoso escolar (*bullying*) o a la falta de aceptación por parte de la familia. Aunque la mayoría de los adolescentes GLB crecen física y mentalmente sanos, están sujetos a un mayor riesgo de ciertos problemas de salud por estos factores estresantes y por la epidemiología de riesgo de aspectos sanitarios, como el VIH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS). Los pediatras son clave en el seguimiento de estas cuestiones, al servir de apoyo a un desarrollo saludable y al intervenir, cuando es necesario, para prevenir o tratar los problemas que los jóvenes GLB corren mayor riesgo de sufrir.

Por **orientación sexual** se entiende la atracción que siente un individuo por los demás en función del sexo o género. Engloba los deseos emocionales y eróticos, la excitación fisiológica, el comportamiento sexual, la identidad sexual y el rol social. A medida que se desarrolla la sexualidad, los jóvenes pueden orientarse por completo hacia un sexo o género en particular, o hacia más de uno, en grados distintos dentro de un espectro continuo. La **homosexualidad** implica orientación hacia personas del mismo sexo o género y la **bisexualidad** supone orientación hacia hombres y mujeres. El término **gay** es común para hombres y mujeres homosexuales, aunque se utiliza especialmente para el hombre, mientras que **lesbiana** se refiere a la mujer homosexual. Algunos jóvenes no encajan en estas categorías y emplean otros términos para definirse a sí mismos. Quienes no están seguros de su orientación muestran **curiosidad** o **cuestionamiento**. En los textos de investigación se utiliza, en ocasiones, la definición **hombres jóvenes que tienen sexo con hombres (HJSH)** en referencia a hombres jóvenes que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, independientemente de cómo se definan a sí mismos.

PREVALENCIA DE LA HOMOSEXUALIDAD Y BISEXUALIDAD EN LA JUVENTUD

Algunos estudiantes de enseñanza secundaria y de bachillerato se autoidentifican como gais, lesbianas o bisexuales. Entre los que no se identifican como GLB, hay jóvenes que refieren atracción por el mismo sexo, o fantasías o comportamiento en este sentido. Algunos no están seguros de su orientación sexual. La certeza sobre la orientación sexual tiende a aumentar durante la adolescencia con las experiencias sexuales, aunque una persona puede ser consciente de su orientación sin tener parejas sexuales. Las personas que tienen miedo a no ser aceptadas, pueden tratar de reprimir su orientación, o la niegan. En consecuencia, los diversos aspectos de la orientación sexual –atracción, comportamiento e identidad– pueden no mostrarse coherentes en un individuo y pueden cambiar durante el desarrollo. No todos los jóvenes con atracción o experiencias homosexuales se identifican como «gais», lo que responde en parte a la reticencia a tener o a revelar una identidad homosexual y subraya la diferencia entre atracción, comportamiento e identidad. En EE.UU., un informe de 2015 que ofrecía estimaciones nacionales del número de estudiantes de bachillerato con identidad GLB encontró que, en 25 estados y 19 grandes distritos escolares urbanos, un 2,7% decían que eran gais/lesbianas, un 6,4% referían ser bisexuales y un 4% decían no estar seguros de su orientación sexual.

DESARROLLO DE LA ORIENTACIÓN SEXUAL EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

El desarrollo de la orientación sexual parece comenzar en etapa prenatal y continuar durante la infancia y la adolescencia, hasta la edad adulta. Tanto el comportamiento de rol de género en la infancia como la orientación sexual

en la pubertad y la adolescencia se encuentran parcialmente influenciados por factores neuroendocrinos y genéticos prenatales. Los factores socioculturales y psicológicos también influyen en el desarrollo sexual. Una orientación sexual gay o lesbiana aparece a menudo precedida, en el desarrollo durante la infancia, de una **expresión de disconformidad de género** o una variación respecto de la media de la población en lo referente a expresión de **comportamientos relacionados con el género**, como actividades, intereses, forma de vestir y otros aspectos reconocidos como masculinos o femeninos, por ejemplo, las preferencias por compañeros de juego de un determinado género y por juguetes tradicionalmente relacionados con niños o con niñas. Si bien no todas las personas gais o lesbianas experimentan disconformidad de género en la infancia y no todos los niños con un comportamiento de rol de género no conforme crecen hasta ser gais o lesbianas, la disconformidad de género no es infrecuente (especialmente entre los hombres) y hace que muchas personas gais o lesbianas se sientan diferentes de sus equivalentes en la infancia, incluso antes de que aparezca la identidad o el deseo sexual. Dependiendo del entorno, los niños disconformes con su género pueden experimentar ostracismo, acoso escolar o falta de aceptación familiar. Estas reacciones a la disconformidad de género pueden conducir a posteriores problemas de autoestima relacionados con el género y a trastornos de salud mental a largo plazo.

Con menor frecuencia, la orientación sexual gay o lesbiana en la adolescencia aparece precedida por una **identidad de género variante** en la infancia, un fenómeno en el que la identidad de género de un individuo a cualquier edad difiere del sexo fenotípico y del sexo asignado al nacer (v. cap. 135).

ESTIGMA, RIESGO Y RESILIENCIA

La homosexualidad ha quedado documentada en todas las culturas y períodos históricos. Sin embargo, su significado y aceptación varían enormemente según el contexto social. Aunque, en la actualidad, las personas homosexuales son, en general, más visibles y mejor aceptadas que antes, los jóvenes se encuentran a menudo expuestos a actitudes antihomosexuales u homófobas. Para muchos jóvenes GLB, revelar su orientación sexual («salir del armario») a la familia, los compañeros, los profesionales sanitarios, etc. es un paso difícil. Ciertos grupos raciales/étnicos, religiosos y otros conjuntos poblacionales experimentan diferentes factores estresantes del desarrollo. Por ejemplo, los jóvenes negros con identidad gay refieren sentirse menos cómodos al dar a conocer su identidad sexual que sus equivalentes blancos con identidad gay.

A algunos jóvenes GLB les resulta difícil afrontar el **estigma**. Un estudio longitudinal que analizó el **acoso escolar** y la **victimización** entre los jóvenes que cursaban entre quinto y décimo grado en centros escolares (de 11 a 16 años) puso de manifiesto que la probabilidad de que las chicas y los chicos que cursaban décimo grado y que se identificaban como GLB comunicaran que habían sido objeto de acoso escolar y victimización a lo largo de los cursos era más alta que entre sus compañeros. Los jóvenes GLB pueden ser percibidos por los demás como diferentes antes de que ellos mismos tengan ninguna atracción o experiencia GLB o se identifiquen como GLB. Incluso cuando no son objeto de una clara amenaza, los jóvenes GLB han de enfrentarse con frecuencia a actitudes negativas que les obligan a esconderse, en un momento en el que la aceptación tiene una gran importancia para el desarrollo. La falta de aceptación familiar, la sensación de inseguridad debido al hostigamiento en la escuela y al *bullying* relacionados con la orientación sexual elevan, entre los adolescentes GLB, el riesgo de depresión, ansiedad, consumo de drogas, pensamientos e intentos suicidas y problemas sociales como absentismo y fracaso escolar, huidas y falta de hogar. Los problemas de salud mental, las conductas sexuales de riesgo o el consumo de drogas pueden aumentar la exposición al VIH y otras ITS. Además, en algunas comunidades, el estigma dificulta el acceso a la atención médica. Por consiguiente, junto con los factores que influyen en la exposición y la susceptibilidad a los peligros para la salud, el estigma contribuye al elevado riesgo de problemas de salud física y mental en los jóvenes GLB.

No obstante, la mayoría de los jóvenes GLB son resilientes (tienen capacidad de adaptación) y disfrutan de una buena salud física y mental, a pesar del estrés omnipresente. La buenas relaciones con la familia y el apoyo y la seguridad en el centro escolar son factores protectores importantes frente a la depresión, los pensamientos e intentos suicidas y el consumo de drogas. Las políticas y organizaciones contra el acoso a GLB, como las **alianzas de géneros y sexualidades** (a veces también llamadas alianzas homosexuales-heterosexuales) y los programas contra el acoso escolar se asocian a una mayor seguridad en la escuela para los jóvenes GLB. Por lo tanto, es importante reducir el estigma, apoyar la aceptación y promover la resiliencia en el afrontamiento.

SALUD

Depresión y suicidio

En comparación con sus equivalentes heterosexuales, los jóvenes GLB y aquellos que no están seguros de su orientación sexual arrojan una mayor

prevalencia de tendencias suicidas. El rechazo familiar, el acoso escolar y otras victimizaciones motivadas por la homofobia explican estadísticamente el aumento de la depresión y de los pensamientos e intentos suicidas en los adolescentes GLB. Los pensamientos o intentos de suicidio alcanzan su máximo nivel durante el periodo posterior al reconocimiento de la atracción por el mismo sexo o a una experiencia sexual con una persona del mismo sexo, pero antes de la autoaceptación como homosexual.

Infecciones de transmisión sexual

La epidemiología de las ITS, relacionada con prácticas sexuales concretas, así como la prevalencia de ciertas ITS en las comunidades GLB, aporta datos de utilidad para las estrategias recomendadas de asesoramiento, detección sistemática y tratamiento. Se ha puesto de manifiesto que el coito anal es la vía más eficaz de infección por hepatitis B (v. cap. 385), citomegalovirus (v. cap. 282) y VIH (v. cap. 302). Las formas de contacto sexual oroanal y digitoanal pueden transmitir patógenos entéricos, como el de la hepatitis A. El sexo oral sin protección también causa enfermedades orofaringeas en la pareja receptiva y a uretritis gonocócica y no gonocócica en la pareja insertiva. Ciertas ITS, en particular las enfermedades ulcerativas, como la sífilis y la infección por el virus del herpes simple, favorecen la propagación del VIH.

Entre los adolescentes y adultos jóvenes de EE. UU., los HJSH, y especialmente los HJSH negros, continúan enfrentándose a la mayor prevalencia de VIH/SIDA. Aunque posible, la transmisión sexual del VIH de mujer a mujer es ineficiente y las mujeres que mantienen relaciones sexuales solo con mujeres son menos propensas que otros jóvenes a contraer una ITS. Sin embargo, es posible que los chicos y las chicas que se identifican como gais o lesbianas participen en actividades sexuales con parejas del otro sexo, por lo que el asesoramiento y las pruebas de detección sistemática para todo tipo de ITS siguen siendo importantes.

Consumo de drogas

En comparación con sus equivalentes heterosexuales, los jóvenes GLB parecen consumir alcohol y otras sustancias en grado más alto, con un inicio más temprano del consumo, mayor número de borracheras y una evolución más rápida en el consumo de drogas. Este puede ser más alto en aquellos que no se identifican como GLB, pero que sienten atracción por el mismo sexo o tienen conductas sexuales con personas del mismo sexo.

Obesidad y trastornos alimentarios

En comparación con las heterosexuales, las chicas lesbianas y bisexuales son, en general, más propensas a la obesidad y al sobrepeso. En cambio, los hombres jóvenes gais y bisexuales son más propensos a tener problemas de imagen corporal y a restringir las comidas o a participar en estrategias compensatorias de pérdida de peso, en comparación con los chicos heterosexuales. Los atracones de comida también son más habituales a veces en jóvenes GLB.

Problemas psicosociales

El bajo rendimiento académico, el absentismo y el fracaso escolar se asocian con frecuencia a adolescentes GLB que son objeto de victimización homofóbica, hostigamiento, violencia y sensación de inseguridad en la escuela. Los estudios sugieren que los jóvenes que llegan a identificarse como GLB arrojan tasas más altas que otros jóvenes en cuanto a experiencias de malos tratos, huida del hogar familiar o expulsión de este. En EE.UU., los jóvenes GLB están sobrerepresentados en las poblaciones de personas sin hogar y huidas, lo cual les expone al consumo de drogas, a los abusos sexuales y a otros riesgos para la salud.

RECOMENDACIONES DE ASISTENCIA

Evaluación

El objetivo de la atención pediátrica a GLB es la salud física, el bienestar social y emocional y el desarrollo saludable. Los médicos deben proporcionar atención a todos los adolescentes (sin juzgarlos), incluidos aquellos que son GLB o que se cuestionan su identidad sexual (v. cap. 133, [tabla 133.1](#)). Los jóvenes deben recibir atención apropiada para su edad, con objeto de recopilar antecedentes y realizar el pertinente examen de salud, así como la orientación anticipatoria recomendada para los adolescentes en general. Salvo algunas excepciones que analizaremos más adelante, la exploración física y las pruebas de laboratorio de adolescentes GLB y dudosos son las mismas que para cualquier adolescente. Sin embargo, los profesionales sanitarios deben evaluar debidamente y detectar potenciales riesgos médicos y psicosociales especiales para la salud de los adolescentes GLB.

Es importante contar con un entorno de atención sanitaria que no juzgue al paciente, en el que reinen una comunicación abierta y una relación positiva con los jóvenes y las familias. En la sala de espera, el material impreso sobre

orientación sexual, grupos de apoyo y recursos de la comunidad constituyen un signo de ambiente abierto para hablar sobre sexualidad. Los formularios de registro que reconocen la posibilidad de que haya padres del mismo sexo son una señal de entorno seguro (p. ej., los formularios pueden incluir los apartados padre/tutor n° 1, padre/tutor n.º 2). Las preguntas sobre antecedentes sexuales deben evitar suposiciones heterosexuales (p. ej., «¿Sales con alguien?» en lugar de «¿Tienes novio/novia?»). Esto es importante a todas las edades. Por ejemplo, preguntarle a un niño de 6 años si tiene novia puede transmitir un mensaje de que no va a recibir apoyo si, más tarde, descubre que le gustaría tener novio. Explicar que existe confidencialidad e incorporar a cada visita del adolescente un tiempo en privado, sin padres, en la sala de consulta (v. cap. 137) facilita la posibilidad de hablar sobre su orientación sexual, del mismo modo que también facilitan esta labor el uso de formularios apropiados para la recopilación de antecedentes de salud, como las directrices del cuestionario sobre servicios de prevención para adolescentes de la American Medical Association.

Los médicos deben recordar que cualquier joven puede ser GLB, aunque no se identifique o perciba como tal, razón por la cual no deben presuponer una orientación determinada. Para prestar una atención de alta calidad, son fundamentales buenas aptitudes para transmitir sensibilidad, aceptación y respeto, habilidades de comunicación eficaz y una atención adecuada a la intimidad y la confidencialidad (incluidas las prácticas relacionadas con la facturación y la solicitud de antecedentes). Al mismo tiempo que mantienen la sintonía con las preferencias de los jóvenes, explícitas o implícitas, para hablar de orientación sexual, los profesionales sanitarios, pueden, si es necesario, tomar con tacto la iniciativa en relación con cualquier área que consideren de acuciante interés clínico.

Salud médica y sexual

Las ITS se abordan en el capítulo 146, pero se incluyen aquí algunas cuestiones específicas relativas a los jóvenes GLB. Se debe hablar con los adolescentes acerca del uso de preservativos de látex para la felación y de barreras bucales y preservativos de látex abiertos para el *anilingus* y el *cunnilingus*. Las recomendaciones incluyen también el uso de preservativos de látex para juguetes sexuales. Además, es importante subrayar que las personas que han estado consumiendo alcohol u otras drogas presentan una mayor probabilidad de participar en actividades sexuales de alto riesgo. Es importante no presuponer que un chico gay o una chica lesbiana que no se identifica como bisexual no hayan tenido nunca relaciones sexuales con alguien de distinto sexo o género. Por ejemplo, es posible que una chica se presente con un embarazo no deseado. Por consiguiente, el asesoramiento preventivo sobre embarazos no deseados es importante para todos los adolescentes. Del mismo modo, es posible que jóvenes que se identifican como heterosexuales y que no sienten atracción por personas de su mismo sexo o género hayan mantenido, aun así, relaciones sexuales con una persona de su mismo sexo o género.

Aunque se recomienda la vacuna contra la hepatitis A y B para todos los niños, resulta especialmente importante que los adolescentes varones no vacunados que mantienen relaciones sexuales con hombres, o que es probable que las mantengan, reciban dicha vacunación. La misma recomendación es aplicable a la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en el hombre. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. recomiendan que los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres se sometan una vez al año a pruebas de detección de VIH, hepatitis A, hepatitis B, sífilis, gonorrea uretral y clamidiosis (si practican sexo anal u oral como pareja insertiva), gonorrea oral (si practican sexo oral como pareja receptiva) y gonorrea rectal y clamidiosis (si practican sexo anal como pareja receptiva).

Salud mental

La concienciación en torno a los problemas sociales y de salud mental es importante cuando se presta asistencia a jóvenes GLB, al igual que para el resto de los jóvenes. Los médicos deben vigilar atentamente la posibilidad de depresión, suicidio, ansiedad y consumo de drogas, y conocer los recursos de salud mental disponibles en su comunidad. Los problemas psicosociales menores pueden abordarse remitiendo al joven a un grupo de apoyo para pacientes (p. ej., GLSEN, antes conocida como Gay, Lesbian and Straight Education Network) y para padres u otros allegados (p. ej., Parents, Families and Friends of Lesbians and Gays). En algunas comunidades, las agencias y organizaciones que prestan servicio a la comunidad GLB ayudan en el terreno de las necesidades sociales, educativas, vocacionales, de vivienda, etc.

Es posible que personas o familias que muestran actitudes negativas pregunten por tratamientos de salud mental para evitar o cambiar una orientación homosexual o bisexual. Sin embargo, la orientación GLB no es una enfermedad y las principales organizaciones de salud, como la American Academy of Pediatrics, la American Academy of Family Physicians, la Society for Adolescent Health and Medicine, la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry y la American Medical Association, han llegado a la

conclusión de que ese cambio no es posible ni está justificado. Es importante distinguir entre una orientación GLB, que no es una enfermedad mental, y problemas de salud mental (p. ej., depresión), en relación con los cuales los jóvenes GLB corren un riesgo elevado. A través de la comprensión de los valores de las familias, los médicos deben identificar la morbilidad y mortalidad asociadas al estigma e intentar promover la salud física y emocional. Puede estar indicada la terapia individual o familiar.

Los médicos deben, asimismo, vigilar la posible existencia de factores estresantes específicos, como el acoso escolar y otras victimizaciones homofóbicas, la falta de aceptación familiar y los malos tratos. La falta de afrontamiento del hostigamiento y del maltrato constituye una aprobación tácita.

La orientación anticipatoria, la derivación y el tratamiento por consumo de drogas han de tenerse en cuenta en el subgrupo de jóvenes GLB que consumen alcohol, drogas o tabaco, algunos de los cuales pueden estar recurriendo a estos consumos para controlar sentimientos dolorosos relacionados con conflictos sobre su sexualidad.

Los adolescentes con síntomas psiquiátricos graves, como pensamientos de suicidio, depresión y los inducidos por el consumo de drogas, deben ser derivados a especialistas en salud mental con competencia en el tratamiento de adolescentes GLB. Es esencial saber identificar y abordar urgencias psiquiátricas, tales como pensamientos y intentos de suicidio (v. cap. 40).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Término que se aplica a las personas que se cuestionan su identidad de género, o de cualquier otra forma en que puedan describir su identidad y expresión de género (v. cap. 133). En particular, en el caso de niños y adolescentes, es imperativo no etiquetar la identidad de género de una persona joven de manera prematura, sino que hay que concederles tiempo suficiente para explorar su identidad y expresión de género.

La **competencia clínica** en la atención a personas transgénero se refiere a la formación y la experiencia necesarias para la prestación de una atención de afirmación de género que permita el desarrollo de la identidad de género, alivie cualquier posible disforia de género y fomente la resiliencia (capacidad de adaptación) frente a la estigmatización. Lo ideal es que la atención corra a cargo de un equipo interdisciplinario, o de no ser así, se preste en colaboración con otros profesionales de la salud que intervienen en la atención del niño o adolescente. Ello puede incluir a profesionales de la atención primaria, endocrinólogos pediatras y profesionales de salud mental. Los estándares de atención de la WPATH recomiendan que los profesionales tengan capacidad y preparación para el trabajo con niños y adolescentes, sean capaces de detectar problemas de salud mental coexistentes, tengan un buen conocimiento de las identidades y expresiones de disconformidad de género, así como de la disforia de género, y participen en actividades de formación continuada para su evaluación y tratamiento.

FORMACIÓN EN MATERIA DE GÉNERO

Tanto para los profesionales de la salud como para los pacientes (niños o adolescentes y familiares), el conocimiento actualizado de la diversidad de género es clave. Aún queda mucho por saber acerca del desarrollo de la identidad transgénero, pero sabemos que el género no es necesariamente *binario*, y que los niños y adolescentes transgénero y disconformes con su género pueden identificar y expresar su identidad de género dentro de un amplio espectro. Las implicaciones para la atención consisten en que no todos estos niños y adolescentes necesitan cambiar su rol de género de hombre a mujer o de mujer a hombre, ni requieren intervenciones médicas tempranas. Ciertamente, para algunos niños y adolescentes transgénero y disconformes con su género, estas intervenciones son médica necesarias y vitales, y la evidencia hasta la fecha indica que para aquellos que cumplen con los criterios DSM-5 para un diagnóstico de disforia de género, el tratamiento es seguro y eficaz para reducir la disforia de género y optimizar la salud mental y el bienestar de la persona. Otros, sin embargo, no se identifican con un género binario (es decir, no se reconocen como hombre o mujer, sino como un género alternativo) y necesitan un abordaje más individualizado, que puede incluir o no cambios en el rol de género y/o cualquiera de las intervenciones médicas disponibles. Cuando se trata de jóvenes, es imperativo apoyarlos en el proceso de exploración de identidad y tolerar cualquier ambigüedad y duda, así como evaluar y tratar sus preocupaciones a la luz de su desarrollo global como niños y adolescentes.

EVALUACIÓN INICIAL

La quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5) describe los criterios que se aplican en el diagnóstico de la disforia de género en niños, adolescentes y adultos (v. tabla 133.2). En los niños, estos criterios deben incluir un fuerte deseo o insistencia por ser del otro género (o de algún género alternativo que difiere del género asignado). En adolescentes, cabría incluir una marcada falta de correspondencia entre el género sentido/expresado y los caracteres sexuales primarios y/o secundarios (anticipatorios), un fuerte deseo por los caracteres sexuales del otro género (o de algún género alternativo que difiere del género asignado) y/o un fuerte deseo de ser tratado como persona de otro género.

Existe una variación considerable en cuanto a presentación clínica, gravedad y persistencia de la disforia de género en niños y adolescentes. Por consiguiente, es importante recopilar los antecedentes de identificación y expresión de género y realizar un seguimiento de la exploración de identidad y del desarrollo en curso. Los problemas concomitantes de salud mental, como ansiedad, depresión, autolesiones no suicidas, ideación suicida e intentos de suicidio, no son infrecuentes y deben valorarse convenientemente. Entre los niños y adolescentes que presentan disforia de género existe también una mayor prevalencia de trastornos del espectro autista.

TRATAMIENTO

Los niños y adolescentes transgénero y disconformes con su género se benefician enormemente de una actitud empática y libre de prejuicios, de la información ofrecida al paciente en materia de diversidad de género y de opciones disponibles para aliviar la disforia de género y afirmar la identidad de género, del acceso a recursos de la comunidad y del apoyo familiar. La atención a los problemas de comportamiento y la terapia para cualquier problema de salud mental causado por la disconformidad de género y el estigma social asociado deben incorporarse al plan de tratamiento.

Capítulo 135

Atención transgénero

Walter O. Bockting

Las personas transgénero tienen una identidad de género que difiere significativamente del sexo asignado al nacer (v. cap. 133). Pueden experimentar **disforia de género**, que se define como una aflicción o discapacidad clínicamente importante en las áreas social, escolar/ocupacional u otras áreas fundamentales de actividad y que se presenta asociada a la discordancia entre el género sentido/expresado y el género asignado, durante al menos 6 meses. Se ha demostrado que la **atención de afirmación de género** alivia la disforia de género; puede incluir evaluación psicológica y terapia de apoyo, supresión de la pubertad, terapia hormonal feminizante o masculinizante y cirugía. Dicha atención se rige por los estándares de atención para personas **transexuales, transgénero y disconformes (o no conformes) con su género** que establece la Asociación Profesional Mundial para la Salud Transgénero (WPATH, por sus siglas en inglés). Además, la Endocrine Society estadounidense ha publicado una guía práctica para el tratamiento endocrino orientado a aliviar la disforia de género.

Los niños y adolescentes transgénero y disconformes con su género son más vulnerables a los problemas de salud mental, debido al estigma social asociado a la disconformidad de género. Además, los niños y adolescentes transgénero y disconformes con su género pueden presentar problemas de salud general no relacionados con su identidad de género o expresión de género; sin embargo, han de enfrentarse a barreras en la atención para la salud, como falta de competencia cultural por parte de los profesionales o de los sistemas sanitarios. Por lo tanto, para atender debidamente a los jóvenes y a sus familias, es esencial reconocer la importancia tanto de la competencia cultural como clínica, que deben mejorar. La American Psychological Association y la American Association of Child and Adolescent Psychiatrists han publicado una guía práctica para promover el acceso a una atención realmente competente en este campo.

COMPETENCIA CULTURAL Y CLÍNICA

Se entiende por **competencia cultural** el conjunto de habilidades de comunicación eficaz con pacientes de contextos diversos. Requiere una adecuada evaluación previa, recopilación de documentación clínica sobre identidad de género (¿cuál es su identidad de género actual?) y sexo asignado al nacer (¿qué sexo se le asignó al nacer [en su certificado de nacimiento]?), uso de nombres y pronombres preferidos y disponibilidad de cuartos de baño para todos los géneros. También incluye el reconocimiento y el respeto de la diversidad de género; los niños y adolescentes pueden identificarse como niña, niño, niñona, niñanño, transgénero, de género *queer*, o *queergender*, de género no binario, de género fluido, de género *questioning* o interrogante,

El tratamiento de la disforia de género puede incluir psicoterapia para reducir la angustia relacionada con este trastorno o cualquier otra dificultad psicosocial. *La disconformidad de género no es en sí misma patológica.* Además, no es ético tratar de cambiar la identidad y la expresión de género para que la persona se corresponda en mayor medida con el sexo que le fue asignado al nacer y, además, se ha demostrado que no da resultado, sobre todo a largo plazo. En cambio, la psicoterapia (aplicada por un profesional especializado en salud transgénero) debe favorecer el proceso en marcha de exploración y desarrollo de identidad y ayudar al paciente y a su familia a abordar cualquier duda y motivo de ansiedad en relación con el resultado final. Las opciones para afirmar la identidad de género son cambios en el rol y la expresión de género, supresión de la pubertad, tratamiento con hormonas feminizantes o masculinizantes y cirugía. Los cambios en el rol de género pueden incluir cambio de nombre y en el uso de pronombres.

La **supresión, o bloqueo, de la pubertad** con análogos de la GnRH –una intervención médica temprana y reversible que reduce la disforia al inhibir el desarrollo de caracteres sexuales no deseados– está disponible desde una etapa temprana, en el estadio 2 de Tanner. La **terapia hormonal** feminizante o masculinizante, solo parcialmente reversible, está disponible y debe adaptarse al desarrollo somático, emocional y mental del adolescente. La **cirugía de masculinización de tórax** es irreversible y suele abordarse preferiblemente después de una amplia experiencia viviendo según un rol de género coherente con la identidad de género del adolescente. El **aumento de pecho** está disponible, particularmente después de que las hormonas feminizantes hayan alcanzado su efecto máximo sobre el crecimiento de las mamas. La terapia hormonal o la cirugía de tórax/mamas está indicada en pacientes con disforia de género persistente y bien documentada y con capacidad para tomar una decisión plenamente informada y dar su consentimiento para el tratamiento. La **cirugía genital** (faloamputación, metoidioplastia, vaginoplastia) es irreversible y está disponible después de vivir durante al menos 12 meses en un rol de género coherente con la identidad de género del adolescente y preferiblemente tras haber cumplido la mayoría de edad legal, para que el paciente pueda dar su consentimiento a los procedimientos médicos. En todas estas opciones, el consentimiento informado y el apoyo de la familia tienen una importancia esencial.

Las intervenciones médicas tempranas parecen ser muy prometedoras a la hora de reducir la disforia de género y optimizar la adaptación psicosocial y el bienestar, pero aún se desconocen muchos aspectos, en especial los efectos a largo plazo de la supresión de la pubertad. Además, la identidad y la expresión de género deben evaluarse dentro del contexto más amplio de la identidad y del desarrollo humano, especialmente durante los años formativos de la infancia y la adolescencia.

Muchas personas transgénero optan por la terapia hormonal y no se someten a cirugía de mamas/tórax o genitales. Antes de cualquier tratamiento hormonal o quirúrgico, deben considerarse y comentarse las implicaciones para la fertilidad y las opciones para preservarla. De hecho, hay personas transgénero que deciden tener hijos y amamantar al niño después del nacimiento. En lugar de utilizar el término *lactancia materna*, es ocasiones se prefiere hablar de *lactancia al pecho*. Cuando los adultos transgénero solicitan atención médica primaria, esta debe centrarse en la prevención mediante pruebas de detección sistemática específicas de género y sexo (p. ej., Papanicolaou, mamografía, examen de próstata).

FAMILIAS

El apoyo familiar es un recurso importante para los jóvenes transgénero y disconformes con su género y se ha demostrado que amortigua la repercusión negativa de la estigmatización sobre su salud mental. El apoyo familiar es también un requisito previo al inicio de la supresión de la pubertad, la terapia hormonal feminizante o masculinizante o cualquier intervención quirúrgica

antes de alcanzar la mayoría de edad legal. Animamos a los profesionales de salud a incluir a la familia en todos los aspectos del tratamiento y a comprender que los familiares pueden hallarse en diferentes momentos dentro del proceso de aceptación de que un ser querido sea transgénero o disconforme con el género. Los miembros de la familia pueden beneficiarse de recursos de Internet y de la comunidad para informarse sobre la diversidad de género y contactar con otras personas en similares circunstancias. Animamos a niños y adolescentes transgénero y disconformes con su género, así como a sus familias, a que se informen en la mayor medida posible, para que, asesorados por profesionales de la atención transgénero con formación clínica, puedan tomar decisiones plenamente informadas en relación con las opciones disponibles de tratamiento médico y conductual para afirmar la identidad de género.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 136

Epidemiología de los problemas de salud del adolescente

Gale R. Burstein

La adolescencia es la primera etapa de la vida en la que los principales determinantes de morbilidad y mortalidad son *conductuales*, en lugar de congénitos o infecciosos. A medida que los adolescentes llevan a cabo la transición de la infancia a la edad adulta, establecen **comportamientos** que afectan a su salud presente y futura. La adolescencia es una época de ingentes **cambios biológicos, psicológicos y sociales** (v. cap. 132). Muchos de los cambios psicológicos tienen un sustrato biológico en el desarrollo y posterior maduración del sistema nervioso central, concretamente en las áreas del lóbulo frontal responsables de las funciones ejecutivas (fig. 136.1). Además del desarrollo cognitivo, existen factores de riesgo y de protección en relación con comportamientos de los adolescentes adversos para la salud, que dependen del entorno social y de la salud mental del adolescente (tabla 136.1).

Muchos adolescentes se enfrentan continuamente a la tarea de tomar decisiones saludables al mismo tiempo que luchan contra su propia impulsividad, que en ocasiones tiene consecuencias no intencionadas, como lesiones, infecciones y enfermedades de transmisión sexual (ITS/ETS) o sobredosis de drogas. Los adolescentes se enfrentan, asimismo, al reto de adoptar comportamientos que afectarán a su salud futura de adultos, como comer de forma saludable, realizar ejercicio físico y optar por no fumar. Los factores ambientales, como la familia, los compañeros y amigos, el ámbito escolar, la comunidad y las creencias religiosas, también contribuyen a la salud y a la conducta de riesgo de los adolescentes. El estudio **Youth Risk Behaviour Surveillance Survey** llevado a cabo por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU., y en el que se realizó una encuesta en una muestra representativa a nivel nacional de estudiantes de educación secundaria y bachillerato estadounidenses, pone de manifiesto que, durante la adolescencia, los jóvenes comienzan a tener comportamientos que ponen en riesgo su salud (fig. 136.2).

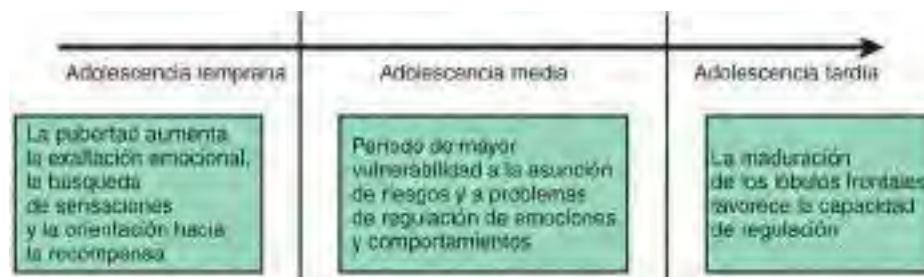


Fig. 136.1 Se baraja la hipótesis de que el impacto de la pubertad sobre la excitación y la motivación se produzca antes de haberse completado la maduración de los lóbulos frontales. Este intervalo podría suponer un período de mayor vulnerabilidad a problemas de regulación de las emociones y de la conducta, lo que explicaría en parte la mayor tendencia en la adolescencia a asumir riesgos, a la imprudencia y a la aparición de problemas emocionales y de comportamiento. (De Steinberg L: Cognitive and affective development in adolescence, Trends Cogn Sci 9: 69-74, 2005.)

Tabla 136.1 Conductas de los adolescentes relacionadas con la salud: factores de riesgo y factores protectores identificados

CONDUCTA	FACTORES DE RIESGO	FACTORES PROTECTORES
Consumo de tabaco	Depresión y otros problemas de salud mental, consumo de alcohol, desconexión del entorno escolar o la familia, dificultad para hablar con los padres, pertenencia a una minoría étnica, bajo rendimiento escolar, consumo de tabaco entre compañeros y amigos	Comunicación con la familia, salud percibida, expectativas más altas de los padres, baja prevalencia de consumo de tabaco en el centro escolar
Consumo de alcohol y drogas	Depresión y otros problemas de salud mental, baja autoestima, fácil acceso al alcohol en el ámbito familiar, trabajo fuera de la escuela, dificultad para hablar con los padres, factores de riesgo de transición del consumo ocasional al consumo excesivo de alcohol y drogas (consumo de tabaco, disponibilidad de sustancias psicoactivas, consumo entre compañeros y otras conductas de riesgo)	Conexión con el ámbito escolar y la familia, filiación religiosa
Embarazo adolescente	Pobreza, residencia en un entorno urbano, bajas expectativas educativas, falta de acceso a servicios de salud sexual, consumo de drogas y alcohol	Conexión con el ámbito escolar y la familia, filiación religiosa
Infecciones de transmisión sexual	Problemas de salud mental, consumo de sustancias psicoactivas	Conexión con el ámbito escolar y la familia, filiación religiosa

Adaptada de McIntosh N, Helms P, Smyth R, editors. *Fofar and Arneil's textbook of pediatrics*, ed 6, Edinburgh, 2003, Churchill Livingstone, pp 1757–1768; y Viner R, Macfarlane A: Health promotion, *BMJ* 330:527–529, 2005.

Tabla 136.2 Principales causas de muerte en jóvenes de entre 15 y 19 años, por sexos, en EE.UU., 2014*

PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE	HOMBRES		MUJERES	
	Causa de muerte	Tasa de mortalidad por 100.000 habitantes	Causa de muerte	Tasa de mortalidad por 100.000 habitantes
1	Accidentes (lesiones no intencionadas)	24,9	Accidentes (lesiones no intencionadas)	10,1
2	Autolesión intencionada (suicidio)	13	Autolesión intencionada (suicidio)	4,2
3	Agresión (homicidio)	11,2	Neoplasias malignas	2,5

*Basado en datos de Heron M: Deaths: leading causes for 2014, *Natl Vital Stat Rep* 65(5), 2016.

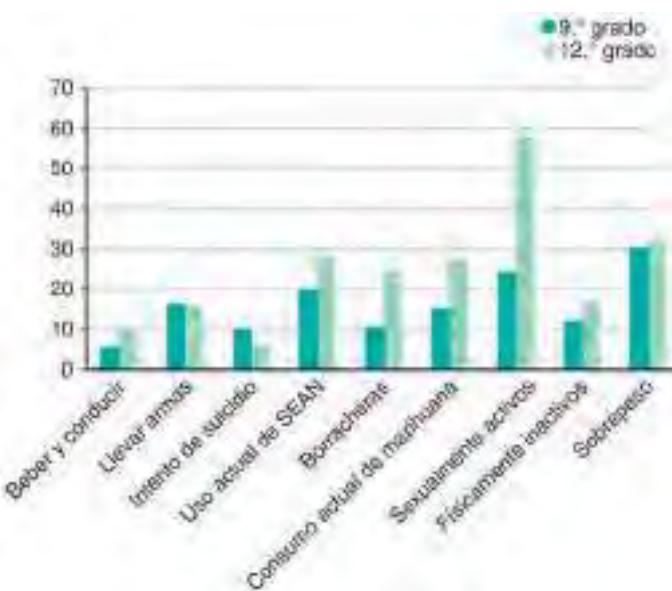


Fig. 136.2 Algunos comportamientos relacionados con la salud y observados en estudiantes de 9.º y 12.º grado en EE.UU. SEAN, sistemas electrónicos de administración de nicotina. (Datos de los Centers for Disease Control and Prevention: 1991-2015 High school youth risk behavior survey data. <http://nccd.cdc.gov/youthonline>.)

Según las estimaciones de la encuesta National Health Interview Survey de los CDC de 2015 (<https://www.cdc.gov/nchs/nhis/shs/tables.htm>), un estudio de probabilidad realizado anualmente sobre una muestra, el 82% de los chicos y chicas de 12-17 años refirieron excelente o muy buena salud, el 11% refirieron cierta limitación en las actividades habituales debido a una o más afecciones crónicas, el 10% habían perdido 6-10 días lectivos en el último año, el 6% no tenían seguro sanitario, el 6% no contaban con un centro habitual de atención sanitaria, el 10% tenían asma, el 12% tenían alergias respiratorias, el 10% presentaban una discapacidad

Tabla 136.3 Resultados de salud en adolescentes, por raza/etnia, en EE.UU., 2010-2012

RESULTADO	BLANCOS	NEGROS	IA/NA	IAP	HISPANOS
Muertes*	43,5	62,3	49,7	23,1	38,1
Nacimientos†	17,3	34,9	27,3	7,7	38,0
Obesidad‡	12,4	16,8	15,9	5,5§	16,4
Asma‡	22,1	27,8	17,7	17,7§	22,5
Depresión‡	28,6	25,2	34,9	22,9§	35,3
Clamidiasis*	775,2	4.200,8	2.229,6	267,9§	1.067
Gonorrea*	94,4	1.218,5	393,8	37,6§	150,6
VIH*	1,8	36,2	4,9	2,8§	7

*Tasas por 100.000 habitantes de 15-19 años, por raza/etnia, 2015.

†Tasas de nacimientos por 1.000 mujeres de 15-19 años, por raza/etnia, 2014.

‡Porcentaje de estudiantes de secundaria que refirieron resultados de salud, 2015.

§Tasas de raza solo asiática.

IA/NA, indígenas norteamericanos o nativos de Alaska; IAP, nativos de islas asiáticas o del Pacífico; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

de aprendizaje, el 14% tenían un trastorno por déficit de atención/hiperactividad y el 18% tomaban medicamentos con receta de forma habitual. En 2014, la tasa de mortalidad entre adolescentes de 15 a 19 años fue de 45 muertes por cada 100.000 habitantes. Si bien varían según el género, las principales causas de muerte global entre los adolescentes de 15 a 19 años de edad son 1) lesiones no intencionadas, 2) suicidio y 3) homicidio (tabla 136.2).

Dentro de la población adolescente, se producen **desigualdades en la salud**. Los resultados y comportamientos de salud de los adolescentes varían entre las poblaciones y se pueden definir por raza o etnia, género, educación o ingresos, discapacidad, localización geográfica (p. ej., rural o urbana) u orientación sexual. Las desigualdades en la salud son el resultado de múltiples factores, como la pobreza, los riesgos ambientales, el acceso inadecuado a la atención sanitaria, factores individuales y conductuales y las desigualdades en materia de educación (tabla 136.3).

Tabla 136.4

Objetivos de salud para adolescentes (*Adolescent Health, AH*) de *Healthy People 2020*

- AH-1: aumentar la proporción de adolescentes que se han sometido a un chequeo de bienestar en los últimos 12 meses
- AH-2: aumentar la proporción de adolescentes que participan en actividades extracurriculares y extraescolares
- AH-3: aumentar la proporción de adolescentes que tienen buena comunicación con un parent o madre u otro cuidador adulto positivo
 - AH-3.1: aumentar la proporción de adolescentes que tienen un adulto con el que pueden hablar sobre problemas graves
 - AH-3.2: aumentar la proporción de padres que asisten a eventos y actividades en los que participan sus hijos adolescentes
- AH-4: (en desarrollo) aumentar la proporción de adolescentes y adultos jóvenes que realizan la transición a la autosuficiencia desde hogares de acogida
- AH-5: incrementar los logros educativos de adolescentes y adultos jóvenes.
 - AH-5.1 (indicador principal de salud): aumentar la proporción de estudiantes que obtienen el diploma de graduación 4 años después de comenzar el noveno grado
 - AH-5.2: aumentar la proporción de estudiantes que, amparados por la Ley de educación para personas con discapacidades (Individuals with Disabilities Education Act), obtienen su diploma de graduación de educación preuniversitaria.
 - AH-5.3: aumentar la proporción de estudiantes cuyas aptitudes en lectura son iguales o superiores al nivel de competencia correspondiente a su curso
 - AH-5.4: aumentar la proporción de estudiantes cuyas aptitudes en matemáticas son iguales o superiores al nivel de competencia correspondiente a su curso
- AH-5.5: aumentar la proporción de adolescentes que consideran que su trabajo escolar es importante y tiene significado
- AH-5.6: disminuir entre los adolescentes el absentismo escolar debido a enfermedad o lesión
- AH-6: aumentar la proporción de centros educativos que cuentan con un programa de desayuno en la el centro escolar
- AH-7: reducir la proporción de adolescentes a quienes se les ha ofrecido, vendido o regalado una droga ilegal en el recinto escolar
- AH-8: aumentar la proporción de adolescentes cuyos padres consideran que sus hijos están seguros en el centro escolar
- AH-9: (en desarrollo) aumentar la proporción de centros de educación secundaria y bachillerato que persiguen el acoso a un estudiante por orientación sexual o identidad de género
- AH-10: disminuir la proporción de centros públicos en los que se registra un incidente violento grave
- AH-11: reducir la comisión de delitos y la victimización por parte de adolescentes y adultos jóvenes
 - AH-11.1: disminuir la tasa de comisión de delitos violentos por parte de menores y adultos jóvenes
 - AH-11.2: disminuir la tasa de comisión de delitos graves contra la propiedad por parte de menores y adultos jóvenes
 - AH-11.3: (en desarrollo) disminuir el porcentaje de condados y ciudades que comunican actividad de bandas de jóvenes delincuentes
 - AH-11.4: (en desarrollo) reducir la tasa de victimización de adolescentes y adultos jóvenes por delitos violentos

Del US Department of Health and Human Services: *Healthy People 2020*, disponible en: <https://www.healthypeople.gov/2020/topics-objectives/topic/Adolescent-Health/objectives>.

ACCESO A LA ATENCIÓN SANITARIA

En EE.UU., los adolescentes realizan menos visitas a médicos para consultas ambulatorias que cualquier otro grupo de edad; entre los niños y adolescentes en edad escolar, la probabilidad de que sus necesidades de salud no se vean satisfechas y de que se demore su atención médica es más alta que entre los niños más pequeños. También es posible que los adolescentes que realmente reciben atención de prevención no tengan acceso a **un tiempo de consulta en privado con el profesional de salud** para hablar sobre cuestiones de salud confidenciales, como ETS, VIH o prevención del embarazo. A menos de la mitad (40%) de los adolescentes se les concede este tiempo de consulta a solas con su médico durante una visita de prevención sanitaria; los adolescentes que ya han mantenido relaciones sexuales refieren haber hablado de temas de salud sexual más a menudo que los adolescentes sin experiencia sexual, aunque la frecuencia sigue siendo de apenas un 64% y un 33,5%, respectivamente para chicas y chicos.

Desde la aprobación en 2010 de la Ley de protección al paciente y cuidado de salud asequible (Patient Protection and Affordable Care Act, ACA), es mayor la probabilidad de que los adultos jóvenes de entre 18 y 24 años dispongan de seguro sanitario. Actualmente, la ACA permite que los niños y jóvenes sean beneficiarios de los planes de salud de sus padres hasta los 26 años de edad. El programa *Healthy People* se propuso objetivos nacionales a 10 años para valorar y mejorar la salud de todos los estadounidenses sobre una base científica, estableciendo para ello referencias y realizando un seguimiento del progreso a lo largo del tiempo. La agenda de *Healthy People 2020* incluye 11 objetivos específicos para adolescentes, con el propósito de mejorar el desarrollo sanitario, la salud, la seguridad y el bienestar de adolescentes y adultos jóvenes a lo largo de los próximos 10 años (tabla 136.4). Esta iniciativa de base científica se centra en un marco de prioridades y actuaciones de prevención de salud pública, orientadas a mejorar el estado de salud de los jóvenes estadounidenses.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 137

Atención sanitaria de los adolescentes

Gale R. Burstein

Los profesionales sanitarios desempeñan un papel destacado en el fomento de conductas saludables entre los adolescentes, porque las principales causas de mortalidad y discapacidad en este grupo de edad se pueden prevenir. La adolescencia ofrece una oportunidad única para prevenir o modificar las enfermedades producidas por conductas que se desarrollan en la segunda década de la vida y que pueden dar lugar a una morbilidad y mortalidad significativas, como traumatismos, enfermedades cardiovasculares y pulmonares, diabetes tipo 2, enfermedades reproductivas y cáncer (v. cap. 132, tabla 132.4).

Es necesario disponer de sistemas sanitarios en cada comunidad para garantizar una atención global y de alta calidad a los adolescentes. Todos los adolescentes y adultos jóvenes deben disponer de una **cobertura sanitaria asequible, continua, confidencial y no sujeta a la exclusión por afecciones preexistentes**. Los **beneficios globales y coordinados** deben satisfacer las necesidades de desarrollo de los adolescentes, sobre todo los servicios de salud reproductiva, salud mental, salud dental y consumo de sustancias tóxicas. Se debe garantizar la financiación de los **proveedores y programas de la red de seguridad** que prestan servicios confidenciales, como centros sanitarios de los colegios, centros sanitarios certificados a nivel federal, clínicas de planificación familiar y de infecciones de transmisión sexual que tratan a adolescentes y adultos jóvenes, para asegurar su viabilidad y sostenibilidad. Deben recogerse y analizarse los datos de la **calidad asistencial** en función de la edad para controlar las medidas de rendimiento para las necesidades de asistencia sanitaria de los adolescentes específicas de la edad. La **asequibilidad** es esencial para acceder a los servicios preventivos. Se debería alentar la implicación familiar, pero la **confidencialidad** y el consentimiento del adolescente son fundamentales. En todas las comunidades deben estar disponibles **proveedores de atención sanitaria, con formación y experiencia** en el tratamiento de adolescentes. Los planes y los proveedores sanitarios deben estar compensados adecuadamente para soportar la variedad y la intensidad de los servicios necesarios para satisfacer

Tabla 137.1 Recomendaciones de Bright Futures/American Academy of Pediatrics para la asistencia sanitaria preventiva en pacientes de 11-21 años de edad

PERIODICIDAD E INDICACIONES	
ANAMNESIS	Anual
MEDICIONES	
Índice de masa corporal	Anual
Presión arterial	Anual
CRIBADO SENSORIAL	
Vista	En las consultas de los 12, 15 y 18 años o si la evaluación del riesgo es positiva
Audición	Cribado con audiometría, que incluya altas frecuencias de 6.000 y 8.000 Hz, 1 vez a los 11-14 años, 1 vez a los 15-17 años y 1 vez a los 18-21 años
EVALUACIÓN DEL DESARROLLO/CONDUCTUAL	
Vigilancia del desarrollo	Anual
Evaluación psicosocial/conductual	Anual
Cribado de la depresión	Anual para niños de 12 años o más
Evaluación del consumo de tabaco, alcohol y drogas	Si la evaluación del riesgo es positiva
EXPLORACIÓN FÍSICA	Anual
PROCEDIMIENTOS	
Vacunación*	Anual
Hematocrito o hemoglobina	Si la evaluación del riesgo es positiva
Prueba de Mantoux	Si la evaluación del riesgo es positiva
Cribado de dislipidemias	1 vez a los 9-11 años y 1 vez a los 17-21 años
Cribado de ETS	En adolescentes sexualmente activos 1 vez entre los 15 y los 18 años
Cribado de VIH†	Comentar y ofrecer la prueba a una edad menor y, anualmente, si la evaluación del riesgo es positiva
Cribado de displasia cervical‡	Comenzar a los 21 años
SALUD BUCODENTAL	Anual: derivación al dentista
ORIENTACIÓN PREVENTIVA	Anual§

*Calendarios según el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, publicados anualmente en <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/ncp/index.html> y en http://redbook.solutions.aap.org/SS/Immunization_Schedules.aspx.

†Los CDC recomiendan el cribado universal y voluntario del VIH para todas las personas sexualmente activas, comenzando a los 13 años. La American Academy of Pediatrics recomienda ofrecer el cribado rutinario de VIH a todos los adolescentes de 16-18 años al menos en una ocasión y a los menores de 16 años si presentan factores de riesgo. La US Preventive Services Task Force recomienda ofrecer el cribado rutinario de VIH a todos los adolescentes a partir de los 15 años al menos una vez, y a los menores de 15 años si presentan factores de riesgo. Los pacientes con resultados positivos en la prueba del VIH deben ser asesorados sobre la prevención y derivados para recibir asistencia antes de que abandonen el lugar en el que se ha realizado la prueba.

‡Cribado del cáncer de cuello uterino, abril de 2012. U.S. Preventive Services Task Force. <http://www.ussperventiveservicestaskforce.org/uspsft/uspcerv.htm>.

§Remitirse a las orientaciones específicas según la edad que aparecen enumeradas en las directrices Bright Futures.

ETS, enfermedad de transmisión sexual; VIH, virus de la inmunodeficiencia adquirida.

Adaptada de Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, editors. *Bright Futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents*, ed 4. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2017.

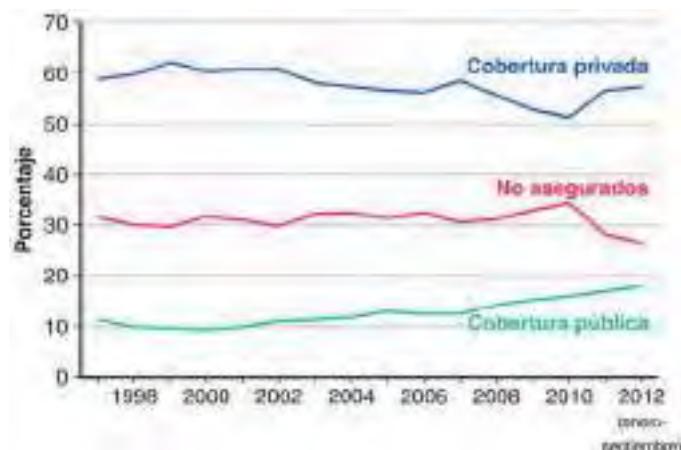


Fig. 137.1 Porcentaje de adultos de 19-25 años con seguro médico por tipo de cobertura y porcentaje de no asegurados en el momento de la entrevista: EE.UU., 1997-septiembre de 2012. Nota: las estimaciones de 2012 se basan en los datos recogidos entre enero y septiembre. Los datos están basados en entrevistas realizadas en hogares de una muestra poblacional civil no institucionalizada. (Datos de los CDC/NCHS, National Health Interview Survey, 1997-2012, Family Core Component.)

plar la financiación y prestación de los servicios para reducir las disparidades de la atención.

Aunque la mayor parte de los adolescentes estadounidenses han visitado a un profesional sanitario en el último año y refieren tener una fuente habitual de asistencia sanitaria, los adolescentes tienen menos tendencia a recibir servicios asistenciales preventivos. Según la National Health Interview Survey de 2011, se estima que el 90% de los adolescentes estadounidenses de 12-17 años habían tenido contacto con un profesional sanitario en el último año, el 98% identificaron una fuente asistencial habitual en una consulta o clínica médica y el 17% habían acudido al menos en una ocasión al servicio de urgencias en el último año. Los adolescentes no asegurados tienen menos probabilidades de recibir atención. Se estima que, en 2015, el 63% de las personas de menos de 19 años habían tenido en algún momento del año cobertura de seguro privado, mientras que el 43% de los niños tuvieron en algún momento de ese mismo año 2015 cobertura de seguro sanitario público. Sin embargo, tampoco la mayoría de los adolescentes que cuentan con una cobertura sanitaria completa y poseen una fuente asistencial habitual no recibieron servicios preventivos. Un análisis de los datos de las solicitudes de un importante plan sanitario de Minnesota que cuenta con aproximadamente 700.000 miembros descubrió que, entre los pacientes de 11-18 años afiliados durante al menos 4 años entre 1998 y 2007, muy pocos realizaron visitas preventivas. Un tercio de los adolescentes no realizaron visitas preventivas entre los 13 y los 17 años, y otro 40% solo realizaron una visita de estas características. Las consultas no preventivas fueron más comunes en todos los grupos de edad, con una media de una visita anual a los 11 años, que aumentó a 1,5 visitas anuales a los 17 años. Entre los adolescentes más mayores, las mujeres realizaron más visitas, tanto preventivas como no preventivas, que los varones.

La Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible (ACA, por sus siglas inglesas), promulgada en marzo de 2010, ha extendido el acceso de los jóvenes de 19-26 años tanto a los seguros sanitarios comerciales como al Medicaid (fig. 137.1). Entre junio de 2010 y junio de 2012, la proporción de adultos jóvenes asegurados aumentó del 65,7 al 73,8%. En la actualidad, las disposiciones de la ACA establecen que los seguros sanitarios comerciales: 1) mantengan la cobertura de dependientes hasta los 26 años, independientemente de la situación económica o de dependencia del adulto joven, de su estado civil o de si está o no estudiando; 2) adopten la obligatoriedad de que los seguros de salud para estudiantes universitarios mejoren la protección al consumidor; 3) ofrezcan facilidades financieras al cambiar de seguro sanitario entre los jóvenes con unos ingresos que oscilan entre el 133 y el 399% del índice federal de pobreza en los estados en los que se haya expandido el programa Medicaid, y 4) ofrezcan servicios preventivos libres de recargo, desgravables o por copago. En estados que han expandido el programa Medicaid, todos los adultos con unos ingresos por debajo del 133% del índice federal de pobreza pueden acceder a los servicios de dicho programa.

La complejidad e interacción de los procesos de desarrollo físico, cognitivo y psicosocial durante la adolescencia precisan sensibilidad y habilidad por parte del profesional sanitario (v. cap. 132). La educación y la promoción de la salud, así como la prevención de enfermedades, deben ser el centro de cada

Tabla 137.2 Recomendaciones de cribado en adolescentes

		CONSULTA A LOS 11-14 AÑOS	CONSULTA A LOS 15-17 AÑOS	CONSULTA A LOS 18-21 AÑOS
Cribado universal	Acción	Acción	Acción	
Displasia cervical*	NA	NA	Citología de Papanicolaou a los 21 años de edad	
Depresión	Cribado de la depresión en adolescentes comenzando en la visita a los 12 años	Cribado de la depresión en adolescentes	Cribado de la depresión en adolescentes	
Dislipidemia	Cribado lipídico (una vez entre los 9 y los 11 años)	Cribado lipídico (una vez entre los 17 y los 21 años)	Cribado lipídico (una vez entre los 17-21 años)	
Audición	Una vez a los 11-14 años Audiometría que incluya altas frecuencias de 6.000 y 8.000 Hz	Una vez a los 15-17 años Audiometría que incluya altas frecuencias de 6.000 y 8.000 Hz	Una vez a los 18-21 años Audiometría que incluya altas frecuencias de 6.000 y 8.000 Hz	
VIH [†]	Cribado selectivo (v. más adelante)	Prueba del VIH una vez a los 15-18 años	Prueba del VIH una vez a los 15-18 años	
Consumo de tabaco, alcohol o drogas	Cribado del consumo de tabaco, alcohol o drogas	Cribado del consumo de tabaco, alcohol o drogas	Cribado del consumo de tabaco, alcohol o drogas	
Visión	Consulta a los 12 años Medida objetiva con sistemas de medición de la agudeza visual adecuados para la edad que utilicen pruebas HOTV, símbolos de Lea, letras de Sloan o letras de Snellen	Consulta a los 15 años Medida objetiva con sistemas de medición de la agudeza visual adecuados para la edad que utilicen pruebas HOTV, símbolos de Lea, letras de Sloan o letras de Snellen	NA	
		CONSULTA A LOS 11-14 AÑOS	CONSULTA A LOS 15-17 AÑOS	CONSULTA A LOS 18-21 AÑOS
Cribado selectivo	Evaluación del riesgo (ER)	Acción con ER+	Acción con ER+	Acción con ER+
Anemia	+ en las preguntas de cribado del riesgo	Hemoglobina o hematocrito	Hemoglobina o hematocrito	Hemoglobina o hematocrito
Dislipidemia (si no se procede a cribado universal en esta consulta)	+ en las preguntas de cribado del riesgo y si no se ha realizado un cribado previo con resultados normales	Lipidograma	Lipidograma	Lipidograma
VIH [†]	+ en las preguntas de cribado del riesgo	Prueba del VIH	Prueba del VIH (si no se procede a cribado universal en esta consulta)	Prueba del VIH (si no se procede a cribado universal en esta consulta)
Salud oral (hasta la consulta a los 16 años)	Fuente de agua principal deficiente en fluoruro	Fluoración oral complementaria	Fluoración oral complementaria	NA
ETS				
• Chlamydia	Mujeres y varones sexualmente activos y + en las preguntas de cribado del riesgo	PAAN de Chlamydia y gonorrea (usar las pruebas apropiadas para cada población y contexto clínico)	PAAN de Chlamydia y gonorrea (usar las pruebas apropiadas para cada población y contexto clínico)	PAAN de Chlamydia y gonorrea (usar las pruebas apropiadas para cada población y contexto clínico)
• Sífilis	Sexualmente activo y + en las preguntas de cribado del riesgo	Pruebas de sífilis	Pruebas de sífilis	Pruebas de sífilis
Tuberculosis	+ en las preguntas de cribado del riesgo	Prueba de Mantoux	Prueba de Mantoux	Prueba de Mantoux
Visión a otras edades	+ en las preguntas de cribado del riesgo en las consultas a los 11, 13 y 14 años	Medida objetiva con sistemas de medición de la agudeza visual adecuados para la edad que utilicen pruebas HOTV, símbolos de Lea, letras de Sloan o letras de Snellen	Medida objetiva con sistemas de medición de la agudeza visual adecuados para la edad que utilicen pruebas HOTV, símbolos de Lea, letras de Sloan o letras de Snellen	Medida objetiva con sistemas de medición de la agudeza visual adecuados para la edad que utilicen pruebas HOTV, símbolos de Lea, letras de Sloan o letras de Snellen

*Cribado del cáncer de cuello uterino, abril de 2012. U.S. Preventive Services Task Force. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspcerv.htm>.

[†]Los CDC recomiendan el cribado universal y voluntario del VIH para todas las personas sexualmente activas, comenzando a los 13 años. La American Academy of Pediatrics recomienda ofrecer el cribado rutinario de VIH a todos los adolescentes de 16-18 años al menos en una ocasión y a los menores de 16 años si presentan factores de riesgo. La U.S. Preventive Services Task Force recomienda ofrecer el cribado rutinario de VIH a todos los adolescentes a partir de los 15 años al menos una vez, y a los menores de 15 años si presentan factores de riesgo. Los pacientes con resultados positivos en la prueba del VIH deben ser asesorados sobre la prevención y derivados para recibir asistencia antes de que abandonen el lugar en el que se ha realizado la prueba.

ETS, enfermedades de transmisión sexual; NA, no aplicable; PAAN, prueba de amplificación de ácidos nucleicos.

Adaptada de Hagan JF, Shaw JS, Duncan PM, editors. *Bright Futures: guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents*, ed 4. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2017; y Bright Futures/American Academy of Pediatrics: Recommendations for Pediatric Preventive Health Care (Periodicity Schedule), 2017. https://www.aap.org/en-us/Documents/periodicity_schedule.pdf.

consulta. En 2017, la American Academy of Pediatrics (AAP), en colaboración con el Department of Health and Human Services, la Health Resources and Services Administration y el Maternal and Child Health Bureau estadounidenses, publicó la 3.^a edición de *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents*, que ofrece a los profesionales una estrategia para la provisión de servicios sanitarios preventivos a

los adolescentes, con recomendaciones para el cribado y el asesoramiento en las etapas inicial, media y final de la adolescencia (tabla 137.2). El programa *Bright Futures* se basa en la filosofía de la atención preventiva y refleja el concepto de cuidado de los niños en un «hogar médico». Estas directrices hacen hincapié en las alianzas efectivas con los padres y la comunidad para respaldar la salud y el desarrollo de los adolescentes.

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas inglesas) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomienda en la actualidad que la administración universal de las **vacunas rutinarias en adolescentes** comience en la visita de los 11-12 años o lo antes posible; estas vacunas son: a) la vacuna del tétanos-difteria-tos ferina acelular (Tdap), b) la vacuna meningocócica conjugada (MCV4), con una dosis de refuerzo a los 16 años, y c) la serie de vacunas del virus del papiloma humano (VPH) (v. cap. 197). El ACIP recomienda la vacunación anual contra la gripe y la vacunación contra el virus de la hepatitis A (VHA) en los adolescentes y adultos jóvenes que quieran inmunizarse frente a dicho virus o en aquellos que tengan un mayor riesgo de infección, como viajeros, hombres que tienen sexo con hombres (HSH), consumidores de drogas por vía intravenosa y personas con hepatopatías crónicas o trastornos de los factores de la coagulación, así como residentes en zonas en las que la inmunización de niños mayores frente a la hepatitis A figura en el calendario de vacunaciones.

El tiempo dedicado a los distintos elementos de cribado variará en función de las cuestiones que surjan durante la valoración. En **jóvenes homosexuales** (v. cap. 134), las cuestiones emocionales y psicológicas relacionadas con sus experiencias, desde el miedo hasta el trauma de la homofobia, pueden dirigir al clínico a dedicar más tiempo a la evaluación de los apoyos emocionales y psicológicos en el entorno del joven. En aquellos con **enfermedades crónicas o necesidades especiales**, la valoración de las conductas de riesgo no debe omitirse ni subestimarse al suponer que ellos no presentan las vulnerabilidades «normales» de los adolescentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

137.1 Cuestiones legales

Gale R. Burstein

Los derechos de una persona, incluidos los de los adolescentes, son muy variables según los países. En EE.UU., el derecho de un menor a consentir un tratamiento sin el conocimiento de sus padres difiere según los estados y está regulado por **leyes estatales**. Algunas leyes sobre el consentimiento de menores se basan en el estado de estos, como estar emancipado, ser progenitor, estar casado, estar embarazada, servir en las fuerzas armadas o ser maduro. En algunos estados, los menores pueden considerarse *emancipados* si sirven o han servido en las fuerzas armadas y no viven con sus padres, y tienen independencia económica mediante un empleo productivo. Un *menor maduro* es aquel que cuenta con la madurez emocional e intelectual suficiente para otorgar el consentimiento informado y que vive bajo la supervisión de un progenitor o tutor. Los tribunales han sostenido que si un

menor es maduro, un médico no es susceptible de sanción por proporcionar un tratamiento beneficioso. No existe un proceso formal para identificar a un menor maduro. El encargado de determinarlo es el profesional sanitario.

Algunas leyes de consentimiento de menores se basan en los servicios que busca el menor, como asistencia urgente, asistencia sanitaria sexual, asistencia por consumo de sustancias o cuidado de la salud mental ([tabla 137.3](#)). Los 50 estados de EE.UU. y el Distrito de Columbia permiten explícitamente a los menores que otorguen su consentimiento para sus propios servicios sanitarios en caso de **enfermedades de transmisión sexual (ETS)**. Alrededor del 25% de los estados requieren que los menores tengan una cierta edad (por lo general 12-14 años) antes de que puedan dar su consentimiento para ser atendidos por ETS. Ningún estado requiere el consentimiento de los padres para la asistencia de las ETS ni exige que los profesionales notifiquen a los padres que un hijo menor de edad adolescente ha recibido los servicios de ETS, excepto en circunstancias limitadas o poco comunes.

El derecho de los menores a otorgar su consentimiento para los **servicios de anticoncepción** varía según los estados. Casi el 50% de los estados de EE.UU. y el Distrito de Columbia autorizan explícitamente a todos los menores de edad a otorgar el consentimiento para sus propios servicios de anticoncepción, y el 50% de los estados permiten que los menores de edad otorguen su consentimiento para sus propios servicios de anticoncepción en determinadas circunstancias, como estar casado, ser progenitor, estar o haber estado embarazada, ser mayores de cierta edad o haber finalizado la enseñanza secundaria, o bien se deja al criterio del médico.

El derecho de un menor de edad a otorgar el consentimiento para el **cuidado de la salud mental** y los **servicios de tratamiento del consumo de sustancias** varía según los estados y la edad del menor, dependiendo de si la atención es médica o no médica (p. ej., asesoramiento), y de si se presta la asistencia como paciente hospitalizado o de modo ambulatorio. Las leyes secundarias sobre consentimiento a menudo contienen disposiciones relativas a la confidencialidad y la revelación, aun cuando las leyes generales de consentimiento de cada estado no cuentan con tales disposiciones.

La **confidencialidad** de la información médica y de la historia clínica de un menor que haya dado su consentimiento para su propia *asistencia de salud reproductiva* se rige por numerosas leyes federales y estatales. Las leyes de algunos estados protegen explícitamente la confidencialidad de los servicios de ETS o de anticoncepción para los que los menores hayan dado su propio consentimiento y no permiten la divulgación de la información sin el consentimiento del menor. En otros estados, las leyes otorgan libertad a los médicos para divulgar información a los padres. El Título X y Medicaid proporcionan protección de la confidencialidad de los servicios de planificación familiar ofrecidos a los menores con la financiación de estos programas.

Las normas federales promulgadas bajo la Ley federal de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro Médico de 1996, conocida como **regla de privacidad de la HIPAA**, se remiten al estado y a «otras leyes aplicables»

Tabla 137.3 Tipos de estatutos o leyes sobre el consentimiento que permiten el tratamiento médico de los menores sin el consentimiento de los progenitores

EXCEPCIONES LEGALES PARA SOLICITAR EL CONSENTIMIENTO INFORMADO	CONTEXTO DE ATENCIÓN MÉDICA
Excepción en una «urgencia»	<ul style="list-style-type: none"> • El menor padece una urgencia médica que pone en peligro su vida • El tutor legal del menor no está disponible o no puede otorgar el consentimiento para tratar o trasladar al menor • No es seguro retrasar el tratamiento o el traslado hasta que se pueda obtener el consentimiento • El profesional solo administra el tratamiento para revertir la urgencia que supone un peligro inmediato para la vida del paciente
Excepción del «menor emancipado»	<ul style="list-style-type: none"> • Está casado • Económicamente independiente y no vive con sus padres • En situación activa en el servicio militar • En algunos estados, menores con hijos o embarazadas • En algunos estados se requiere una orden judicial para declarar la emancipación del menor
Excepción del «menor maduro»	La mayoría de los estados reconocen la figura del menor maduro, en la que un menor, normalmente ≥14 años, muestra la madurez e inteligencia suficientes como para comprender y valorar los beneficios, riesgos y alternativas del tratamiento propuesto y hacer una elección voluntaria y razonable basada en dicha información. Según el estado, puede ser o no necesaria una orden judicial
Excepciones basadas en enfermedades médicas específicas (las leyes estatales varían)	<p>El menor solicita:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Servicios psiquiátricos • Servicios para el embarazo y la anticoncepción • Análisis o tratamiento para la infección por VIH o el SIDA • Análisis y tratamiento de infecciones de transmisión sexual • Tratamiento de la drogadicción y el alcoholismo

Datos de la American Academy of Pediatrics: Consent for emergency medical services for children and adolescents, *Pediatrics* 128:427-433, 2011.

con respecto a la cuestión de si los padres tienen acceso a la información sobre el cuidado para el que un menor de edad ha dado su consentimiento. Por ello, tanto las leyes estatales que prohíben o permiten la divulgación de información confidencial como las leyes federales del Título X y de Medicaid que protegen la confidencialidad de la atención de los adolescentes son importantes al abrigo de la Regla de Privacidad de la HIPAA para determinar cuándo la información confidencial sobre los servicios de salud para menores de edad puede ser revelada a los padres.

La facturación por servicios confidenciales es compleja. Los planes comerciales de salud envían a casa una **explicación de beneficios** (EOB, por sus siglas inglesas) asegurado o beneficiario principal, donde se enumeran los servicios proporcionados por el proveedor y reembolsados por el plan de salud. Un progenitor podría recibir documentación sobre servicios de salud confidenciales prestados a un adolescente que esté a su cargo. Además, los copagos generados automáticamente con ciertos códigos de facturación para las consultas médicas y los fármacos pueden ser una barrera para los adolescentes que reciben atención, incluido el tratamiento.

Los proveedores pueden optar por establecer una política de comentar con sus pacientes adolescentes cuándo se compartirán las historias clínicas y otra información, y de desarrollar un mecanismo para alertar al personal de la consulta sobre qué información de la historia es confidencial. Por razones legales y de otro tipo debe estar presente un acompañante siempre que una paciente adolescente sea explorada por un médico de sexo masculino.

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

137.2 Métodos de cribado

Gale R. Burstein

ENTREVISTA DEL ADOLESCENTE

La preparación para una entrevista satisfactoria con un paciente adolescente varía según la relación con él. Los pacientes (y sus progenitores) que pasan de la preadolescencia a la adolescencia con el mismo profesional deben ser guiados a través de esta transición. Aunque las normas de confidencialidad son las mismas para los nuevos pacientes y los ya conocidos, el cambio de la **relación médico-paciente**, que permite una mayor intimidad en la visita y más autonomía en el proceso de salud, puede resultar amenazador tanto para el progenitor como para el adolescente. En los nuevos pacientes, las fases iniciales de la entrevista son más difíciles, dada la necesidad de establecer con rapidez una relación de comunicación con el paciente para cumplir los objetivos del encuentro. Los aspectos de **confidencialidad e intimidad** deben ser expuestos explícitamente, junto con las condiciones en las que tal confidencialidad podría verse modificada, es decir, en situaciones que supongan un riesgo vital o de seguridad. En el caso de pacientes nuevos, los padres deben ser entrevistados con el adolescente o con anterioridad para asegurar que el adolescente no perciba una violación de la confidencialidad. El médico que dedica tiempo a escuchar, evita realizar juicios de valor y el uso de la jerga de la calle y muestra respeto por la madurez emergente del adolescente tendrá una mayor facilidad de comunicación con él. El empleo de preguntas abiertas, en lugar de preguntas cerradas, facilitará aún más la obtención de la anamnesis. (La pregunta cerrada «¿Te llevas bien con tu padre?» conduce a la respuesta «Sí» o «No», en comparación con «¿Qué te gustaría que fuese distinto en tu relación con tu madre?», que podría llevar a una respuesta como «Me gustaría que dejara de preocuparse siempre por mí».)

Los **objetivos** de la entrevista o del encuentro clínico son establecer una base de información, identificar problemas y aspectos desde la perspectiva del paciente, e identificar problemas y otras cuestiones desde la perspectiva del médico basada en el conocimiento de la salud y otros temas relevantes en el grupo de edad adolescente. Se debe dar al adolescente la oportunidad de expresar sus preocupaciones y las razones por las que solicita atención médica. Tanto al adolescente como a los padres también se les debe permitir que expresen las virtudes y éxitos del adolescente, además de comunicar sus problemas.

La eficacia de una entrevista puede peligrar cuando el entrevistador está distraído con otros sucesos o personas en el consultorio, cuando los límites de tiempo son obvios para cualquiera de las partes o cuando existe un malestar patente en el paciente o el entrevistador. La necesidad de un **intérprete** cuando el paciente tiene un problema de audición o si este y el entrevistador no hablan el mismo idioma plantea dificultades, aunque no necesariamente una barrera en la mayoría de las ocasiones (v. cap. 11). Algunas observaciones durante la entrevista resultan útiles en la valoración global de la madurez del paciente, la presencia o ausencia de depresión y la relación entre los padres y el adolescente. Dado el papel fundamental de

una entrevista satisfactoria en el proceso de detección selectiva, los médicos que ofreczan una atención completa a los adolescentes deben contar con una formación y una experiencia adecuadas.

VALORACIÓN PSICOSOCIAL

Deben formularse algunas preguntas para identificar a los adolescentes con dificultades en sus **relaciones con otros compañeros** (¿Tienes un buen amigo con el que puedes compartir los secretos más personales?), de **autoimagen** (¿Hay alguna cosa que te gustaría cambiar de ti mismo?), de **depresión** (¿Cómo te ves a ti mismo de aquí a 5 años?), **escolares** (¿Cómo son tus notas este año en comparación con las del año pasado?), de **decisiones personales** (¿Te sientes presionado a actuar de alguna manera para la que no te sientes preparado?) y **trastornos alimentarios** (¿Alguna vez sientes que la comida te controla en lugar de ser al revés?). Los materiales de Bright Futures proporcionan cuestiones y formularios de entrevista con el paciente para estructurar las valoraciones. La regla mnemotécnica (del inglés) **HEADS/SF/FIRST**, básica o extendida, puede resultar útil para ayudar en la entrevista si no se dispone de los formularios ([tabla 137.4](#)). Basándose en esas valoraciones, se recomienda el asesoramiento apropiado o derivaciones a especialistas para efectuar sondeos más minuciosos o entrevistas más detalladas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Exploración de agudeza visual

El brote de crecimiento puberal puede afectar al globo ocular y dar lugar a su alargamiento y a miopía en personas con predisposición genética

Tabla 137.4

Valoración psicosocial del adolescente: regla mnemotécnica HEADS/SF/FIRST (en inglés)

Hogar: espacio, intimidad, frecuentes trasladados, vecindario

Educación/escuela: frecuentes cambios de centro escolar, repetición de curso/asignatura, informes de los profesores, vocación, actividades educativas extraescolares (idiomas, conversación, matemáticas, etc.), discapacidades de aprendizaje

Abuso: malos tratos físicos, sexuales, emocionales, verbales; disciplina parental

Drogas: tabaco, cigarrillos electrónicos o dispositivos de «vapeo», marihuana, sustancias volátiles, «drogas de diseño», fiestas «rave», otros. Droga preferida, edad de inicio del consumo, frecuencia, modo de consumo, rituales, solo o en compañía, métodos para abandonar el consumo y número de intentos

Seguridad: cinturones de seguridad, cascos, medidas deportivas de seguridad, actividades peligrosas, conducción bajo el efecto del alcohol y otras drogas

Sexualidad/identidad sexual: salud reproductiva (uso de anticonceptivos, presencia de infecciones de transmisión sexual, sentimientos, embarazo)

Familia y amigos (friends)

Familia: núcleo familiar, genograma, familia monoparental/padres casados/separados/divorciados/familia mixta, trabajos y turnos de los padres; antecedentes de adicción en familiares de primer o segundo grado, actitud de los padres frente al alcohol y las drogas, reglas; padres con enfermedades crónicas o trastorno mental

Amigos: grupo de amigos y perfil («pijos», «deportistas», «raros», genios de la informática, animadoras), pertenencia a bandas o afinidad religiosa

Imagen: percepción de la altura y el peso, musculatura corporal y aspecto físico (incluidos vestimenta, complementos, tatuajes, piercings, como tendencias de la moda u otra afirmación personal)

Actividades recreativas: dormir, hacer ejercicio, practicar deportes organizados o por libre, actividades de tiempo libre (televisión, videojuegos, juegos de ordenador, internet y chats, actividades de la iglesia o del grupo de jóvenes de la comunidad [p.ej., boy/girl scouts; hermandades]). ¿Cuántas horas al día y días a la semana dedica a ello?

Espiritualidad (spirituality) y conexión: usar el acrónimo HOPE* o FIC†; adhesión, rituales, prácticas de ocultismo, servicio comunitario o participación en actividades comunitarias.

Amenazas (threats) y violencia: autolesiones o lesiones a los demás, actitud huidiza, crueldad con los animales, armas de fuego, peleas, detenciones, robos, incendios, peleas en el colegio.

*HOPE: esperanza (hope) o seguridad para el futuro; religión organizada; espiritualidad personal y prácticas espirituales; efectos en el tratamiento médico y cuestiones relacionadas con el fin de la vida.

†FIC: Fe (creencias), importancia e influencia de la fe, apoyo comunitario.

De Dias PJ: Adolescent substance abuse. Assessment in the office, *Pediatr Clin North Am* 49:269–300, 2002.

(v. cap. 636). Así pues, debe efectuarse una exploración de agudeza visual para detectar este problema antes de que influya en el rendimiento escolar.

Audiometría

La música muy amplificada del tipo que escuchan muchos adolescentes puede originar una hipoacusia o acúfenos (v. cap. 654). Las directrices Bright Futures recomiendan un cribado auditivo en los adolescentes expuestos a ruidos intensos con regularidad, que presentan infecciones de oído recidivantes o que refieren problemas auditivos.

Medición de la presión arterial

Los criterios para el diagnóstico de la hipertensión arterial se basan en nomogramas específicos para la edad que aumentan con la maduración puberal (v. cap. 449). Una persona cuya presión arterial (PA) supera el percentil 95 para su edad es sospechosa de presentar hipertensión, independientemente de la lectura absoluta. Los adolescentes con PA entre el percentil 90 y el 95 deben recibir consejos adecuados en relación con el peso y ser explorados nuevamente al cabo de 6 meses. En aquellos con una PA por encima del percentil 90 se debe medir la presión arterial en 3 ocasiones separadas para determinar la estabilidad de la elevación antes de pasar a una estrategia de intervención. La técnica es importante: pueden obtenerse resultados falsos positivos cuando el manguito cubre menos de dos tercios de la parte superior del brazo. El paciente debe estar sentado y debe realizarse el promedio de la segunda y la tercera lecturas consecutivas, utilizando el cambio en lugar de la desaparición del sonido para medir la presión diastólica. La mayoría de los adolescentes con elevación de la PA tienen una hipertensión lóbil. Cuando la PA está por debajo de 2 desviaciones estándar (DE) para la edad, debe descartarse la anorexia nerviosa y la enfermedad de Addison.

Escoliosis

Véase el capítulo 699.

Alrededor del 5% de los chicos y el 10-14% de las chicas adolescentes presentan una curvatura leve de la columna. Esta cifra es 2-4 veces más alta que la tasa observada en niños más pequeños. La escoliosis se manifiesta habitualmente durante el pico de la curva de velocidad de crecimiento lineal, aproximadamente a los 12 años en las chicas y a los 14 en los chicos. Las curvas que miden >10 grados deben ser controladas por un ortopeda hasta que haya concluido el crecimiento.

Exploración mamaria

Véanse los capítulos 141 y 556.

La inspección visual de las mamas en las jóvenes que se hallan al inicio de la adolescencia o en la adolescencia intermedia se realiza para evaluar la progresión de la maduración sexual y proporcionar tranquilidad sobre el desarrollo.

Exploración escrotal

La inspección visual de los testículos de los jóvenes que se hallan al inicio de la adolescencia o en la adolescencia intermedia se realiza para evaluar la progresión de la maduración sexual y proporcionar tranquilidad sobre el desarrollo. La incidencia máxima de tumores de células germinales testiculares aparece al final de la adolescencia y al principio de la edad adulta. Por esta razón, la palpación de los testículos es una prueba inmediata y debe servir como modelo para enseñar la autoexploración. Dado que los varicoceles surgen a menudo en la pubertad, la exploración ofrece también la oportunidad de tranquilizar al paciente y explicarle esta entidad (v. cap. 560).

Exploración pélvica

Véase el capítulo 563.

Pruebas de laboratorio

La mayor incidencia de anemia ferropénica tras la menarquía indica la realización anual de un hematocrito en las mujeres con menstruaciones moderadas o abundantes. El estándar de referencia de esta prueba se modifica con la progresión de la pubertad, a medida que los estrógenos suprimen la eritropoyetina (v. cap. 474). También debe vigilarse el hematocrito en las poblaciones con riesgo nutricional. Los andrógenos tienen el efecto opuesto: elevan el hematocrito durante la pubertad masculina; los varones en el estadio de madurez sexual (EMS) 1 tienen un hematocrito medio del 39%, mientras que aquellos que han completado la pubertad (EMS 5; v. cap. 132) presentan un valor promedio del 43%. Se debe realizar la prueba de detección de la tuberculosis (TB) en los adolescentes con factores de riesgo, como infección por VIH, convivencia con alguien infectado por VIH, privación de libertad o carencia de hogar o existencia de otros factores de riesgo, ya que la pubertad activa la enfermedad en los que no han sido tratados previamente. El cribado de la hepatitis C debería ofrecerse a los adolescentes que refieran factores de riesgo, como consumo

de drogas por vía intravenosa, recepción de hemoderivados o de trasplante de órganos antes de 1992 o hemodiálisis a largo plazo. Casi el 10% del total de los casos de infección por VHC notificados por los CDC en 2015 se registraron en pacientes de entre 15 y 24 años de edad. Los datos de los CDC sobre vigilancia de la infección por VHC indican que, entre 2006 y 2014, el número de infecciones por VHC en mujeres en edad reproductiva (15-44 años) se duplicó. Casi la mitad de los nuevos casos se registraron en mujeres de entre 15 y 30 años. Dos tercios (67%) de los pacientes que presentaban un factor de riesgo conocido referían consumo de drogas por vía intravenosa.

Los adolescentes sexualmente activos deberían someterse a pruebas de cribado de ETS con independencia de los síntomas, según las recomendaciones de los CDC (v. cap. 146). En mujeres de ≤24 años, deben realizarse pruebas de detección selectiva de infección por clamidias y de gonorrea, pero en los varones hay menos evidencias que apoyen las pruebas sistemáticas. No existen pruebas basadas en la viabilidad, eficacia y rentabilidad que justifiquen la recomendación del cribado en todos los varones jóvenes sexualmente activos de forma rutinaria; sin embargo, se valorará el cribado de estos sujetos en situaciones clínicas que se asocian a una elevada prevalencia de infección por clamidias (p. ej., clínicas de adolescentes, centros correccionales de menores, clínicas especializadas en enfermedades de transmisión sexual), y también deberá ofrecerse a los varones jóvenes que practiquen sexo con hombres. El cribado del VIH debe comentarse y ofrecerse al menos 1 vez a todos los adolescentes de 15-18 años y a los menores y mayores de este intervalo de edad que presenten un riesgo elevado. No se recomienda el cribado habitual de adolescentes asintomáticos para ciertas ETS (p. ej., sífilis, tricomoniasis, virus del herpes simple y VPH). Sin embargo, puede ser preciso un estudio más exhaustivo de las enfermedades de transmisión sexual en los varones jóvenes que practican sexo con hombres y en las adolescentes embarazadas. La incidencia del cáncer de cuello uterino entre las adolescentes es baja y es probable que las complicaciones derivadas de los procedimientos de detección selectiva sean superiores a los beneficios obtenidos, por lo que este cribado no debe realizarse hasta los 21 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 138

Transición a la atención adulta

Cynthia M. Holland-Hall, Gale R. Burstein
y Lisa K. Tuchman

La importancia de la transición con éxito de la atención del adolescente con **necesidades especiales de atención sanitaria** (NEAS) procedente de servicios pediátricos a servicios para adultos lleva reconociéndose desde hace más de 2 décadas. La transición con éxito se asocia a mejores resultados de salud y calidad de vida; una transición mal gestionada puede conducir a pérdida de atención en un centro de salud/hogar médico (*medical home*) y al empeoramiento del control de enfermedades crónicas y de cuidados asistenciales previos.

La American Academy of Pediatrics, junto con otras asociaciones profesionales clave, publicó unas directrices detalladas y completas para incorporar servicios de transición a los **centros de salud** (*medical home*) para todos los adolescentes, independientemente de la presencia o ausencia de NEAS. Estas directrices se basan en la opinión de expertos, ya que la evidencia de los resultados de la transición es limitada. Este informe clínico hace hincapié en que la **transición** abarca mucho más que simplemente el traslado de la atención a otro profesional sanitario. Las directrices van más allá de las recomendaciones del pediatra de atención primaria, al proporcionar orientación y recursos basados en la práctica y que representan elementos de apoyo a la transición en las consultas de medicina familiar y de medicina interna. Esto incluye proporcionar asistencia al paciente en la adaptación a un modelo adulto de prestación de atención sanitaria. En la **tabla 138.1** aparecen los elementos clave de la transición en la atención sanitaria. Las herramientas para ayudar a los profesionales sanitarios a través de estos pasos pueden consultarse online en el National Center for Health Care Transition Improvement (www.gotransition.org).

Tabla 138.1 Elementos clave de la transición en el sistema de atención sanitaria

- Política de transición por escrito, que deberá compartirse con el joven, la familia, los profesionales sanitarios y el personal, explicando el sistema y las responsabilidades de todos los miembros del equipo
- Transición del registro de jóvenes para seguir el progreso de cada paciente a través del proceso de transición
- Listas longitudinales de comprobación del estado de preparación, que evalúan la capacidad del joven para la independencia, el autocontrol y la comunicación con el sistema de atención sanitaria para adultos, así como la preparación de la familia para ayudar al paciente a alcanzar estos objetivos
- Plan de transición por escrito que documenta los pasos a seguir para satisfacer las necesidades identificadas en la valoración del estado de preparación del joven, así como para identificar los recursos asistenciales de adultos más apropiados
- Para jóvenes con NEAS, servicios ampliados de transición, que incluyen atención a seguros, prestaciones, tutela y necesidades vocacionales, además de la atención de las subespecialidades para adultos
- Comunicación adecuada entre la unidad médica pediátrica y la de adultos y los subespecialistas, incluyendo un resumen médico y un plan de atención que se entregan al paciente y a los cuidadores
- Traslado de atención, dentro del rango de 18-21 años, a profesionales de atención sanitaria de adultos, con los que siguen colaborando los profesionales pediátricos como recurso hasta que se completa la transición

El proceso comienza con el desarrollo de una política de transición y con su difusión a todas las familias de adolescentes jóvenes, asegurándose de que las familias comprendan que la planificación de la transición será un elemento esencial para el mantenimiento de la salud y para el control de las visitas de atención crónica a lo largo de todos los años de la adolescencia. Hacia la mitad de la adolescencia, se debe desarrollar un plan de transición con el joven y los cuidadores familiares, que deberá luego actualizarse en posteriores visitas, hasta que el paciente esté listo para la aplicación del modelo de atención de adultos en la edad adulta temprana. Las evaluaciones periódicas para comprobar si el adolescente ya está listo son clave para planificar y anticipar los posibles retos. Es esencial para el proceso de transición la preparación y formación del adolescente en materia de comunicación, autodefensa y autocuidado. Algunos jóvenes con NEAS dependen de sus cuidadores para moverse por el sistema sanitario y no sería realista esperar una mayor independencia. Para estos jóvenes, es importante abordar la tutela, la planificación de la atención a largo plazo y las directrices avanzadas. Se ha llegado a la conclusión de que la coordinación de la atención favorece la movilidad y la participación dentro un sistema sanitario orientado a los adultos, especialmente en adolescentes con NEAS. El objetivo es ayudar a todos los jóvenes a potenciar al máximo sus capacidades a medida que se convierten en adultos jóvenes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 139

Conducta violenta

Michael N. Levas
y Marlene D. Melzer-Lange

La violencia está reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema fundamental de salud pública en todo el mundo. La OMS define la **violencia** como «la amenaza o el uso intencionado real de la fuerza física o del poder contra uno mismo, contra otra persona o contra un grupo o una comunidad que provoca o tiene una gran probabilidad de provocar una lesión, una muerte, daños psicológicos, una alteración del desarrollo o discapacidades» (v. cap. 14). Los jóvenes pueden ser agresores, víctimas o testigos (o cualquier combinación de estas tres funciones), con grado variable de la gravedad del impacto sobre el individuo, la familia o una comunidad más amplia. Se han identificado numerosos factores de riesgo de violencia en los



Fig. 139.1 Homicidios y tasas ajustadas por edad: edad de los jóvenes, 10-19 años, 1999-2015. (Datos de los Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS), 1999-2015. <http://www.cdc.gov/nicpc/wisqars/>.)

jóvenes, como la pobreza, la exclusión social relativa, la guerra, el consumo de sustancias, los trastornos psiquiátricos y una mala dinámica familiar.

EPIDEMIOLOGÍA

En 2015, los **homicidios** constituyeron la segunda causa de mortalidad en EE.UU. en personas de 10-24 años, con un total de 4.979 fallecimientos, de los que la gran mayoría fueron varones (87%) asesinados por un arma de fuego (82,8%). En 2015, la tasa de homicidios entre adolescentes de 12-17 años fue de 3,1/100.000 jóvenes, reduciéndose en un 65% con respecto al 8,4/100.000 correspondiente a 1993. La OMS ha descrito que, aparte de en EE.UU., donde la tasa de homicidios en jóvenes y adultos jóvenes fue de 10 por 100.000, la mayoría de los países con las tasas de homicidio superiores a 10 por 100.000 son países en vías de desarrollo o sujetos a cambios socioeconómicos rápidos. En EE.UU., la prevalencia de conductas que contribuyen a la violencia no ha disminuido desde 1999; las peleas y el uso de armas siguen siendo hechos frecuentes entre los jóvenes. Los homicidios relacionados con bandas o pandillas entre los jóvenes de cinco grandes ciudades estadounidenses tienen una mayor tendencia a implicar a varones jóvenes (15-19 años) pertenecientes a una minoría racial/étnica (73%) y a llevarse a cabo con un arma de fuego (90%), en comparación con los homicidios no asociados a bandas juveniles. Además, los homicidios relacionados con bandas tienden a suceder en lugares públicos, durante la tarde o la noche, y rara vez se asocian a consumo o tráfico de drogas. Por otra parte, la tasa de homicidios entre jóvenes ha venido disminuyendo, si bien, en 2015, se registró un repunte de la misma (fig. 139.1).

Los informes sobre **peleas físicas** entre adolescentes se redujeron de un 42% en 1991 al 23% en 2015. La violencia en las escuelas estadounidenses sigue siendo un problema significativo, y un 7,8% de los alumnos refirió haber participado una o varias veces en una pelea física en el entorno escolar en los últimos 12 meses. El Youth Risk Behavior Surveillance System de 2015 informó de que un 16,2% de los jóvenes habían llevado armas, como pistolas, navajas o porras, en los últimos 30 días, un 5,1% llevaba armas a la escuela y un 6% refirió haber sido amenazado o herido con algún tipo de arma en el recinto escolar. Los varones son más propensos que las mujeres a llevar una pistola o un arma, por lo que puede ser necesario un mayor control de ellos en el hogar y en la escuela. En conjunto, la **tenencia de armas** es mayor entre los varones blancos, en ocasiones ya desde los 14 años. Estas conductas relacionadas con la violencia en la escuela influyen en la percepción general de los estudiantes sobre la seguridad. Más del 5,6% de los estudiantes dejaron de acudir a clase 1 o más días en los últimos 30 días porque se sentían inseguros. Se ha comprobado que los programas de prevención a nivel escolar iniciados en la escuela primaria aminoran las conductas violentas en los estudiantes. La mejora de su seguridad a través del aumento de la vigilancia está justificada tanto en las dependencias escolares como en sus inmediaciones.

La **violencia de pareja** (o violencia en las relaciones afectivas) es la que sucede entre dos personas que mantienen una relación estrecha, y puede ser física (puñetazos, patadas, golpes, empujones), emocional (avergonzar a la pareja, amenazar, control excesivo, acoso) o sexual (forzar a la pareja a mantener relaciones sexuales sin su consentimiento). Son habituales los

incidentes de violencia de pareja en la adolescencia, entre los 11 y los 17 años. La mayor tasa de prevalencia se observa en los estudiantes de raza negra y en los de más edad. Puede comenzar con burlas, insultos o poniendo en evidencia a la pareja, aunque a menudo evoluciona a grados mayores por vía electrónica, como realizar llamadas o enviar mensajes de texto con excesiva frecuencia, o compartiendo en las redes sociales fotografías de la pareja en actitudes sexuales. Los factores de riesgo para convertirse en una víctima de la violencia de pareja son el consumo de alcohol, la idea de que la violencia de pareja es aceptable, la falta de supervisión por parte de los padres o tener un amigo implicado en una relación violenta. La mayoría de los adolescentes no denuncian esta conducta por miedo a las represalias de la pareja. Los adolescentes que sufren violencia de pareja son más propensos a experimentar un empeoramiento del rendimiento escolar, a consumir drogas y alcohol, a tener ideas suicidas y a desarrollar un trastorno de la conducta alimentaria o a padecer depresión, además de tener mayor probabilidad de sufrir situaciones de acoso en la universidad. Los programas escolares orientados a prevenir las actitudes y conductas asociadas a la violencia de pareja, como **Safe Dates** y **Dating Matters**, ofrecen experiencias formativas para cambiar las normas sociales entre los adolescentes.

Etiología

La OMS sitúa la violencia juvenil en un modelo dentro del contexto de tres grandes tipos de violencia: autoinfligida, interpersonal y colectiva. La **violencia interpersonal** se subdivide en la que afecta a los miembros de la familia o a las parejas, e incluye el maltrato infantil. La **violencia comunitaria** se produce entre individuos que no están relacionados entre sí y la **violencia colectiva** incluye los actos de violencia por parte de miembros de un grupo identificado contra otro grupo de personas por motivos sociales, políticos o económicos. Los tipos de violencia de este modelo tienen relaciones conductuales, de modo que las víctimas de malos tratos infantiles son más susceptibles de tener comportamientos interpersonales violentos y agresivos cuando son adolescentes y adultos. Entre los factores de riesgo que coexisten en los distintos tipos de violencia se encuentran el acceso a las armas de fuego, el alcoholismo y las desigualdades socioeconómicas. La ventaja de identificar los factores de riesgo comunes de los tipos de violencia radica en la posibilidad de actuar con medidas de prevención y obtener resultados positivos para más de un tipo de conducta violenta. El modelo reconoce además cuatro categorías que analizan la posible naturaleza violenta en la que participan fuerzas físicas, sexuales o psicológicas y privaciones.

El modelo social-ecológico de salud pública se centra en los determinantes tanto poblacionales como individuales de la salud, y en sus respectivas intervenciones. En el plano individual, puede haber dos tipos de jóvenes antisociales: uno cuya conducta persiste durante toda la vida y otro en el que esa conducta es de duración limitada. Los **agresores con una evolución limitada** no presentan conductas anómalas en la infancia y el tipo de comportamiento que suelen realizar incluye vandalismo, escapadas u otro tipo de conductas con un significado simbólico en el ámbito de la lucha por conseguir la autonomía de sus padres. Los **pacientes con comportamientos violentos que persisten toda la vida** muestran trastornos de la conducta en la infancia, como problemas de temperamento, de desarrollo conductual y de capacidad cognitiva; durante la adolescencia, participan en más delitos con víctimas. La existencia de **acontecimientos adversos durante la infancia** hace prever posibles problemas de salud y posible violencia en etapas posteriores. Esta hipótesis plantea que algunos factores precursores, como los malos tratos o el abandono infantil, la contemplación de violencia durante

la infancia, los malos tratos físicos o el abuso sexual durante la adolescencia y la exposición a la violencia durante la misma, así como las agresiones violentas, predisponen a los jóvenes a la aparición de comportamientos y delitos violentos, delincuencia, agresiones, suicidios o muertes prematuras. Este modelo de salud pública también resalta el entorno comunitario y otras influencias externas. Otro paradigma común sobre el comportamiento con alto riesgo de violencia hace hincapié en el balance entre los factores de riesgo y los factores protectores a nivel individual, familiar y comunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los factores de riesgo identificados para la violencia juvenil comprenden pobreza, asociación con compañeros delincuentes, bajo rendimiento o bajo nivel educativo, desconexión respecto a modelos adultos o tutores, antecedentes de violencia o acoso, desavenencias familiares, maltrato infantil, el consumo de sustancias y ciertos trastornos psiquiátricos. Los trastornos más comunes asociados con la **conducta agresiva** en los adolescentes son el retraso mental, las discapacidades de aprendizaje, los trastornos del lenguaje moderadamente graves y trastornos mentales como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y las alteraciones del estado de ánimo. La relación entre la enfermedad mental grave y las conductas violentas es más estrecha en las personas que asocian consumo o dependencia de alcohol y otras sustancias.

La incapacidad de dominar las habilidades prosociales, por ejemplo, estableciendo y manteniendo de relaciones positivas familiares/con compañeros, así como la mala resolución de conflictos, hacen que los adolescentes con estos trastornos tengan un mayor riesgo de usar la violencia física o de adoptar otras conductas de riesgo. Los **trastornos de la conducta** y el **trastorno de oposición desafiante** son diagnósticos psiquiátricos específicos cuyas definiciones incluyen una conducta violenta (tabla 139.1). Se asocian a otros trastornos, como el TDAH (v. cap. 49), y aumentan la vulnerabilidad del adolescente a la delincuencia juvenil, el consumo o abuso de sustancias tóxicas, la promiscuidad sexual, la conducta delictiva en la edad adulta, la privación de libertad o el trastorno de personalidad antisocial. Otros factores de riesgo concurrentes para la violencia juvenil son el uso de esteroides anabolizantes, los tatuajes de bandas juveniles, la creencia en la muerte prematura propia, el consumo de alcohol preadolescente y la reclusión en un centro de detención para jóvenes.

DIAGNÓSTICO

La valoración de un adolescente en riesgo o con antecedentes de presentar o padecer una conducta violenta debe ser parte de la visita de control de salud de todos los adolescentes. Las respuestas a las preguntas sobre la participación reciente en una pelea física, el hecho de llevar armas o la existencia de armas de fuego en el entorno familiar y la preocupación del adolescente por su seguridad pueden indicar que existe un problema que exige una valoración más profunda. La regla mnemotécnica **FISTS** ayuda a estructurar la valoración (tabla 139.2). Los factores adicionales de malos tratos físicos o abuso sexual, los problemas graves en la escuela, el rendimiento deficiente y el absentismo escolar, los múltiples episodios de traumatismos, el consumo de sustancias y los síntomas asociados a enfermedades psiquiátricas son indicaciones para que el adolescente sea valorado por un especialista en salud mental. En el caso de traumatismos agudos, las víctimas de agresiones no siempre son sinceras sobre las circunstancias que provocaron sus lesiones por temor a represalias o a la intervención de la policía. La prioridad terapéutica es la estabilización de las lesiones y la obtención de pruebas forenses en caso de agresiones sexuales. Sin embargo, después de cumplir esta prioridad se deberá valorar una serie de cuestiones más exhaustivas acerca de la agresión.

Tabla 139.1 Trastorno de oposición desafiante, trastorno de la conducta y delincuencia juvenil

CATEGORÍAS DE TRASTORNO PSIQUIÁTRICO		
Trastorno de oposición desafiante	Trastorno de la conducta	Categoría legal de delincuencia juvenil
Patrón recidivante de comportamiento de oposición, hostil, desafiante y desobediente frente a las figuras de autoridad que condiciona un efecto adverso considerable sobre el rendimiento (p. ej., social, académico, laboral)	Patrón persistente o repetido de comportamiento que viola los derechos básicos de los demás o las principales normas o reglas sociales clave aplicables a la edad del paciente	Infracciones ilegales para la edad; actos ilícitos
Ejemplos: perder los nervios, discutir con los adultos, desafiar o negarse a cumplir las normas o solicitudes de los adultos, comportamiento molesto, culpabilización de los demás, actitud irritable, resentida o rencorosa	Ejemplos: peleas físicas, engaños, robos, destrucción de la propiedad, amenaza o daño físico real a personas o animales, conducción sin permiso, prostitución, violación (aunque no se considere así en el sistema legal)	Ejemplos: arrestos o juicios únicos o múltiples por cualquiera de las siguientes razones: robo, destrucción de la propiedad, amenaza o daño físico a personas o animales, conducción sin permiso, prostitución o violación
Diagnosticado por un psiquiatra	Diagnosticado por un psiquiatra	Adjudicado por el sistema legal

De Greydanus DE, Pratt HD, Patel DR, et al.: The rebellious adolescent, *Pediatr Clin North Am* 44:1460, 1997.

TRATAMIENTO

Cuando el paciente sufre lesiones agudas secundarias a una agresión violenta, el plan terapéutico deberá seguir las pautas establecidas por el protocolo modelo de la American Academy of Pediatrics, que incluye la estabilización de las lesiones, su evaluación y tratamiento, la valoración de las circunstancias de la agresión, la evaluación y el apoyo psicológicos, la evaluación por los servicios sociales sobre las circunstancias que rodearon a la agresión y un plan terapéutico sobre el alta, que se diseña para proteger al adolescente de episodios posteriores de lesiones, prevenir las represalias y minimizar el desarrollo de discapacidad psicológica. Tanto las víctimas como los testigos de violencia están en situación de riesgo de sufrir un trastorno de estrés posttraumático, así como una conducta futura agresiva o violenta. El uso de un enfoque da **atención informada sobre el trauma** permite a los profesionales ayudar a las víctimas y los testigos a desarrollar vínculos que favorezcan la recuperación y la capacidad de adaptación. Los **programas de intervención sobre la violencia de base hospitalaria** se han demostrado satisfactorios para prestar apoyo a los jóvenes que ha sufrido una lesión violenta en el servicio de urgencias, en el hospital o en el ámbito comunitario.

Se usan múltiples modalidades terapéuticas de forma simultánea para tratar a los adolescentes con conductas persistentes de violencia y agresividad. Se utilizan desde la terapia cognitivo-conductual, que implica a la persona y a la familia, hasta intervenciones familiares específicas (educación de los padres, tratamiento multisistémico) y farmacoterapia. El tratamiento de las

enfermedades concurrentes, como el TDAH, la depresión, la ansiedad y el consumo de sustancias, parece reducir la conducta agresiva.

PREVENCIÓN

La OMS establece un enfoque multifactorial para la prevención, con consideración de estrategias de educación parental y desarrollo en la primera infancia, estrategias de desarrollo de capacidades académicas y sociales en el ámbito escolar, estrategias para jóvenes expuestos a mayor riesgo de episodios de violencia, o ya implicados en ellos, y estrategias basadas en relaciones, comunitarias y sociales (tabla 139.3). Los enfoques de **educación parental y desarrollo en la primera infancia** se concentran en trabajar con las familias para favorecer un entorno de crianza no violento, a través de visitas a los domicilios y constitución de grupos de padres, así como en enseñarles a estos estrategias de afrontamiento y modos de resolución no violenta de conflictos para todos los niños y familiares. Las **estrategias de desarrollo de capacidades académicas y sociales en el ámbito escolar** se centran más en los familiares y en los compañeros de los estudiantes, especialmente en aquellos que pueden desencadenar respuestas agresivas o violentas. Las soluciones consisten en la mejora de las habilidades de afrontamiento o de solución de problemas en casos de acoso escolar, mediación de compañeros, prevención de la violencia de pareja y programas extracurriculares. Las **estrategias para jóvenes expuestos a mayor riesgo de episodios de violencia, o ya implicados en ellos** incluyen abordajes terapéuticos de salud mental, servicios de atención a víctimas de delitos, capacitación profesional, tutoría e intervenciones en pandillas o bandas. Estos jóvenes son los más expuestos a repetir un acto violento o a ser privados de libertad en el futuro. Las **estrategias comunitarias y sociales** incluyen acciones de defensa y legislativas más amplias, así como cambios en las normas culturales hacia las conductas violentas. Una estrategia de prevención concreta puede englobar varios enfoques, como las recomendaciones sobre prevención del uso de armas de fuego que incluyan mejores seguros en las armas, educación pública y defensa legislativa. Otros esfuerzos se dirigen hacia la creación de una base de datos nacional para seguir y definir el problema de la violencia juvenil. El **National Violent Death Reporting System** recopila y analiza los datos sobre muertes violentas procedentes de 40 estados y pretende mejorar la vigilancia de las tendencias actuales, compartir la información entre los distintos estados, establecer una colaboración entre organizaciones estatales y comunitarias, y desarrollar e implementar programas de prevención e intervención. Los Centers for Disease Control and Prevention describen algunos programas concretos que han tenido éxito y resumen el contenido de los mismos en su página web (www.cdc.gov).

Tabla 139.2 Regla mnemotécnica FISTS para valorar el riesgo de violencia de un adolescente

F: Peleas (<i>Fighting</i>)	(¿En cuántas peleas estuviste implicado/a el año pasado? ¿Cuál fue la última?)
I: Lesiones (<i>Injuries</i>)	(¿Te has lesionado alguna vez? ¿Has lesionado a alguien alguna vez?)
S: Sexo (<i>Sex</i>)	(¿Te pega tu pareja? ¿Pegas a tu pareja? ¿Te han forzado alguna vez a tener relaciones sexuales?)
T: Amenazas (<i>Threats</i>)	(¿Te ha amenazado alguien con un arma? ¿Qué ocurrió? ¿Ha cambiado algo para que te sientas más seguro/a?)
S: Defensa propia (<i>Self-defense</i>)	(¿Qué haces si alguien intenta pelear contigo? ¿Has llevado alguna vez un arma como medio de defensa personal?)

La regla mnemotécnica FISTS se ha adaptado con la autorización de la Association of American Medical Colleges. Alpert EJ, Sege RD, Bradshaw YS. Interpersonal violence and the education of physicians. Acad Med 72:S41-S50, 1997.

Tabla 139.3 Estrategias de la OMS de prevención de la violencia entre los jóvenes

ESTRATEGIAS	CONTEXTO/PROGRAMAS	EFICACIA
Estrategias de educación parental y desarrollo en la primera infancia	Programas de visitas domiciliarias Programas de educación parental Programas de desarrollo en la primera infancia	?
Estrategias de desarrollo de capacidades académicas y sociales en el ámbito escolar	Desarrollo de capacidades vitales y sociales Prevención del acoso (<i>bullying</i>) Programas de enriquecimiento académico Programas de prevención de la violencia de pareja Incentivos económicos para adolescentes que asisten a clase Mediación de los compañeros Actividades extracurriculares y de tiempo de ocio estructuradas	+
Estrategias para jóvenes expuestos a mayor riesgo de episodios de violencia, o ya implicados en ellos	Abordajes terapéuticos Capacitación profesional Tutoría Programas de prevención de la violencia de bandas y callejera	+
Estrategias basadas en relaciones, comunitarias y sociales	Vigilancia policial en zonas críticas Vigilancia policial orientada a la comunidad y los problemas Reducción del acceso a las bebidas alcohólicas y a su consumo problemático Programas de control de drogas Reducción del acceso a las armas de fuego y a su uso ilícito Modificación espacial y rehabilitación urbana Desconcentración de la pobreza	+

+, Resultado prometedor (estrategias que incluyen 1 o más programas avalados por al menos 1 estudio que demuestre prevención de la comisión y/o padecimiento de actos de violencia juvenil, o al menos 2 estudios que demuestren cambios positivos en los riesgos o los factores de protección clave en lo relativo a la violencia juvenil).

?, Resultado dudoso por evidencias insuficientes (estrategias que incluyen 1 o más programas de estrategia dudosa).

+/-, Dudoso por obtención de resultados variables (estrategias para las cuales la evidencia es variable; algunos programas tienen un significativo efecto positivo sobre la violencia juvenil, mientras que otros tienen un significativo efecto negativo).

De World Health Organization (WHO) Library Cataloguing-in Publication Data, Preventing youth violence: an overview of the evidence, 2015.

Capítulo 140

Abuso de sustancias

Cora Collette Breuner

Aunque existen variaciones en los porcentajes dependiendo del país y de la cultura, una proporción importante de los adolescentes consumirán sustancias, tales como alcohol, tabaco, marihuana natural y sintética, opiáceos y estimulantes. Sus reacciones al exponerse a estas sustancias y las consecuencias derivadas están influidas por una compleja interacción entre el desarrollo biológico y psicosocial, los mensajes ambientales, la legalidad y las actitudes sociales. La posibilidad de que se produzcan resultados adversos, incluso con el uso ocasional en adolescentes, como accidentes de tráfico y otras lesiones, es una justificación suficiente para considerar que cualquier consumo de drogas en los adolescentes comporta un riesgo considerable.

Las personas que inician el consumo de drogas a una edad temprana corren un mayor riesgo de volverse adictos que quienes prueban las drogas al principio de la edad adulta. El consumo de drogas en los adolescentes más jóvenes puede actuar como un sustituto para el desarrollo de estrategias de afrontamiento apropiadas para la edad y aumentar la vulnerabilidad para una toma de decisiones inadecuada. El primer consumo de las drogas más utilizadas (el alcohol) se produce antes de los 18 años, con un 88% de las personas que refieren haber consumido alcohol por primera vez antes de los 21 años de edad, que es la edad legal para beber en EE.UU. Es interesante reseñar que los inhalantes se han identificado como una droga de inicio popular para los jóvenes de 8.º grado de secundaria (13-14 años).

Cuando el consumo de drogas comienza a alterar negativamente el funcionamiento de los adolescentes en la escuela y en casa, y se observan conductas de riesgo, la intervención está justificada. El consumo preocupante de drogas es un fenómeno generalizado, que infiltra todos los segmentos socioeconómicos y culturales de la población. Es uno de los problemas de salud pública más costosos y difíciles a los que se enfrentan todas las sociedades y culturas. El profesional clínico se enfrenta al reto de identificar a los jóvenes en situación de riesgo de consumo de sustancias y ofrecer una intervención temprana. El desafío para la comunidad y la sociedad es la creación de normas que disminuyan la probabilidad de que se produzcan

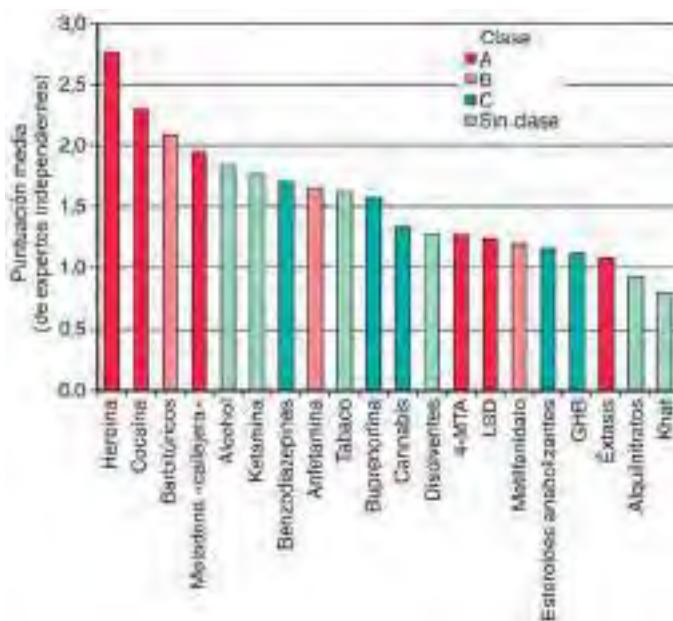


Fig. 140.1 Puntuaciones medias de efectos perjudiciales para 20 sustancias según un panel de expertos, basadas en 3 criterios: perjuicio físico al consumidor, potencial de dependencia y efecto sobre la familia, la comunidad y la sociedad. La clasificación según la Misuse of Drugs Act se muestra por el color de cada barra, cuando resulta apropiado. Las drogas de clase A se consideran potencialmente las más peligrosas y las de clase C, las menos peligrosas. (De Nutt D, King LA, Saulsbury W, et al: Development of a rational scale to access the harm of drugs of potential misuse, Lancet 369:1047-1053, 2007.)

resultados adversos para la salud de los adolescentes, así como promover y facilitar oportunidades a los adolescentes para elegir opciones más saludables y seguras. Identificar las drogas más *lesivas*, y en ocasiones centrar la atención en la *reducción del daño* con o sin abstinencia, es un enfoque moderno destacado en materia de consumo de sustancias en los adolescentes (figs. 140.1 y 140.2).

ETIOLOGÍA

El consumo de sustancias tiene orígenes multifactoriales (fig. 140.3). Los factores biológicos, como la predisposición genética, están bien establecidos. Conductas como rebeldía, mal rendimiento escolar, delincuencia, actividad criminal y rasgos de la personalidad como baja autoestima, ansiedad y falta de autocontrol suelen asociarse con el inicio del consumo de drogas o suelen precederlo. Los trastornos psiquiátricos a menudo coexisten con el consumo de sustancias en la adolescencia. Los trastornos de la conducta y los trastornos de personalidad antisocial son los diagnósticos más frecuentes que coexisten con el consumo de sustancias, sobre todo en los varones. Los adolescentes con depresión (v. cap. 39), trastorno por déficit de atención (v. cap. 49), ansiedad (v. cap. 38) y trastornos alimentarios (v. cap. 41) presentan tasas elevadas de consumo de sustancias. Los factores determinantes del consumo y abuso de sustancias en la adolescencia se han explicado con varios modelos teóricos, que incluyen factores individuales, las relaciones importantes con otras personas y también factores comunitarios o del entorno. Los modelos incorporan el equilibrio entre los factores de

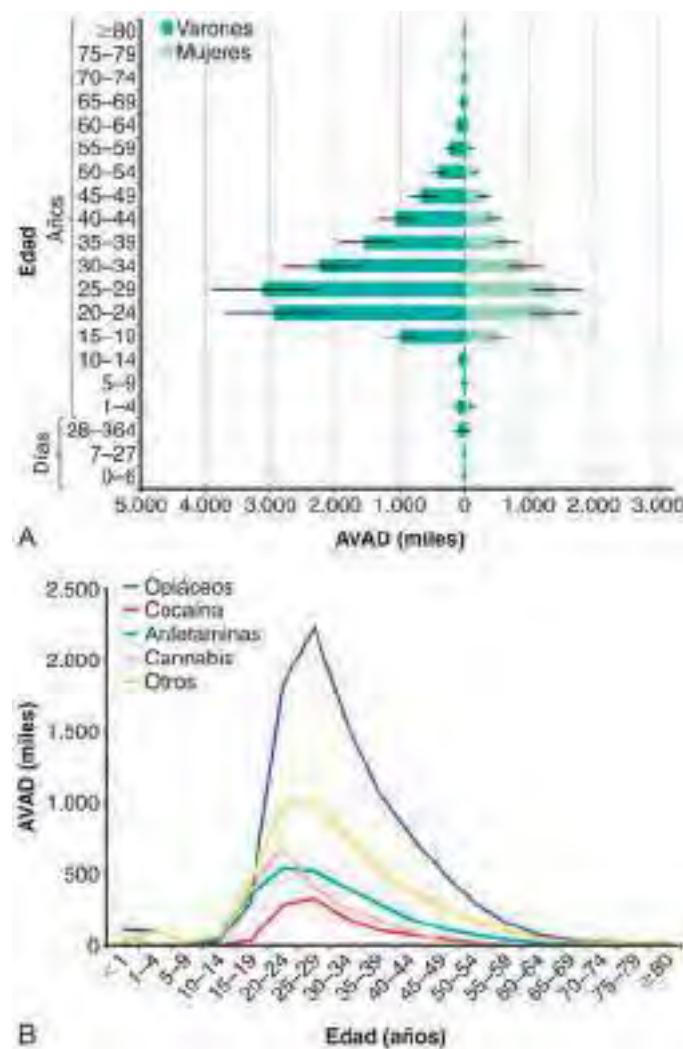


Fig. 140.2 Carga total (en AVAD) de la dependencia de las drogas por edad y sexo en 2010. A, AVAD atribuibles a la dependencia de las drogas, por edad y sexo. B, AVAD atribuibles a la dependencia de cada tipo de droga, por edad. AVAD, Años de vida ajustados por discapacidad. (De Degenhardt L, Whitford HA, Ferreri AJ, et al: Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease study 2010. Lancet 382:1569, 2013.)

Tabla 140.1 Valoración de la gravedad del consumo de drogas en la adolescencia

VARIABLE	0	+1	+2
Edad (años)	>15 años	<15 años	
Sexo	Varón	Mujer	
Antecedentes familiares de abuso de sustancias		Sí	
Contexto de consumo	En grupo		Solo
Estado afectivo previo al consumo	Alegre	Siempre malo	Triste
Rendimiento escolar	Bueno, mejora		Recientemente deficiente
Consumo previo a la conducción	Ninguno		Sí
Antecedentes de accidentes	Ninguno		Sí
Momento de la semana	Fines de semana	Días de la semana	
Momento del día		Al salir de clase	Antes o durante la clase
Tipo de droga	Marihuana, cerveza, vino	Alucinógenos, anfetaminas	Whisky, opiáceos, cocaína, barbitúricos

Puntuación total: 0-3, poco preocupante; 3-8, grave; 8-18, muy grave.

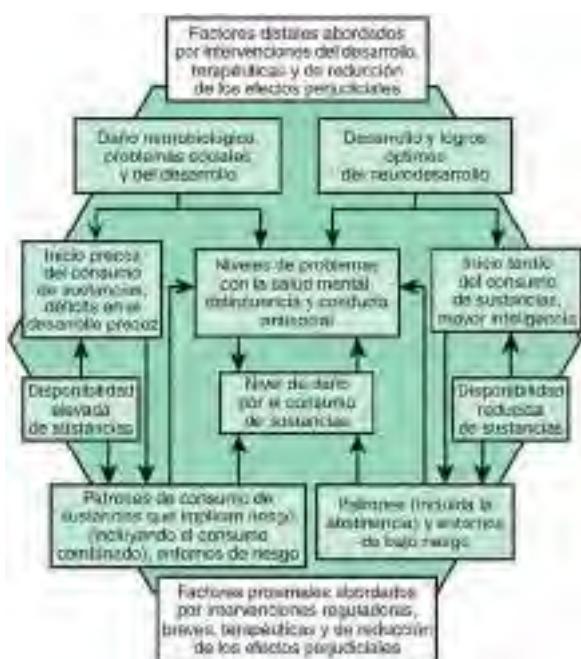


Fig. 140.3 Modelo de protección y riesgo de los determinantes distales y proximales del consumo peligroso de sustancias y efectos perjudiciales relacionados. (De Toumbourou JW, Stockwell T, Neighbors C, et al.: Interventions to reduce harm associated with adolescent substance use, Lancet 369:1391-1401, 2007.)

riesgo y los factores protectores o de afrontamiento que contribuyen a las diferencias individuales entre adolescentes con factores de riesgo similares que no sufren los efectos adversos.

Los factores de riesgo para el *consumo de drogas* en la adolescencia pueden diferir de los del *abuso de drogas* en dicha etapa. El *consumo* suele relacionarse más con factores sociales y de los compañeros, mientras que el *abuso* suele depender en mayor medida de factores psicológicos y biológicos. La probabilidad de que un adolescente por lo demás normal experimente con drogas puede depender de la facilidad para conseguirlas, del valor positivo o funcional percibido, del riesgo percibido que se asocia con el consumo y de la presencia o no de limitaciones para el consumo determinadas por su sistema de valores culturales o de otro tipo relevantes. El adolescente que abusa de las drogas puede tener factores genéticos o biológicos que coexisten con la dependencia de una droga determinada para poder afrontar las actividades cotidianas.

Varias preguntas de la anamnesis pueden ayudar a determinar la gravedad del problema con las drogas mediante un sistema de valoración (tabla 140.1). Como parte de la valoración de cualquier niño o adolescente que abusa de drogas, se debe determinar el tipo de sustancia empleada (marihuana frente a heroína), las circunstancias del consumo (solo o en grupo), la frecuencia y el momento del consumo (a diario antes de clase o de forma ocasional los fines

Tabla 140.2 Fases del abuso de sustancias en la adolescencia

FASE	DESCRIPCIÓN
1	Potencial de abuso <ul style="list-style-type: none"> Menor control de los impulsos Necesidad de gratificación inmediata Disponibilidad de drogas, alcohol, inhalantes Necesidad de aceptación por los compañeros
2	Experimentación: aprendizaje de la euforia <ul style="list-style-type: none"> Uso de inhalantes, tabaco, marihuana y alcohol con amigos Pocas o nulas consecuencias Este consumo puede aumentar en los fines de semana Escasos cambios de conducta
3	Uso habitual: búsqueda de la euforia <ul style="list-style-type: none"> Consumo de otras drogas, como estimulantes, LSD, sedantes Cambios de conducta y algunas consecuencias Mayor frecuencia de uso; consumo en soledad Compra o robo de drogas
4	Uso habitual: preocupación por el «subidón» <ul style="list-style-type: none"> Consumo diario de drogas Pérdida de control Múltiples consecuencias y comportamientos de riesgo Alejamiento de la familia y los amigos «honestos»
5	Agotamiento (<i>burnout</i>): el consumo de drogas se percibe como algo normal <ul style="list-style-type: none"> Adicción cruzada o consumo de varias sustancias Culpa, retraimiento, vergüenza, remordimiento, depresión Deterioro físico y mental Aumento de los comportamientos de riesgo, autodestrucción, suicidio

de semana), el estado de salud mental actual y el estado funcional global, incluyendo hábitos de sueño y de uso de dispositivos de pantalla. También debe considerarse la fase del consumo/abuso de las drogas (tabla 140.2). Un adolescente puede pasar meses o años en la fase de experimentación, probando diversas sustancias ilegales, incluidas las drogas más frecuentes: cigarrillos, alcohol y marihuana. Hasta que el consumo con regularidad provoca consecuencias negativas (consumo problemático) no suele identificarse que el adolescente tiene un problema, ya sea por los progenitores, por los amigos, por los profesores o por un profesional sanitario. Determinados factores protectores amortiguan los factores de riesgo y ayudan a predecir el resultado a largo plazo de la experimentación. Unos padres que dan apoyo emocional y tienen una comunicación abierta con sus hijos, la participación en actividades escolares organizadas, contar con tutores o modelos a imitar fuera del hogar y el reconocimiento de la importancia de los logros académicos son ejemplos de los factores de protección destacados.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU., las sustancias consumidas por adolescentes que más se notifican son el alcohol, el tabaco y la marihuana ([tabla 140.3](#)). La prevalencia del consumo de sustancias y las conductas de riesgo asociadas varían en función de la edad, el sexo, la raza/etnia y otros factores sociodemográficos. Los adolescentes más jóvenes suelen referir un menor consumo de drogas que los de mayor edad, excepto en el caso de los inhalantes (en 2016, el 4,4% a los 14 años, el 2,8% a los 16 años, el 1% a los 18 años). Los varones tienen tasas más elevadas de consumo de sustancias tanto legales como ilegales que las mujeres, y las diferencias más marcadas se observan en sus tasas superiores de consumo frecuente de tabaco sin humo, puros y esteroides anabolizantes. Durante muchos años, los jóvenes de 18 años de raza negra notificaron tasas de prevalencia de consumo de casi todas las drogas, a lo largo de su vida, anuales, mensuales y diarias, inferiores a las de sus coetáneos de raza blanca o hispanos. No obstante, este dato tiene menor vigencia en la actualidad, época en la que el consumo de drogas entre la población negra es similar al de otros grupos.

La distribución del consumo anual de marihuana por raza/etnia varía según las edades (grupos de 14, 16 y 18 años). En los tres grupos, la prevalencia es mayor entre estudiantes hispanos. Las diferencias en dicha prevalencia son proporcionalmente mayores en el grupo de 14 años de edad (13% para los hispanos, 7,8% para los blancos), algo menores en el de 16 años (27% para los hispanos y 24% para los blancos) y apenas significativas en el de 18 años (37% para los hispanos y 35% para los blancos). Los afroamericanos quedan comprendidos entre los hispanos y los blancos en los dos primeros grupos, mientras que quedan ligeramente por debajo de ellos en el de 18 años (35%).

El número de estudiantes de 18 años que refirieron haber consumido fármacos psicoterápicos dispensados con receta, incluidos anfetaminas, sedantes (barbitúricos), tranquilizantes y opiáceos distintos de la heroína, disminuyó en 2016 ([tabla 140.4](#)). Las prevalencias respectivas sobre el consumo durante toda la vida, anual o mensual fueron del 18, 12 y 5,4%, lo que indica que una sustancial proporción de los adolescentes aún hace uso no médico de estos fármacos dispensados con receta. Los adolescentes de entornos rurales son más propensos que los de entornos urbanos a consumir fármacos recetados sin motivos médicos; este consumo se asocia a un deterioro del estado de salud, con episodios de depresión mayor y con el consumo de otras drogas (marihuana, cocaína, alucinógenos e inhalantes) y alcohol. En un estudio a gran escala sobre las exposiciones a medicamentos recetados en 16.209 adolescentes, el 52,4% eran mujeres y la edad media era de 16,6 años. Los cinco fármacos de los que se abusaba o se hacía un mal uso con mayor frecuencia fueron hidrocodona (32%), anfetaminas (18%), oxicodeona (15%), metilfenidato (14%) y tramadol (11%). Muchos de estos medicamentos los encuentran en casa de sus padres y algunos se venden sin receta (dextrometorfano, seudoefedrina), mientras que otros los compran a traficantes en la escuela o el instituto. Los adolescentes que consumen opiáceos sin motivos médicos suelen consumir otras sustancias al mismo tiempo. Las combinaciones más frecuentes de los opiáceos son con marihuana, alcohol, cocaína y tranquilizantes, por lo que corren el riesgo de sufrir graves complicaciones o sobredosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque las manifestaciones dependen del tipo de sustancia, los adolescentes que consumen drogas suelen acudir a la consulta sin hallazgos físicos evidentes. El consumo se detecta con más frecuencia en adolescentes que han sufrido un traumatismo, como un accidente de tráfico, lesiones por caída de la bicicleta o violencia. En situaciones de urgencia se recomienda obtener una anamnesis detallada sobre el consumo de sustancias y realizar una prueba de detección de alcohol en sangre y orina; aunque cada vez son menos populares, las sustancias ilegales conocidas como «drogas de discoteca» se deben tener en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial de un adolescente con una alteración del nivel de conciencia ([tabla 140.5](#)). En un adolescente que acude a urgencias con una alteración del nivel de conciencia se debe descartar el consumo de drogas como parte del diagnóstico diferencial ([tabla 140.6](#)). Se recomienda el cribado del consumo de sustancias en pacientes con trastornos psiquiátricos y de la conducta. Otras manifestaciones clínicas del consumo de sustancias dependen de la vía utilizada, ya que la intravenosa se asocia a «trácticos» venosos o marcas por agujas y la inhalación nasal de drogas origina lesiones en las mucosas. Las crisis comitiales pueden ser consecuencia directa de ciertas drogas, como la cocaína, la marihuana sintética o las anfetaminas, o de un efecto de abstinencia en el caso de los barbitúricos o los tranquilizantes.

CRIBADO DE LOS TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

En el contexto de la asistencia primaria, el examen de salud anual permite identificar a los adolescentes con problemas de consumo o abuso de sustancias. Las preguntas directas y la valoración del rendimiento escolar, de las

relaciones familiares, así como de las actividades con los compañeros, pueden requerir entrevistas más profundas cuando se detecta algún problema en estas áreas. Además, se dispone de varios cuestionarios de autoevaluación con diversos niveles de estandarización, longitud y fiabilidad. La **regla mnemotécnica CRAFFT** (en inglés) está diseñada específicamente para el cribado del consumo de sustancias en adolescentes en asistencia primaria ([tabla 140.7](#)). Se deben establecer sólidos niveles de intimidad y confidencialidad al preguntar al adolescente sobre los aspectos específicos de su experimentación o consumo de sustancias. La entrevista de los progenitores puede ofrecer información adicional sobre los signos de alerta precoces que no se han apreciado o que el adolescente ha descartado. Algunos de estos signos de alerta precoces de consumo de sustancias por adolescentes son los cambios en el estado de ánimo, el apetito o el patrón de sueño, la disminución del interés por la escuela o del rendimiento escolar, la pérdida de peso, la conducta secretista sobre los planes sociales o la desaparición de bienes como dinero o joyas de la casa. El uso del cribado de drogas en orina se recomienda en determinadas circunstancias: 1) síntomas psiquiátricos para descartar una enfermedad concurrente o diagnósticos dobles, 2) alteraciones significativas del rendimiento escolar u otras conductas diarias, 3) accidentes frecuentes, 4) episodios frecuentes de problemas respiratorios, 5) valoración de accidentes de tráfico o lesiones graves y 6) procedimiento de control durante un programa de recuperación. La [tabla 140.8](#) muestra los tipos de pruebas más frecuentes que se suelen emplear para detectar una sustancia, junto con el periodo de retención aproximado entre consumo e identificación de la sustancia en la orina. La mayoría de los métodos iniciales de cribado usan un inmunoanálisis, como las técnicas de inmunoanálisis con multiplicación enzimática, seguido de una prueba de confirmación, como la espectrometría de masas o la cromatografía de gases, muy específicas y sensibles. Se deben tener en cuenta los resultados falsos positivos por otras sustancias, sobre todo ante discrepancias entre los hallazgos físicos y los resultados de las pruebas en orina. En 2007, la American Academy of Pediatrics (AAP) publicó unas directrices que desaconsejan firmemente el uso de pruebas de rutina en el hogar o en la escuela para detectar las drogas.

DIAGNÓSTICO

El *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)* ya no identifica los trastornos por consumo de sustancias como trastornos de abuso o dependencia. Se define el trastorno por consumo de sustancias como un conjunto de síntomas cognitivos, conductuales y psicológicos que indican el consumo de una sustancia por parte de un adolescente aunque existan datos que indiquen que la sustancia está perjudicando al adolescente. Incluso tras la desintoxicación, el trastorno por uso de sustancias puede producir cambios permanentes en los circuitos cerebrales, con los consiguientes cambios conductuales. Existen 11 criterios para describir cuatro categorías de patrones de conducta asociados al consumo de la sustancia: *pérdida de control, deterioro social, riesgo aumentado y criterios farmacológicos*. La 1.^a categoría, la de **pérdida de control**, define a un sujeto que consume cantidades cada vez mayores de la sustancia y que manifiesta un deseo persistente de reducir el consumo, fracasando en el intento. El individuo puede dedicar una gran cantidad de tiempo a obtener la sustancia, a consumirla o a recuperarse de sus efectos, y expresa un intenso deseo por la droga, generalmente en contextos en los que la droga se encuentra disponible, como en un tipo concreto de situación social. El 2.^º grupo de criterios (5-7) refleja un **deterioro social**, como la incapacidad de lograr el rendimiento esperado en la escuela, el hogar o el trabajo, el aumento de los problemas sociales y la separación de la familia. El 3.^º grupo comprende dos criterios sobre la **mayor implicación en situaciones de riesgo** asociadas al consumo de la sustancia, y el 4.^º grupo incluye dos criterios referentes a las **respuestas farmacológicas** (tolerancia y/o abstinencia). Según el número total de criterios presentes se clasifica el trastorno como leve, moderado o grave.

Estos criterios pueden tener limitaciones en cuanto a su aplicación en adolescentes, debido a los distintos patrones de consumo, las implicaciones para el desarrollo y otras consecuencias relacionadas con la edad. Los adolescentes que cumplen los criterios diagnósticos deben ser remitidos a un programa de tratamiento del trastorno por consumo de sustancias, salvo que el médico de atención primaria tenga una formación específica en medicina de las adicciones.

COMPLICACIONES

El consumo de sustancias en la adolescencia se asocia a enfermedades concurrentes y a actos de delincuencia juvenil. El joven puede participar en otras conductas de alto riesgo, como robos, asaltos, tráfico de drogas o prostitución, para conseguir el dinero necesario para adquirir drogas o alcohol. El consumo habitual de cualquier droga termina disminuyendo la capacidad de juicio y se asocia a actividades sexuales no protegidas,

El texto continúa en la página 1048

Tabla 140.3 Tendencias en la prevalencia anual (%) del consumo de varias drogas en estudiantes de 14, 16 y 18 años combinados.

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Cualquier droga ilegal ^c	20,2	19,7	23,2	27,6	31,0	33,6	34,1	32,2	31,9	31,4	31,8	30,2	28,4	27,6	27,1
Cualquier droga ilegal distinta de la marihuana ^c	12,0	12,0	13,6	14,6	16,4	17,0	16,8	15,8	15,6	15,3 [#]	16,3	14,6	13,7	13,5	13,1
Cualquier droga ilegal incluidos los inhalantes ^c	23,5	23,2	26,7	31,1	34,1	36,6	36,7	35,0	34,6	34,1	34,3	32,3	30,8	30,1	30,1
Marihuana/hachís	15,0	14,3	17,7	22,5	26,1	29,0	30,1	28,2	27,9	27,2	27,5	26,1	24,6	23,8	23,4
Marihuana sintética	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Inhalantes	7,6	7,8	8,9	9,6	10,2	9,9	9,1	8,5	7,9	7,7	6,9	6,1	6,2	6,7	7,0
Alucinógenos	3,8	4,1	4,8	5,2	6,6	7,2	6,9	6,3	6,1	5,4 [#]	6,0	4,5	4,1	4,0	3,9
LSD	3,4	3,8	4,3	4,7	5,9	6,3	6,0	5,3	5,3	4,5	4,1	2,4	1,6	1,5	1,5
Alucinógenos distintos del LSD	1,3	1,4	1,7	2,2	2,7	3,2	3,1	2,9	2,9	2,8 [#]	4,0	3,7	3,6	3,4	3,4
Éxtasis (MDMA) ^d , original	—	—	—	—	—	3,1	3,4	2,9	3,7	5,3	6,0	4,9	3,1	2,6	2,4
MDMA, revisada	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Salvia (Salvia divinorum)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cocaína	2,2	2,1	2,3	2,8	3,3	4,0	4,3	4,5	4,5	3,9	3,5	3,7	3,3	3,5	3,5
Crack	1,0	1,1	1,2	1,5	1,8	2,0	2,1	2,4	2,2	2,1	1,8	2,0	1,8	1,7	1,6
Otros tipos de cocaína	2,0	1,8	2,0	2,3	2,8	3,4	3,7	3,7	4,0	3,3	3,0	3,1	2,8	3,1	3,0
Heroína	0,5	0,6	0,6	0,9	1,2	1,3	1,3	1,2	1,3	1,3	0,9	1,0	0,8	0,9	0,8
Con aguja	—	—	—	—	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Sin aguja	—	—	—	—	0,9	0,9	1,0	0,9	1,0	1,1	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7
Oxicodona	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2,7	3,2	3,3	3,4
Hidrocodona/paracetamol	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6,0	6,6	5,8	5,7
Anfetaminas ^c	7,5	7,3	8,4	9,1	10,0	10,4	10,1	9,3	9,0	9,2	9,6	8,9	8,0	7,6	7,0
Metilfenidato	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,2	3,8	3,5	3,6	3,3
Anfetaminas combinadas	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Metanfetamina	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4,1	3,5	3,4	3,2	3,0	2,6
Sales de baño (estimulantes sintéticos)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tranquilizantes	2,8	2,8	2,9	3,1	3,7	4,1	4,1	4,4	4,4	4,5 [#]	5,5	5,3	4,8	4,8	4,7
Medicamentos para la tos/el resfriado dispensados sin receta	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Flunitrazepam	—	—	—	—	—	1,1	1,1	1,1	0,8	0,7	0,9 [#]	0,8	0,8	0,9	0,8
GHB ^b	—	—	—	—	—	—	—	—	—	14	1,2	1,2	1,2	1,1	0,8
Ketamina ^b	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2,0	1,9	2,0	1,7	1,3	1,0
Alcohol	67,4	66,3 [#]	59,7	60,5	60,4	61,4	59,7	59,0	59,3	58,2	55,3	54,4	54,0	51,9	51,9
Borracheras	35,8	34,3	34,3	35,0	35,9	36,7	36,9	35,5	36,0	35,9	35,0	32,1	31,2	32,5	30,8
Bebidas alcohólicas saborizadas	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	44,5	43,9	—
Bebidas alcohólicas que contienen cafeína	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vapeo	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vapeo de nicotina	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vapeo de marihuana	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vapeo solo de saborizantes	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Productos solubles del tabaco	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Snus	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Esteroides	1,2	1,1	1,0	1,2	1,3	1,1	1,2	1,3	1,7	1,9	2,0	2,0	1,7	1,6	1,3

	MÁXIMO CAMBIO EN EL AÑO 2017										MENOR CAMBIO EN EL AÑO 2017			
	CAMBIO 2016-2017					Cambio absoluto			Cambio proporcional ^a		Cambio absoluto	Cambio proporcional ^a		
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Cambios	Cambios
Cualquier droga ilegal ^c	25,8	24,8	24,9	25,9	27,3	27,6	27,1	28,6 ^f	27,2	26,8	25,3	26,5	+1,2	-0,7
Cualquier droga ilegal distinta de la marihuana ^c	12,7	12,4	11,9	11,6	11,8	11,3	10,8	11,4 ^d	10,9	10,5	9,7	9,4	-0,3	-1,5 ss
Cualquier droga ilegal incluidos los inhalantes ^c	28,7	27,6	27,6	28,5	29,7	29,8	29,0	30,5 ^f	28,5	28,4	26,3	28,3	+2,0 ss	-0,6
Marihuana/hachís	22,0	21,4	21,5	22,9	24,5	25,0	24,7	25,8	24,2	23,7	22,6	23,9	+1,3 s	-6,2 ss
Marihuana sintética	-	-	-	-	-	-	-	8,0	6,4	4,8	4,2	3,1	-0,4 s	-5,2 ss
Inhalantes	6,9	6,4	6,4	6,1	6,0	5,0	4,5	3,8	3,6	3,2	2,6	2,9	+0,2	-7,3 ss
Alucinógenos	3,6	3,8	3,8	3,5	3,8	3,7	3,2	3,1	2,8	2,8	2,8	2,7	0,0	-3,2 ss
LSD	1,4	1,7	1,9	1,6	1,8	1,8	1,6	1,6	1,7	1,9	2,0	2,1	+0,1	-4,3 ss
Éxtasis (MDMA) ^d , original	2,7	3,0	2,9	3,0	3,8	3,7	2,5	2,8	2,2	-	-	-	-	-67,5
MDMA, revisada	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Salvia (Salvia divinorum)	-	-	-	-	3,5	3,6	2,7	2,3	1,4	1,2	1,2	0,9	-0,3 ss	-2,7 ss
Cocaína	3,5	3,4	2,9	2,5	2,2	2,0	1,9	1,8	1,6	1,7	1,4	1,6	+0,2	-2,9 ss
Crack	1,5	1,5	1,3	1,2	1,1	1,0	0,9	0,8	0,7	0,8	0,6	0,7	+0,1	-1,7 ss
Otros tipos de cocaína	3,1	2,9	2,6	2,6	2,1	1,9	1,7	1,7	1,5	1,5	1,5	1,2	+0,1	-2,7 ss
Heroína	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3	0,0	-1,0 ss
Con aguja	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	-0,5 ss
Sin aguja	0,6	0,7	0,6	0,5	0,6	0,5	0,5	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,0	-0,9 ss
Oxicodona	3,5	3,4	3,9	3,8	3,4	2,9	2,9	2,4	2,3	2,1	1,9	-0,2	-2,0 ss	-51,6
Hidrocodona/paracetamol	6,3	6,2	6,1	6,5	5,9	5,1	4,3	3,7	3,0	2,5	1,8	1,3	-0,5	-5,2 ss
Anfetaminas ^c	6,8	6,5	5,8	5,9	6,2	5,9	5,6	7,0 ^f	6,6	6,2	5,4	5,0	-0,4	-1,6 ss
Metilfenidato	3,5	2,8	2,6	2,5	2,2	2,1	1,7	1,7	1,5	1,4	1,1	0,8	-0,2	-3,4 ss
Anfetaminas combinadas	-	-	4,3	4,3	4,5	4,1	4,4	4,4	4,1	4,5	3,9	3,5	-0,3	-80,5
Metanfetamina	2,0	1,4	1,3	1,3	1,2	1,0	1,0	0,8	0,8	0,6	0,5	0,5	0,0	-10,3
Sales de baño (estimulantes sintéticos)	-	-	-	-	-	-	-	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	-0,3 s	-3,6 ss
Tranquilizantes	4,6	4,5	4,3	4,5	4,4	3,9	3,7	3,3	3,4	3,4	3,5	3,6	+0,1	-1,9 ss
Medicamentos para la tos/el resfriado dispensados sin receta	5,4	5,0	4,7	5,2	4,8	4,4	4,0	3,2	3,1	3,2	3,0	-0,2	-2,4 ss	-44,4
Flunitrazepam	0,7	0,8	0,6	0,8	0,9	0,7	0,6	0,5	0,5	0,7	0,5	-0,2 s	-0,5 ss	-50,4
GHB ^b	0,9	0,7	0,9	0,8	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ketamina ^b	1,1	1,0	1,2	1,3	1,2	1,2	-	-	-	-	-	-	-	-

(Continúa)

Tabla 140.3 Tendencias en la prevalencia anual (%) del consumo de varias drogas en estudiantes de 14, 16 y 18 años combinados. (*cont.*)

Sinus	-	-	-	-	-	5,6	4,8	4,1	3,8	3,6	<u>2,6</u>	-1,0 sss	-3,0 sss	-53,9	-	-
Esteroides	13	11	11	10	09	09	09	09	10	08	08	00	-1,2 sss	-61,3	00	+2,9

Notas: «*–*» indica que no hay datos disponibles; «*tb*» indica un cambio en el texto de la pregunta. Cuando se produce un cambio en una pregunta, los valores máximos tras ese cambio se usan para calcular el valor del año máximo relacionado con la diferencia anual.

Los valores en negrita equivalen a los valores máximos desde 1991. Los valores en cursiva corresponden al valor máximo antes del cambio de redacción. Los valores subrayados corresponden al valor más bajo desde un valor máximo reciente.

Cualquier contradicción aparente entre la estimación de cambio y las estimaciones de prevalencia para los 2 años más recientes es debida al redondeo. El cambio proporcional es el porcentaje en el que el año más reciente se desvió del año máximo (o del año menor) para la droga en cuestión. Así pues, si una droga tenía una prevalencia del 20% en el año máximo y esa

b) La pregunta dejó de formularse a estudiantes de 14 y 16 años en 2012.

En 2013, para las preguntas sobre el consumo de anfetaminas, el texto se incluyó en 2 de los formularios para estudiantes de 14 y 10 años, y en 4 de los planteados a estudiantes de 10 años. Esos cambios se reflejan en los índices de consumo de cualquier droga ilegal. Los datos aquí presentados solo comprenden los formularios modificados a partir de 2013. En 2014, el texto fue modificado en 1 de los formularios de reuniones destinadas a estudiantes de 14, 16 y 18 años para incluir el término *anfetínicos* en la descripción. Los restantes formularios fueron modificados en 2015.

De Johnston LD, Miech RA, O'Malley PM, et al; Monitoring the Future national survey results on drug use: 1975-2017. Overview, key findings on adolescent drug use. *Ann Arbor* 2018, Institute for Social Research, University of Michigan, Ann Arbor, MI.

of Michigan. http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mft_overview2017.pdf

Tabla 140.4 Fármacos con receta de los que se abusa con frecuencia

ANDA

DRAFTING 101

Fármacos con receta de los que se abusa con frecuencia

National Institute of Health
U.S. Department of Health and Human Services

Los alumnos de las Secundaria y Bachillerato que se matriculen en el Ciclo Superior de Enfermería, tienen que aprobar la asignatura de *Estadística, Probabilidad y Análisis de Datos*. Los alumnos de las Secundaria y Bachillerato tienen que aprobar la asignatura de *Matemáticas de las Físicas* (II) para obtener la licenciatura en enfermería.

Tabla 140.5 Nombres frecuentes y características principales de las drogas de discoteca usadas con fines recreativos

	MDMA	Efedrina	γ-HIDROXIBUTIRATO	γ-BUTIROLACTONA	1,4-BUTANEDIOL	KETAMINA	FLUNITRAZEPAM	NITRITOS	SALES DE BAÑO
Nombre común	Éxtasis, XTC, E, X, Adán, droga del abrazo, Molly	Éxtasis verde, combustible verde, vigor	Éxtasis líquido, jabón, Georgia homeboy	Nitroglicerina azul, longevidad, revivant, revitalizador de pinocha, la GH, gamma G, nitro, insom-X, refuerzo, aguardiente, vigorizante	Thunder nectar, serenidad, extracto de pinocha, zen, alegría, revitalizador, aguardiente, vigorizante	K, especial K, vitamina K, ket, khat	Rufis, círculos, rofis, rib, roches, rocha, pastas, píldora del olvido, R2, valium mexicano	Poppers, afrodisíaco, bananas, TNT	Rayo blanco, ola de marfil, nube 9, zoom, fiebre blanca
Duración de la acción	4-6 h	4-6 h		1,5-3,5 h	1,5-3,5 h	1-3 h	6-12 h	Minutos	2-8 h
Semivida de eliminación	8-9 h	5-7 h		27 min	ND	ND	2 h	9-25 h	ND
Concentración plasmática máxima	1-3 h	2-3 h		20-60 min*	15-45 min	20 min	1 h	Segundos	Variable
Dependencia física	No	No		Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
Antídoto	No	No		No	No	No	Sí	No	Benzodiazepinas
Lista de la DEA	I	Ninguna	III	Ninguna	Ninguna	III	IV	Ninguna	I
Detección con pruebas toxicológicas habituales	Sí†	No		No	No	No‡	No‡	No	En proceso
Mejor método de detección (intervalo de tiempo)	CG/EM (4 h-2 días)	CG/EM (4 h-2 días)		CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1 d/a)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)	CG/EM (1-12 h)

*Depende de la dosis.

†Concentraciones que son suficientemente altas para producir resultados positivos para anfetaminas debido a reacciones cruzadas.

‡El flunitraepam puede dar resultados positivos para benzodiazepinas; la ketamina puede dar resultados positivos para fenciclidina.

CG/EM, cromatografía de gases/espectrometría de masas; DEA, Drug Enforcement Agency, actualmente revisa la posibilidad de incluir el flunitraepam en la lista de la Controlled Substance Act estadounidense.

La duración, la semivida y la concentración plasmática máxima difieren probablemente después de dosis altas o seguidas debido a una cinética no lineal; ND, no determinado en seres humanos.

Modificada de Ricaurte GA, McCann UD: Recognition and management of complications of new recreational drug use, Lancet 365:2137-2145, 2005.

Tabla 140.6 Síndromes tóxicos más frecuentes**SÍNDROMES ANTICOLINÉRGICOS**

Signos habituales	Estado confusional con habla farfullante, taquicardia, piel seca y con rubefacción, midriasis, mioclonía, ligera hipertermia, retención urinaria y disminución de los ruidos intestinales. Pueden producirse crisis comiciales y arritmias en casos graves
Causas frecuentes	Antihistamínicos, antiparkinsonianos, atropina, escopolamina, amantadina, antipsicóticos, antidepressivos, espasmolíticos, midriáticos, relajantes musculares y muchas plantas (sobre todo <i>Datura stramonium</i> y <i>Amanita muscaria</i>)

SÍNDROMES SIMPATICOMIMÉTICOS

Signos habituales	Delirios, paranoia, taquicardia (o bradicardia si el fármaco es un agonista α -adrenérgico puro), hipertensión, hiperpirexia, diaforesis, piloerección, midriasis e hiperreflexia. En casos graves se pueden observar crisis comiciales, hipotensión y arritmias
Causas frecuentes	Cocaína, anfetamina, metanfetamina (y sus derivados 3,4-metilendioxianfetamina, 3,4-metilendioximetanfetamina, 3,4-metilendioxietanfetamina y 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina), algunas formas de marihuana sintética, y descongestionantes nasales de venta sin receta (fenilpropanolamina, efedrina y seudoefedrina). En las sobredosis de cafeína y teofilina se producen hallazgos similares, salvo los signos psiquiátricos orgánicos, por liberación de catecolaminas

INTOXICACIÓN POR OPIÁCEOS, SEDANTES O ETANOL

Signos habituales	Coma, depresión respiratoria, miosis, hipotensión, bradicardia, hipotermia, edema pulmonar, disminución de los ruidos intestinales, hiperreflexia y marcas de punción. Se pueden producir crisis comiciales tras la sobredosis de algunos narcóticos, sobre todo el propoxifeno
Causas frecuentes	Narcóticos, barbitúricos, benzodiazepinas, etoclororovinol, glutetimida, metiprilon, metacualona, meprobamato, etanol, clonidina y guanabenz

SÍNDROMES COLINÉRGICOS

Signos habituales	Confusión, depresión del sistema nervioso central, debilidad, salivación, lagrimeo, incontinencia fecal o urinaria, cólicos intestinales, vómitos, diaforesis, fasciculaciones musculares, edema pulmonar, miosis, bradicardia o taquicardia y convulsiones
Causas frecuentes	Insecticidas organofosforados y carbamatos, fisostigmina, edrofonio y algunas setas

De Kulig K: Initial management of ingestions of toxic substances, *N Engl J Med* 326:1678, 1992. © 1992 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

Tabla 140.7 Regla mnemotécnica CRAFFT

- ¿Ha ido alguna vez en un Coche conducido por alguien (o usted mismo) que estuviera de «subidón» o que hubiera consumido alcohol o drogas?
- ¿Ha utilizado alguna vez alcohol o drogas para Relajarse, sentirse mejor o ser aceptado?
- ¿Ha consumido drogas o alcohol alguna vez mientras estaba solo (en inglés, *Alone*)?
- ¿Se ha olvidado (en inglés, *Forget*) alguna vez de las cosas que hizo mientras estaba bajo los efectos del alcohol o las drogas?
- ¿Le han dicho sus amigos (en inglés, *Friends*) o su Familia alguna vez que debería dejar de consumir drogas o de beber?
- ¿Ha tenido alguna vez problemas (en inglés, *Troubles*) por consumir alcohol o drogas?

Del Center for Adolescent Substance Abuse Research (CeASAR). The CRAFFT Screening Interview. © John R. Knight, MD, Boston Children's Hospital, 2015.

Tabla 140.8 Pruebas de cribado en orina de las drogas de uso habitual en la adolescencia

DROGA	METABOLITO PRINCIPAL	INICIAL	PRIMERA CONFIRMACIÓN	SEGUNDA CONFIRMACIÓN	TIEMPO DE RETENCIÓN APROXIMADO
Alcohol (sangre)	Acetaldehído	CG	IA		7-10 h
Alcohol (orina)	Acetaldehído	CG	IA		10-13 h
Anfetaminas		CCF	IA	CG, CG/EM	48 h
Barbitúricos		IA	CCF	CG, CG/EM	Duración corta (24 h); duración larga (2-3 semanas)
Benzodiazepinas		IA	CCF	CG, CG/EM	3 días
Cannabinoides	Carboximetabolitos e hidroximetabolitos	IA	CCF	CG/EM	3-10 días (consumidor ocasional); 1-2 meses (consumidor crónico)
Cocaína	Benzoilecgonina	IA	CCF	CG/EM	2-4 días
Metacualona	Metabolitos hidroxilados	CCF	IA	CG/EM	2 semanas
Opiáceos					
Heroína	Morfina Glucurónido	IA	CCF	CG, CG/EM	2 días
Morfina	Morfina Glucurónido	IA	CCF	CG, CG/EM	2 días
Codeína	Morfina Glucurónido	IA	CCF	CG, CG/EM	2 días
Fenciclidina		CCF	IA	CG, CG/EM	2 días

CCF, cromatografía en capa fina; CG, cromatografía de gases; EM, espectrometría de masas; IA, inmunoanálisis.

Modificada de Drugs of abuse—urine screening [physician information sheet]. Los Angeles, Pacific Toxicology. De MacKenzie RG, Kipke MD: Substance use and abuse. En Friedman SB, Fisher M, Schonberg SK, editors: Comprehensive adolescent health care, St Louis, 1998, Mosby.

con riesgo de embarazo o de adquisición de infecciones de transmisión sexual, incluido el VIH, además de aumentar el riesgo de violencia física y traumatismos. El consumo de alcohol y drogas se relaciona estrechamente con los traumatismos en la población adolescente. Varios estudios sobre las víctimas adolescentes de traumatismos han identificado cannabinoides y cocaína en muestras de sangre y orina en un porcentaje significativo de casos (40%), además de alcohol, que es más frecuente. Cualquier sustancia inyectada se asocia a riesgo de contraer hepatitis B y C, así como VIH (v. cap. 302).

TRATAMIENTO

El abuso de drogas entre los adolescentes es un problema complejo que requiere un enfoque multidisciplinario que atienda a las necesidades de la persona, no solamente al consumo de drogas. Los principios fundamentales para el tratamiento consisten en la accesibilidad del tratamiento, la utilización de un enfoque multidisciplinario, el empleo de asesoramiento individual o de grupo, la provisión de servicios de salud mental, el control del consumo de drogas durante el tratamiento y la comprensión de que la recuperación del abuso/adicción de drogas puede involucrar múltiples recaídas. Para la mayoría de los pacientes, permanecer en tratamiento durante un período mínimo de 3 meses se traducirá en una mejora significativa.

PRONÓSTICO

En los adolescentes consumidores de drogas que son remitidos a un programa terapéutico, los resultados dependen directamente de la asistencia regular a grupos postratamiento. En los varones con problemas del aprendizaje o trastornos de la conducta, estos resultados son peores que en los compañeros sin dichos trastornos. Los patrones de uso de los compañeros y el consumo de los padres tienen una gran influencia en la evolución de los varones, mientras que en las mujeres influyen otros factores, como la autoestima y la ansiedad. La cronicidad del consumo de sustancias obliga a tener en cuenta siempre el riesgo de **recaída** durante el control tras el tratamiento, y se debe buscar la ayuda de un profesional sanitario especializado en el tratamiento de las adicciones.

PREVENCIÓN

Prevenir el uso de drogas entre los niños y adolescentes requiere esfuerzos de profilaxis dirigidos a nivel individual, familiar, escolar y comunitario. El National Institute on Drug Abuse (NIDA), perteneciente a los U.S. National Institutes of Health, ha identificado los principios esenciales de los programas de prevención exitosos. Los programas deben mejorar los *factores de protección* (apoyo de los padres) y reducir los *factores de riesgo* (autocontrol deficiente), abordar todas las formas de abuso de drogas (legales e ilegales), ocuparse del tipo o tipos específicos de abuso de drogas en una comunidad identificada y ser culturalmente competentes para mejorar la eficacia (tabla 140.9). Los períodos de mayor riesgo para el consumo de sustancias en niños y adolescentes corresponden a las transiciones de la vida, como el paso de la escuela primaria a la intermedia o de la escuela intermedia a la secundaria. Los programas de prevención deben dirigirse a estas épocas de gran intensidad emocional y social para los adolescentes con el fin de anticipar adecuadamente el posible consumo o abuso de sustancias. Varios ejemplos de programas eficaces de prevención del abuso de drogas basados en la investigación, con diversas estrategias, se recogen en las páginas web en la investigación, con diversas estrategias, se recogen en las páginas web

Tabla 140.9 Ámbitos de factores de riesgo y protectores para la prevención del abuso de sustancias

FACTORES DE RIESGO	ÁMBITO	FACTORES PROTECTORES
Conducta agresiva temprana	Individual	Autocontrol
Ausencia de supervisión de los padres	Familia	Vigilancia de los padres
Abuso de sustancias	Compañeros	Competencia académica
Disponibilidad de drogas	Colegio	Políticas antidroga
Pobreza	Comunidad	Estrecha relación con el vecindario

Del National Institute on Drug Abuse: *Preventing drug use among children and adolescents. A research based guide for parents, educators, and community leaders*. NIH Pub No 04-4212(B), ed 2, Bethesda, MD, 2003, NIDA.

del NIDA (www.drugabuse.gov) y del Center for Substance Abuse Prevention (www.prevention.samhsa.gov).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

140.1 Alcohol

Cora Collette Breuner

El alcohol es la sustancia de abuso más consumida por la juventud estadounidense, y una elevada proporción de los que consumen alcohol también fuman tabaco y utilizan otras drogas, si bien las cifras a este respecto parecen tender a la baja. Según el estudio de 2016 **Monitoring the Future** (MTF), el 19,9% (porcentaje que antes era del 27,6%) de los jóvenes de 16 años admite haber consumido alcohol en los últimos 30 días. El inicio precoz del consumo de alcohol eleva el riesgo de padecer diversos problemas asociados al desarrollo durante la adolescencia y, con frecuencia, es un indicador de futuro uso de sustancias. El consumo de alcohol por parte de niños, adolescentes y adultos jóvenes tiene importantes consecuencias negativas para ellos, sus familias, la comunidad en la que viven y la sociedad en su conjunto. El consumo de alcohol a edad temprana provoca numerosos y graves problemas sanitarios y sociales, tales como accidentes de tráfico (la principal causa de mortalidad en jóvenes que beben), suicidio, violencia interpersonal (p. ej., homicidios, agresiones, violaciones), lesiones no intencionadas, como quemaduras, caídas y ahogamientos; deterioro cerebral; dependencia del alcohol; actividades sexuales de riesgo; problemas en el estudio, e intoxicación por alcohol o drogas. Como promedio, en EE.UU., el alcohol está implicado como factor causal en la muerte de unos 4.300 jóvenes al año, cuyas vidas se ven acortadas en una media de 60 años.

Según la encuesta del año 2015 sobre conductas de riesgo en los jóvenes (YRBS, por sus siglas inglesas), de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), el 63,2% de los estudiantes tomaron al menos 1 bebida alcohólica al menos 1 día de su vida (es decir, que habían probado el alcohol). La prevalencia del hecho de haber bebido alcohol alguna vez entre las chicas estudiantes era mayor (65,3%) que entre los estudiantes varones (61,4%); en chicas estudiantes de raza negra (57,9%) e hispanas (68,6%) era mayor que en estudiantes varones de raza negra (51%) e hispanos (63,4%), respectivamente, y en chicas estudiantes de 15 años (53%) era mayor que en estudiantes varones (48,9%) de la misma edad.

La prevalencia de haber bebido alcohol alguna vez era mayor en estudiantes blancos (65,3%) e hispanos (65,9%) que en estudiantes de raza negra (54,4%), en las chicas estudiantes de raza blanca (66,7%) e hispanas (68,6%) era mayor que en las de raza negra (57,9%), y en los estudiantes varones blancos (64%) e hispanos (63,4%) era mayor que en los de raza negra (51%).

Por otra parte, dicha prevalencia fue superior en estudiantes de 16 (60,8%), 17 (70,3%) y 18 (73,3%) años que en los de 15 años (50,8%); en las chicas estudiantes de 17 (72,1%) y 18 (75,2%) años que en las de 15 años (53%), y en los estudiantes varones de 16 (58,8%), 17 (68,7%) y 18 (71,5%) que en los de 15 años (48,9%).

Existen múltiples factores que pueden afectar al riesgo de que el adolescente joven desarrolle un problema relacionado con la bebida a una edad temprana (tabla 140.10). La tercera parte de los estudiantes de los últimos cursos de enseñanza secundaria admiten combinar conductas de bebida con otras de riesgo, como conducir o consumir otras sustancias. La **ingesta**

Tabla 140.10 Factores de riesgo para el desarrollo de un problema de alcoholismo en adolescentes

FACTORES DE RIESGO FAMILIARES

- Escasa supervisión de los progenitores
- Escasa comunicación entre el adolescente y los progenitores
- Conflictos familiares
- Disciplina familiar severa o inconstante
- Progenitor con problemas con el alcohol o las drogas

FACTORES DE RIESGO INDIVIDUALES

- Mal control de los impulsos
- Inestabilidad emocional
- Conductas de búsqueda de emoción
- Problemas conductuales
- Percepción de que el riesgo de beber es bajo
- Inicio en la bebida antes de los 14 años

compulsiva de alcohol sigue siendo especialmente problemática entre los adolescentes mayores y los adultos jóvenes. El 31% de los estudiantes de los últimos cursos de secundaria refieren haber tomado 5 o más bebidas seguidas en los últimos 30 días. El consumo es mayor entre los varones (23,8%) que entre las mujeres (19,8%), y es mayor también entre los blancos (24,0%) y los hispanos (24,2%) que entre los afroamericanos (12,4%). Los adolescentes con patrones de ingesta compulsiva de alcohol son más propensos a sufrir agresiones, implicarse en conductas sexuales de alto riesgo, tener problemas académicos y sufrir lesiones que los adolescentes sin dichos patrones.

El alcohol contribuye a más **muertes** de personas jóvenes en EE.UU. que todas las drogas ilegales juntas. En los estudios sobre víctimas adolescentes de traumatismos, el alcohol está presente en un 32-45% de los ingresos hospitalarios. Los accidentes de tráfico son el tipo de incidente más frecuente asociado con el consumo de alcohol, pero las lesiones pueden ser de muchos tipos, incluso las heridas autoinfligidas.

Es común mezclar el alcohol con bebidas energéticas (cafeína, taurina, azúcares), lo que puede dar lugar a una serie de conductas negativas asociadas al alcohol. La cafeína puede contrarrestar los efectos sedantes del alcohol, haciendo que se consuma más alcohol y que no se tenga la percepción de estar ebrio, lo que provoca conductas peligrosas como conducir bebido. También se pueden dar comportamientos agresivos, como violaciones, y lesiones producidas en accidentes de tráfico, entre otras. Se han descrito sobredosis tanto por alcohol como por cafeína.

FARMACOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El alcohol (alcohol etílico o etanol) se absorbe con rapidez en el estómago y es transportado al hígado, donde se metaboliza por dos vías. La principal vía metabólica contribuye a una síntesis excesiva de triglicéridos, un fenómeno responsable del **hígado graso**, incluso en personas bien nutridas. Cuando los hepatocitos se llenan de grasa se produce necrosis, lo que desencadena un proceso inflamatorio (**hepatitis alcohólica**), seguido de fibrosis, la característica fundamental de la **cirrosis**. La afectación inicial del hígado puede dar lugar a una elevación de la γ -glutamiltransferasa (GGT) transpeptidasa y de la glutámico-pirúvico transaminasa sérica (alanina transaminasa). La segunda vía metabólica, que se utiliza cuando la concentración de alcohol en suero es alta, supone la participación del sistema enzimático microsómico hepático, en el que el cofactor es la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato reducida. El efecto neto de la activación de esta vía consiste en disminuir el metabolismo de los fármacos que comparten este sistema y permitir su acumulación y potenciar el efecto y posiblemente su toxicidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El alcohol actúa principalmente como depresor del sistema nervioso central (SNC). Provoca euforia, inestabilidad, verborrea y trastornos de la memoria reciente, y eleva el umbral del dolor. La capacidad del alcohol de producir vasodilatación e hipotermia también es de mecanismo central. Con cifras séricas muy altas aparece depresión respiratoria. Su efecto inhibidor sobre la liberación de la hormona antidiurética hipofisaria justifica su efecto diurético. Las complicaciones gastrointestinales (GI) del consumo de alcohol pueden surgir tras una única ingesta de gran volumen. La más frecuente es la **gastritis erosiva** aguda, que cursa con dolor epigástrico, anorexia, vómitos y presencia de sangre oculta en heces. Con menos frecuencia, la causa de vómitos y de dolor en el mesogastrostrio medio es una **pancreatitis** aguda de origen alcohólico, un diagnóstico que se confirma al detectarse una elevación de la amilasa y la lipasa séricas.

DIAGNÓSTICO

Los contextos de asistencia primaria ofrecen la oportunidad de realizar el cribado del consumo de alcohol o de problemas de conducta por esta causa en adolescentes. Los instrumentos de cribado breve sobre el alcohol como las pruebas CRAFFT (v. tabla 140.7) o AUDIT (test para la identificación de trastornos por consumo de alcohol, tabla 140.11) ofrecen un buen rendimiento en un contexto clínico como técnicas para identificar los trastornos por consumo de alcohol. Una puntuación a partir de 8 en el cuestionario AUDIT identifica a las personas que beben en exceso y que se beneficiarían de reducir o interrumpir la bebida. Los adolescentes que están en las primeras fases de consumo de alcohol presentan pocos signos físicos. El consumo reciente de alcohol puede reflejarse en una elevación de las concentraciones de la GGT y de la aspartato transaminasa.

En los contextos de atención primaria, el **síndrome de sobredosis alcohólica** debe sospecharse ante cualquier adolescente que parezca desorientado, letárgico o comatoso. Aunque el olor característico del alcohol ayuda a realizar el diagnóstico, se recomienda confirmarlo con un análisis de sangre. Cuando los valores de alcoholemia superan los 200 mg/dl, el adolescente puede morir, y los superiores a 500 mg/dl (dosis letal media) suelen ser letales. Cuando el grado de depresión parezca excesivo para la alcoholemia observada, se deben valorar posibles traumatismos

Tabla 140.11 Test para la identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT)		PUNTUACIÓN (0-4)*
1. ¿Con qué frecuencia consumes bebidas alcohólicas?	Nunca (0) a más de 4 veces a la semana (4)	
2. ¿Cuántas bebidas alcohólicas consumes normalmente en un día típico?	Una o dos (0) a más de diez (4)	
3. ¿Con qué frecuencia te tomas 6 o más bebidas alcohólicas en una sola ocasión?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)	
4. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has sido incapaz de parar de beber una vez que habías empezado?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)	
5. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no pudiste atender tus obligaciones porque habías bebido?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)	
6. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has necesitado beber en ayunas para recuperarte después de haber bebido mucho el día anterior?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)	
7. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)	
8. ¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no has podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque habías estado bebiendo?	Nunca (0) a diariamente o casi a diario (4)	
9. ¿Tú o alguna otra persona habéis resultado heridos porque habías bebido?	No (0) a sí, durante el último año (4)	
10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por tu consumo de alcohol o te ha sugerido que dejes de beber?	No (0) a sí, durante el último año (4)	

*Puntuación ≥ 8 = problema con la bebida.

De Schuckit MA: Alcohol-use disorders, Lancet 373:492-500, 2009.

craneoencefálicos, hipoglucemias o ingesta de otras drogas como posibles factores de confusión.

TRATAMIENTO

El mecanismo habitual de fallecimiento por sobredosis de alcohol es la **depresión respiratoria**, por lo que se debe suministrar soporte ventilatorio artificial hasta que el hígado pueda eliminar una cantidad de alcohol suficiente del organismo. En un paciente sin alcoholismo se suelen tardar 20 horas para reducir la alcoholemia de 400 mg/dl a cero. Se debe plantear la dialisis cuando la alcoholemia sea mayor de 400 mg/dl. Como seguimiento del tratamiento agudo, está indicada la remisión a un centro para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol. El asesoramiento en grupo o individualizado y la intervención educativa multifamiliar han resultado ser intervenciones bastante eficaces para los adolescentes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

140.2 Tabaco y dispositivos electrónicos liberadores de nicotina

Brian P. Jenssen

CIGARRILLOS

El consumo y la adicción al tabaco casi siempre empiezan en la infancia o la adolescencia, periodo en el que el cerebro presenta una sensibilidad aumentada a la adicción a la nicotina. Casi el 90% de los fumadores adultos empiezan a fumar antes de los 18 años. Los factores asociados con el consumo de tabaco en los jóvenes son la exposición a fumadores (amigos, progenitores),

la disponibilidad del tabaco, el bajo nivel socioeconómico, el bajo rendimiento escolar, la baja autoestima, la falta de percepción del riesgo de su consumo y la carencia de aptitudes para resistirse a las influencias del consumo de tabaco.

Entre 2011 y 2017, en el conjunto de estudiantes de enseñanza secundaria estadounidenses, el consumo continuado de cigarrillos descendió de un 15,8 a un 7,6%. No obstante, en el mismo periodo el uso de cigarrillos electrónicos y de narguile o *hookah* (pipa de agua para fumar tabaco) aumentó de forma significativa en estudiantes de enseñanza secundaria y bachillerato. Los puros (7,7%) y los cigarrillos (7,6%) fueron el segundo y el tercer producto más utilizados por los estudiantes de bachillerato, seguidos del tabaco sin humo (5,5%), la pipa de agua (3,3%) y el tabaco de pipa (0,8%).

El consumo de tabaco se asocia a otras conductas de alto riesgo. Los adolescentes que fuman tienen más probabilidades que los no fumadores de consumir alcohol y de participar en relaciones sexuales sin protección, son 8 veces más propensos a consumir marihuana y tienen 22 veces más probabilidades de consumir cocaína.

El tabaco es consumido por adolescentes de todas las regiones del mundo, aunque la forma de tabaco que se utiliza es diferente. En América y Europa, fumar cigarrillos es la forma predominante de consumo de tabaco, seguida de los puros y el tabaco sin humo; en el Mediterráneo Oriental, el uso del narguile es prevalente; en el sudeste de Asia se consumen productos de tabaco sin humo; en el Pacífico Occidental, la nuez de betel se masca con el tabaco; y en África se consume tabaco en pipa, esnifado y en hojas enrolladas. Entre los adolescentes de países con rentas bajas y medias está aumentando el consumo de cigarrillos.

FARMACOLOGÍA

La **nicotina** es el principal ingrediente activo de los cigarrillos y es adictiva. La nicotina se absorbe en distintas localizaciones del organismo, incluidos los pulmones, la piel, el tubo digestivo y las mucosas nasal y oral. La acción de la nicotina es mediada por los receptores nicotínicos de acetilcolina localizados en zonas no colinérgicas presinápticas y postsinápticas del encéfalo y aumenta los niveles de dopamina. La nicotina también estimula las glándulas suprarrenales para liberar adrenalina, lo que provoca un aumento inmediato de la presión arterial, la respiración y la frecuencia cardíaca. La dosis de nicotina que es liberada a quien fuma un cigarrillo depende de diversos factores, incluyendo las características de las caladas. Un fumador suele dar 10 caladas en un intervalo de 5 minutos y absorbe 1-2 mg de nicotina (rango de 0,5 a 3 mg). La **cotinina**, el principal metabolito de la nicotina, tiene una semivida biológica de 19-24 horas y se puede detectar en la orina, el suero y la saliva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cigarrillos están diseñados para ser adictivos y provocan enfermedades que acortan la vida en la mitad de sus consumidores a largo plazo. En EE.UU., se estima que unas 480.000 muertes al año son atribuibles al consumo de tabaco, responsable por lo demás de 1 de cada 5 muertes y de 1 de cada 3 muertes por cáncer. El consumo de cigarrillos tiene importantes consecuencias negativas para la salud de los adolescentes y los adultos jóvenes, tales como mayor prevalencia de tos crónica, la producción de espeso, las sibilancias y el agravamiento del asma. El consumo de tabaco durante la gestación se asocia a incremento de la morbilidad prenatal y perinatal, generando o agudizando los riesgos de parto prematuro, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, mortalidad y síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL). Los adolescentes que intentan dejar de fumar pueden tener síntomas de **abstinencia**, como irritabilidad, disminución de la concentración, aumento del apetito y deseo intenso de fumar.

CIGARRILLOS ELECTRÓNICOS

Los cigarrillos electrónicos, también llamados **dispositivos electrónicos de liberación de nicotina (DELN)**, son dispositivos manuales que producen un aerosol creado a partir de una solución de nicotina, compuestos químicos saborizantes, propilenglicol y, a menudo, otros componentes desconocidos y no indicados en la publicidad del producto. Existe una amplia variabilidad en cuanto a la terminología, el diseño y las tecnologías usadas en su fabricación, con varias denominaciones alternativas, como e-cigs, puros electrónicos, narguiles electrónicos, vaporizadores personales, vapeadores o dispositivos de vapeo. La industria continúa desarrollando nuevos productos, como el dispositivo JUUL, que contiene nicotina pero que puede ser no reconocido como producto de tabaco por los adolescentes. Se ha constatado que los singulares sabores de las soluciones de este tipo de dispositivos, la mayoría de los cuales recuerdan a los de las golosinas y resultan atractivos para los niños, pueden conducir a los jóvenes a la experimentación, el consumo habitual y la adicción.

Entre sus efectos adversos se cuentan tos seca, irritación de garganta y neumonía lipoidea. Los usuarios «pasivos» pueden verse afectados de forma indirecta por el aerosol residual (debido a los restos de nicotina y de otros compuestos químicos que quedan en las superficies), en el que se han

detectado restos de agentes tóxicos, como la propia nicotina, carcinógenos y partículas metálicas. Han aumentado las tasas de intoxicación aguda por nicotina, por exposición involuntaria de niños a la solución contenida en los cigarrillos electrónicos con alto contenido en nicotina. Estudios desarrollados en adolescentes apuntan a una firme asociación entre el uso inicial de cigarrillos electrónicos y la progresión al consumo de cigarrillos tradicionales. Los cigarrillos electrónicos pueden contribuir al ulterior consumo de tabaco, por la adicción a la nicotina y por la normalización de las conductas relacionadas con el hecho de fumar.

Los cigarrillos electrónicos no están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA), y no han demostrado que sean seguros ni eficaces como ayuda para dejar de fumar. Salvo que la calidad de la evidencia mejore, los fumadores adolescentes interesados en dejar el hábito debe recurrir y ser derivados a tratamientos basados en la evidencia. En agosto de 2016, la FDA concluyó una disposición, en virtud de la cual su autoridad reguladora se hacía extensiva a todos los productos de tabaco, incluidos los cigarrillos electrónicos, afectando a la forma en la que estos productos son fabricados, comercializados y vendidos. Dicha disposición exige que los fabricantes notifiquen los componentes del producto y los sometan a la supervisión de la agencia antes de su comercialización, para que dicha comercialización pueda ser autorizada. No obstante, en 2017, la FDA retrasó la entrada en vigor de esta disposición hasta 2022, permitiendo que los cigarrillos electrónicos continúan comercializándose (a partir de abril de 2019), sin supervisión previa.

PIPA DE AGUA

Para fumar en pipa de agua (narguile o *hookah*) se utiliza un tabaco especialmente tratado, que presenta diferentes sabores. Crecientes evidencias indican que la pipa de agua puede conllevar riesgos para la salud comparables a los de los cigarrillos, incluyendo la dependencia de la nicotina. Estudios de estimulación con uso del narguile, realizados tanto en humanos como con máquinas, demostraron de manera sistemática que el contenido del humo y la exposición a agentes tóxicos, como monóxido de carbono, alquitrán y nicotina, son al menos comparables a los de los cigarrillos. La exposición pasiva al humo de la pipa de agua puede, por otro lado, suponer un riesgo para la salud de los no fumadores expuestos a él.

TRATAMIENTO

Las intervenciones de prevención del tabaquismo realizadas en entornos pediátricos, que incluyen encuentros individuales o conexión a materiales educativos, pueden reducir el riesgo de empezar a fumar de los niños en edad escolar y los adolescentes. Los mensajes transmitidos en estas intervenciones deben ser claros, pertinentes en el plano personal y apropiados a cada edad. Es posible que los adolescentes respondan mejor a los efectos del tabaco sobre la apariencia personal, la capacidad respiratoria o el rendimiento en los deportes, la ineficacia como medio de perder peso, el coste económico de la adicción al tabaco o los recursos comerciales engañosos manejados por la industria del tabaco.

La estrategia destinada a lograr que los adolescentes dejen de fumar comprende el método de las 5 Aes (*Ask* [preguntar], *Advise* [aconsejar], *Assess* [evaluar], *Assist* [ayudar] y *Arrange* [organizar]) y la terapia de reemplazo de la nicotina (TRN) en los adictos con motivación suficiente para dejar de fumar. Los expertos recomiendan el método de las 5 Aes, aunque las pruebas de eficacia en los adolescentes son limitadas. Los estudios con parches de TRN en adolescentes sugieren un efecto positivo en la reducción de los síntomas de abstinencia. El tratamiento farmacológico debería combinarse con terapia conductual para conseguir tasas mayores de abandono y menores de recaída. En una serie limitada de estudios se ha descrito una tasa de abandono del 15% a los 3 y 6 meses. La TRN está también disponible en forma de chicles, inhaladores, aerosol nasal, comprimidos para disolver en la boca o microcomprimidos (**tabla 140.12**). Medicamentos como el bupropión y la vareniclina mejoran los índices de abandono del consumo de tabaco en adultos, pero no están aprobados por la FDA para adolescentes menores de 18 años. Estudios preliminares en adolescentes muestran la eficacia de dosis de 150 mg 2 veces/día de bupropión para dejar de fumar. En estudios de vigilancia posteriores a la comercialización realizados en pacientes que tomaban bupropión y vareniclina, se han notificado casos de ideas suicidas y suicidio.

Los profesionales clínicos pediatras pueden vincular a los pacientes a intervenciones conductuales eficaces, que incluyen atención telefónica, mensajes de texto, aplicaciones de móvil, internet y recursos de base comunitaria. Un servicio telefónico gratuito (1-800-QUIT-NOW) ha demostrado su eficacia en la mejora de las tasas de abandono del consumo de tabaco.

El servicio gratuito de mensajes de texto Smokefree TXT, ofrecido por el National Cancer Institute, va dirigido a los adolescentes con objeto de que comiencen a dejar de fumar, mediante mensajes de texto que reciben a diario. Los adolescentes pueden darse de alta por internet (teen.smokefree.gov) o mandando un mensaje de texto con la palabra QUIT a iQUIT (47848).

Tabla 140.12 Tratamientos farmacológicos para dejar de fumar disponibles en EE.UU.

TIPO DE TRATAMIENTO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS DISPONIBLES	DOSIS EN ADULTOS APROBADA POR LA FDA [†]	ACCESIBILIDAD	ESTUDIADO EN ADOLESCENTES	CUÁNDO DEJAR DE FUMAR
TERAPIA DE REEMPLAZO DE LA NICOTINA						
Chicle [‡]	Nicorette	2 mg, 4 mg	La dosis de 4 mg debe indicarse en pacientes que fuman ≥25 cigarrillos/día; en los demás casos, usar la dosis de 2 mg 1-6 semanas: 1 pastilla cada 1-2 h 7-9 semanas: 1 pastilla cada 2-4 h 10-12 semanas: 1 pastilla cada 4-8 h	Sin receta	Sí	
Inhalador	Nicotrol Inhaler	4 mg	6-16 cartuchos/día hasta 12 semanas	Con receta	No	
Comprimidos	Commit, Nicorette mini	2 mg, 4 mg	La dosis de 4 mg debe indicarse en los pacientes que fuman en los primeros 30 min después de levantarse; en los demás casos, usar la dosis de 2 mg 1-6 semanas: 1 comp. cada 1-2 h 7-9 semanas: 1 comp. cada 2-4 h 10-12 semanas: 1 comp. cada 4-8 h	Sin receta	No	Antes de comenzar con la terapia de reemplazo de la nicotina
Aerosol nasal	Nicotrol NS	0,5 mg por pulverización	1-2 pulverizaciones/h hasta un máximo de 80/día	Con receta	Sí	
Parche transdérmico [‡]	NicoDerm CQ	7, 14, 21 mg/24 h	Para pacientes que fuman >10 cigarrillos/día: Paso 1: un parche de 21 mg/día durante las semanas 1-6 Paso 2: un parche de 14 mg/día durante las semanas 7-8 Paso 3: un parche de 7 mg/día durante las semanas 9-10 Para pacientes que fuman <10 cigarrillos/día: comenzar con el parche de 14 mg/día durante 6 semanas, seguido del parche de 7 mg durante 2 semanas	Sin receta	Sí	
TRATAMIENTOS SIN NICOTINA						
Bupropión SR [‡]	Zyban	Comprimidos de liberación retardada de 150 mg	150 mg v.o. por la mañana los 3 primeros días; luego aumentar a 150 mg v.o. dos veces al día	Con receta	Sí	Una semana después de haber comenzado el tratamiento
Vareniclina	Chantix	Comprimidos de 0,5 y 1 mg	0,5 mg v.o. por la mañana los 3 primeros días; luego aumentar a 0,5 mg v.o. dos veces al día durante 4 días, y finalmente a 1 mg v.o. dos veces al día	Con receta	No	

[†]Ninguno está aprobado por la FDA para su uso en menores de 18 años.[‡]Existen genéricos disponibles.De JP Karpinski et al.: Smoking cessation treatment for adolescents, *J Pediatr Pharmacol Ther* 15 (4):249–260, 2010.
v.o., vía oral

Existe otra aplicación de telefonía móvil, QuitSTART, que funciona como una guía que ayuda a los adolescentes a controlar la ansiedad y el estado de ánimo, ofrece consejos y hace un seguimiento de los intentos de abandono del consumo. El programa **Not-On-Tobacco (NOT)**, de la American Lung Association, es un modelo de recomendaciones reconocido a nivel nacional para que los adolescentes dejen de fumar ([v. \[www.lung.org\]\(http://www.lung.org\)](http://www.lung.org)).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

140.3 Marihuana

Cora Collette Breuner

La marihuana (*cannabis*, «hierba», «hachís», «chocolate») deriva de la planta del cáñamo *Cannabis sativa* y es la droga ilícita consumida con más frecuencia. Su principal compuesto químico activo, el tetrahidrocannabinol (THC), es responsable de sus propiedades alucinógenas. El THC se absorbe con rapidez por vía nasal u oral, produciendo el máximo efecto subjetivo a los 10 minutos y a la hora, respectivamente. La marihuana se suele fumar en forma de cigarrillo («porro» o «peta») o en pipa. Aunque el contenido

varía notablemente, cada cigarrillo contiene un 8-10% de THC. Otra forma popular de fumar marihuana consiste en llenar un cigarrillo vacío con esta sustancia. Los productos de la marihuana (aceite de hachís, hojas) también se usan en ciertos dispositivos de vapeo o con narguiles. El **hachís** es la resina de THC concentrada en un líquido o aceite negro pegajoso. Aunque el consumo de marihuana ha disminuido en la última década, el 23,1% de los escolares estadounidenses de secundaria refieren haberla consumido al menos una vez en los últimos 30 días, y el consumo habitual de marihuana es mayor entre los varones afroamericanos y los estudiantes de último curso de secundaria. El 8% de los estudiantes refieren haber probado la marihuana antes de los 13 años, con una variación de entre el 4,3% y el 18,5% según el estado, lo que indica la necesidad de implantar iniciativas de prevención precoz. Los pacientes que viven en estados en los que el uso médico de la marihuana es legal refieren un mayor uso de productos «comestibles» a base de cannabis. Es importante reconocer que, a medida que el potencial daño percibido disminuye, el consumo de marihuana aumenta (Fig. 140.4).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de los efectos «deseados» de euforia y ánimo, la marihuana puede alterar la memoria reciente, disminuir la capacidad para realizar tareas que precisan una atención dividida (p. ej., en la conducción) y causar una pérdida

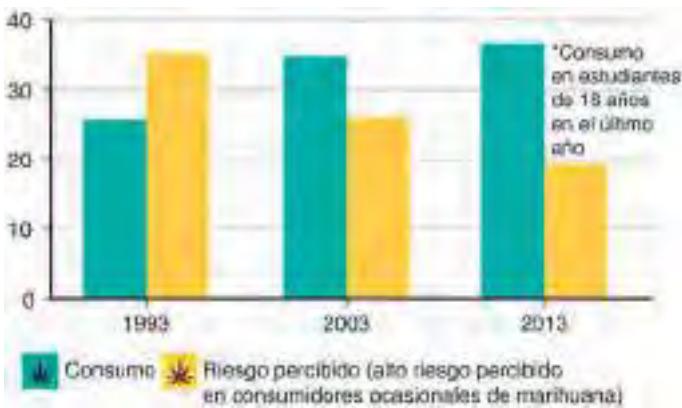


Fig. 140.4 A medida que el perjuicio percibido de la marihuana disminuye, su consumo aumenta. El 36,4% de consumidores registrado en 2013 equivale a unos 11 estudiantes en una clase promedio (De NIH National Institute on Drug Abuse.)

Tabla 140.13 Efectos adversos agudos y crónicos del consumo de cannabis

EFFECTOS ADVERSOS AGUDOS

- Ansiedad y pánico, sobre todo en los que consumen por primera vez
- Síntomas psicóticos (en dosis altas)
- Accidentes de tráfico si se conduce en estado de intoxicación

EFFECTOS ADVERSOS CRÓNICOS

- Síndrome de dependencia del cannabis (en 1 de cada 10 consumidores)
- Bronquitis crónica y alteración de la función respiratoria en los fumadores habituales
- Síntomas psicóticos y trastornos en los consumidores de grandes cantidades, sobre todo aquellos con antecedentes de síntomas psicóticos o con antecedentes familiares de estos trastornos
- Fracaso escolar en los adolescentes que son consumidores habituales
- Deterioro cognitivo sutil en los que consumen a diario durante 10 años o más

De Hall W, Degenhardt L: Adverse health effects of non-medical cannabis use, Lancet 374:1383-1390, 2009.

de la capacidad de juicio crítico y una distorsión de la percepción del tiempo (**tabla 140.13**). En algunos casos poco frecuentes aparecen alucinaciones visuales y distorsiones corporales percibidas, aunque también pueden surgir *flashbacks* o recuerdos de alucinaciones aterradoras que se experimentaron bajo la influencia de la marihuana, que suelen asociarse a episodios de estrés o fiebre.

Fumar marihuana durante un mínimo de 4 días a la semana durante 6 meses parece provocar una supresión dependiente de la dosis de la concentración de testosterona plasmática y de la espermatogénesis, lo que originó preocupación acerca de los posibles efectos perjudiciales del consumo de marihuana antes del final del desarrollo y el crecimiento puberales. La marihuana fumada y el THC oral tienen un efecto antiemético, seguido a menudo de una estimulación del apetito, lo que justifica su uso en pacientes tratados con quimioterapia por un cáncer. Aunque se planteó un posible efecto teratógeno a partir de hallazgos en animales, no existen pruebas de estos efectos en el ser humano.

Se ha descrito un **síndrome amotivacional** en los consumidores crónicos de marihuana, que consiste en una pérdida de interés por las conductas habituales en personas de su edad; la relación causal no está clara. El consumo crónico se asocia a más ansiedad y depresión, problemas de aprendizaje, mal rendimiento laboral, hiperemesis y problemas respiratorios como faringitis, sinusitis, bronquitis y asma (v. **tabla 140.13**).

El **síndrome de hiperemesis cannabinoides** se caracteriza por episodios recurrentes de vómitos, asociados a dolor abdominal y náuseas; los pacientes que lo padecen a menudo sienten alivio tomando una ducha o un baño caliente. Se asocia a consumo de cannabis crónico (>1-2 años) y frecuente (varias veces por semana). El tratamiento comprende suspensión del consumo de marihuana, antieméticos y capsaicina tópica.

El incremento del contenido de THC en la marihuana en 5-15 veces más que en la década de 1970 justifica la observación de un **síndrome de abstinencia**, que se produce a las 24-48 horas de interrumpir el consumo. Los consumidores

de grandes cantidades sufren malestar, irritabilidad, agitación, insomnio, ansia de droga, temblor, diaforesis, sudoración nocturna y trastornos GI. Los síntomas llegan a su máxima intensidad al cuarto día y se resuelven en 10-14 días. Determinadas drogas pueden interaccionar con la marihuana para potenciar la sedación (alcohol, diazepam) o la estimulación (cocaína, anfetaminas), o comportarse como antagonistas (propranolol, difenilhidantoína).

Las intervenciones conductuales, incluida la **terapia cognitivo-conductual** (TCC) y los incentivos motivacionales, han demostrado ser eficaces para tratar la dependencia de la marihuana.

MARIHUANA SINTÉTICA

Spice, K2, payaso loco, mamba negra, llamarada solar o *funky monkey* son algunos de los nombres en argot que recibe la marihuana sintética, que consiste en una mezcla de hierbas o plantas rociadas con sustancias químicas artificiales semejantes al THC, el ingrediente psicoactivo de la marihuana. Uno de los grupos de sustancias químicas activas es el de las **carboxamidas**, que no son detectables mediante los análisis estándar utilizados para detectar el THC. En EE.UU., las sustancias químicas del *spice* se clasifican en la lista I de sustancias controladas (como la marihuana), según la Drug Enforcement Administration (DEA), por lo que su compraventa y tenencia son ilegales. Sin embargo, la marihuana sintética es la segunda droga ilegal más consumida por los estudiantes de último curso de secundaria: más de 1 de cada 10 la han consumido en el último año.

La marihuana sintética se consume fumada, mezclada con marihuana o en infusión para beber. Las sustancias químicas de la marihuana sintética afectan a los mismos receptores que el THC y producen efectos semejantes a los del cannabis, como relajación, euforia y alteraciones sensoriales. Además, son bastante frecuentes los síntomas simpaticomiméticos, causantes de una toxicidad significativa. Entre los **síntomas de intoxicación** se encuentran vómitos, taquicardia, hipertensión, hipertermia, confusión, ansiedad extrema, sudoración profusa, agitación, agresividad, disforia, alucinaciones, convulsiones, rabdomiólisis, distonía, estupor, confusión, catatonía, comportamientos zombies e isquemia miocárdica. En respuesta a la legislación que prohíbe las sustancias químicas de la marihuana sintética en los productos de venta sin receta, los fabricantes han alterado y sustituido dichas sustancias químicas para poder mantenerse en el mercado legal, lo que hace que los adolescentes sean especialmente vulnerables a sus posibles efectos sobre la salud.

La marihuana sintética no es detectada por las pruebas toxicológicas estándar, pero puede identificarse en laboratorios especializados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

140.4 Inhalantes

Cora Collette Breuner

Los inhalantes, que están presentes en muchos productos domésticos habituales, engloban un grupo diverso de sustancias volátiles cuyos vapores se pueden inhalar para producir efectos psicoactivos. La inhalación es frecuente entre los adolescentes más jóvenes y disminuye con la edad. Los adolescentes jóvenes se sienten atraídos por estas sustancias debido a su rápido efecto, fácil disponibilidad y bajo coste. Los productos de los que se abusa como inhalantes son disolventes volátiles (disolventes para pintura, pegamento, disolventes de cigarrillos electrónicos conocidos como de goteo [*dripping*], tolueno, acetona, refrigerantes, gasolina, líquidos de limpieza, corrector líquido), aerosoles (pintura en aerosol, óxido nitroso, aerosoles para el pelo), gases (tanques de propano, líquido de mecheros), nitratos (nitratos de amilo, butilo o isobutilo, o limpiadores de cabezales de video) y propulsores como los que contienen los sifones de nata batida. Los inhalantes más populares en la población adolescente son el pegamento, los pulmentos para zapatos y la pintura en aerosol. Los diversos productos contienen un amplio rango de sustancias químicas con efectos adversos graves para la salud (**tabla 140.14**). La **inhalación** de los vapores puede realizarse utilizando una bolsa de papel que contiene un trapo impregnado de la sustancia química, aplicando el aerosol directamente en la nariz/boca o utilizando un globo, bolsa de plástico o lata de refresco rellena con los vapores. El porcentaje de adolescentes que usan inhalantes se mantiene estable. Un 5,8% de los estudiantes de secundaria refieren haber usado inhalantes alguna vez. El máximo consumo se detecta entre los estudiantes de 14-15 años, lo que sugiere orientar las estrategias preventivas hacia este grupo de edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales efectos de los inhalantes son psicoactivos (**tabla 140.15**). La intoxicación solo dura unos pocos minutos, por lo que un consumidor típico inhalará de forma repetida durante un periodo prolongado (horas)

Tabla 140.14

Peligros de los productos químicos encontrados en los inhalantes consumidos habitualmente

Benceno (<i>presente en la gasolina</i>): lesión de la médula ósea, alteración de la función inmunológica, aumento del riesgo de leucemia, toxicidad del sistema reproductor
Butano, propano (<i>líquido de los mecheros, aerosoles para el cabello y de pintura</i>): síndrome de muerte súbita por inhalación debido a efectos cardíacos, quemaduras graves (debido a la inflamabilidad)
Cloruro de metileno (<i>en disolventes de pinturas y quitamanchas, desengrasantes</i>): disminución de la cantidad de sangre oxigenada, cambios en la musculatura cardiaca y el ritmo cardíaco
Freón (<i>usado como refrigerante y propulsor de aerosoles</i>): síndrome de muerte súbita por inhalación, obstrucción respiratoria y muerte (enfriamiento súbito/lesión por frío de las vías respiratorias), daño hepático
Nitrito de amilo, nitrito de butilo (<i>«poppers», «limpiador de cabezal de video»</i>): síndrome de muerte súbita por inhalación, función inmunológica deprimida, lesión eritrocitaria (que interfiere en el aporte de oxígeno a los tejidos vitales)
Oxido nítroso (<i>«gas de la risa»), hexano</i> : muerte por anoxia cerebral, alteración de la percepción y de la coordinación motora, pérdida de sensibilidad, espasmos de las extremidades, pérdidas de memoria por cambios de la presión arterial, depresión de la función de los músculos cardíacos
Tolueno (<i>presente en la gasolina, disolventes de pinturas y quitamanchas, líquido corrector</i>): daño cerebral (pérdida de la masa de tejido cerebral, alteración cognitiva, alteración de la marcha, pérdida de la coordinación, pérdida del equilibrio, espasmos de las extremidades, pérdida de audición y de visión), daño hepático y renal
Tricloroetileno (<i>en quitamanchas, desengrasantes</i>): síndrome de muerte súbita por inhalación, cirrosis hepática, complicaciones del sistema reproductor, daño de la audición y de la visión

Tabla 140.15

Estadios en el desarrollo de síntomas tras el consumo de inhalantes

ESTADIO	SÍNTOMAS
1. Excitatorio	Euforia, excitación, alegría intensa, mareo, alucinaciones, estornudos, tos, salivación excesiva, fotofobia, náuseas y vómitos, rubefacción cutánea y conducta extraña
2. Depresión precoz del SNC	Confusión, desorientación, aturdimiento, pérdida del autocontrol, acúfenos, visión doble o borrosa, calambres, cefalea, insensibilidad al dolor, palidez
3. Depresión media del SNC	Somnolencia, descoordinación muscular, disgracia, hiporreflexia y nistagmo u oscilación involuntaria rápida de los globos oculares
4. Depresión tardía del SNC	Pérdida del conocimiento que puede acompañarse de sueños extraños, crisis comiciales epileptiformes y alteraciones del EEG

EEG, electroencefalograma; SNC, sistema nervioso central.

De Harris D: Volatile substance abuse, Arch Dis Child Educ Pract Ed 91:ep93-ep100, 2006.

para mantener el subidón. Los efectos inmediatos de los inhalantes son similares a los del alcohol: euforia, disgracia, disminución de la coordinación y mareo. El **tolueno**, el principal ingrediente de la cola empleada en los aviones de aeromodelismo y algunos adhesivos de goma, produce relajación y alucinaciones placenteras durante hasta dos horas. La euforia se sigue de una excitación violenta; puede producirse un coma por la inhalación rápida o prolongada. Los **nitratos volátiles**, como el nitrito de amilo, el nitrito de butilo y otros compuestos relacionados que se comercializan como ambientadores, se usan como euforizantes, potenciadores de la apreciación musical y afrodisíacos entre los adolescentes mayores y los adultos jóvenes. Estas sustancias pueden ocasionar cefaleas, síncope y mareo, hipotensión profunda y enrojecimiento cutáneo seguido de vasoconstricción y taqu-

Tabla 140.16

Presentaciones clínicas documentadas del abuso de sustancias volátiles agudo y crónico

Fibrilación ventricular	Debilidad muscular
Parada cardíaca asistólica	Dolor abdominal
Infarto de miocardio	Tos
Ataxia	Neumonía por aspiración
Agitación	Neumonitis química
Descoordinación del tronco y las extremidades	Coma
Tremor	Alucinaciones visuales y auditivas
Pérdida de visión	Delirios agudos
Acúfenos	Náuseas y vómitos
Disartria	Edema pulmonar
Vértigo	Fotofobia
Hiperreflexia	Exantema
Estado confusional agudo	Ictericia
Conjuntivitis	Anorexia
Paranoia aguda	Disartria
Depresión	Diarrea
Ulceración de la mucosa oral y nasal	Pérdida de peso
Halitosis	Epistaxis
Crisis comiciales/convulsiones	Rinitis
Cefalea	Edema cerebral
Neuropatía periférica	Pérdida de visión
Metahemoglobinemia	Quemaduras
Traumatismo agudo	Acidosis tubular renal

cardia, inversión transitoria de las ondas T y descenso del segmento ST en el electrocardiograma, metahemoglobinemia, irritación bronquial e hipertensión intraocular. En ocasiones se observan signos dermatológicos, como dermatitis perianal/perioral, sabañones y dermatitis de contacto, junto con epistaxis, úlceras nasales y conjuntivitis.

COMPLICACIONES

El pegamento de aeromodelismo se ha relacionado con numerosas complicaciones, que dependen de la toxicidad química, el método de administración (dentro de bolsas de plástico, con el consiguiente riesgo de asfixia) o el entorno peligroso en el que tiene lugar la inhalación (tejados de las ciudades). Los cambios neuromusculares habituales descritos en las personas que abusan de forma crónica de los inhalantes consisten en dificultad para coordinar los movimientos, trastornos de la marcha, temblores musculares y espasticidad, sobre todo en las piernas (tabla 140.16). El uso crónico puede ocasionar hipertensión pulmonar, neuropatía restrictiva y disminuciones de la capacidad de difusión, neuropatía periférica, hematuria, acidosis tubular y posiblemente atrofia cerebral y cerebelosa. El uso crónico de inhalantes se ha asociado durante mucho tiempo con una lesión cerebral extensa y anomalías cognitivas que pueden oscilar desde una alteración leve (problemas de memoria, disminución de la capacidad de aprendizaje) hasta la demencia grave. Los consumidores habituales de inhalantes son significativamente más propensos a padecer las consecuencias adversas de la intoxicación por inhalantes, como problemas de la conducta, del lenguaje y de memoria. Ciertas conductas de riesgo y sus consecuencias, como mantener relaciones sexuales sin protección o participar en peleas bajo los efectos del subidón por inhalantes, son mucho más frecuentes entre los consumidores habituales que entre los que consumen con menos frecuencia. La muerte en la fase aguda puede deberse a edema cerebral o pulmonar, o a una afectación miocárdica (v. tabla 140.16).

DIAGNÓSTICO

La ubicuidad de los inhalantes y la escasa conciencia de los progenitores sobre sus peligros hacen difícil diagnosticar su consumo. En el contexto de la atención primaria, los profesionales deben preguntar a los padres si

han presenciado alguna conducta inusual en sus hijos adolescentes, si han encontrado productos de alto riesgo en su habitación, si les han visto pintura en las manos, la nariz o la boca, o si han observado trapos manchados de pintura o de productos químicos. Las complicaciones se pueden identificar mediante un hemograma completo, pruebas de coagulación y pruebas de función hepática y renal. En las intoxicaciones muy graves, el consumidor puede presentar inquietud, debilidad muscular generalizada, disartria, nistagmo, conducta alterada y ocasionalmente alucinaciones. El tolueno se excreta con rapidez por vía urinaria en forma de ácido hipúrico y el residuo se puede detectar mediante cromatografía de gases en suero.

TRATAMIENTO

El tratamiento suele ser de soporte y trata de controlar las arritmias y estabilizar la respiración y la circulación. No suelen aparecer síntomas de abstinencia.

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

140.5 Alucinógenos

Cora Collette Breuner

Los adolescentes usan varias sustancias naturales y sintéticas por sus propiedades alucinógenas. Tienen estructuras químicas similares a neurotransmisores, como la serotonina, pero su mecanismo de acción exacto sigue sin aclararse. La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y la metilendioximetanfetamina (MDMA) son los alucinógenos cuyo consumo se describe con más frecuencia. La 251-NBOMe («bomba N») es una nueva droga de diseño que interactúa con el receptor de la 5HT-2a y tiene propiedades simpaticomiméticas y alucinógenas.

DIETILAMIDA DEL ÁCIDO LISÉRGICO

El LSD (ácido, «trípi», «D») es un alucinógeno muy potente que se sintetiza a partir del ácido lisérgico presente en el cornezuelo del centeno (un hongo que crece en este y otros cereales). Su elevada potencia permite administrar dosis eficaces mediante papel secante, o puede ingerirse en líquido o en comprimidos. Su acción empieza a los 30-60 minutos y alcanza el valor máximo en 2-4 horas. El individuo vuelve al estado previo al consumo al cabo de 10-12 horas. El 4% de los alumnos estadounidenses de 18 años refieren haber probado LSD al menos una vez.

Manifestaciones clínicas

Los efectos del LSD se pueden clasificar en tres tipos: somáticos (efectos físicos), sobre la percepción (alteraciones visuales y auditivas) y psíquicos (cambios del nivel de conciencia). Los síntomas somáticos más frecuentes consisten en mareo, midriasis, náuseas, rubefacción, hipertermia y taquicardia. Se han descrito sensaciones de sinestesia («ver» olores y «escuchar» colores) con el consumo de LSD en dosis altas, así como distorsiones marcadas del tiempo y de la percepción de uno mismo. Los síntomas psíquicos más graves comprenden delirios, distorsión corporal y suspicacia, que llega a la psicosis por tóxicos. El LSD no se considera una droga adictiva, pues no suele producir una conducta de búsqueda de la droga.

Tratamiento

Se considera que un paciente tiene un «mal viaje» cuando las experiencias sensoriales hacen que se sienta aterrorizado o presente pánico. Estos episodios deben tratarse alejando al individuo de la situación agravante y ubicándolo en una habitación tranquila con un amigo que lo calme. En situaciones de agitación extrema o crisis cómicas, puede que se precise el uso de benzodiazepinas. Otras complicaciones de esta droga son los *flash-backs* o estados inducidos por LSD tras la desaparición del efecto de la droga y la tolerancia a sus efectos.

METILENDIOXIMETANFETAMINA

El MDMA («X», éxtasis, «pasti»), un alucinógeno fenilisopropilamínico, es un derivado sintético parecido a la mescalina y al estimulante metanfetamina. Se ha propuesto que esta droga interacciona con las neuronas serotoninérgicas del SNC, al igual que otros alucinógenos. Es la droga que más se consume en las fiestas «rave», en las que se baila toda la noche, por lo que también se conoce como una de las «drogas de discoteca», junto con el γ-hidroxibutirato (GHB) y la ketamina (v. [tabla 140.5](#)). Entre 2009 y 2010, el uso en el año previo de MDMA aumentó entre los estudiantes estadounidenses de 14-16 años, pero posteriormente se redujo en esas mismas edades. La prevalencia nacional de consumo de MDMA en alguna ocasión fue del

8,4% entre los estudiantes universitarios. En 2016, el consumo de MDMA por afroamericanos de 18 años (2,2%) fue inferior que el registrado en hispanos (2,8%) o blancos (3,3%).

Manifestaciones clínicas

Los efectos agudos consisten en euforia, mayor deseo sexual y aumento de la energía psíquica y emocional. Es menos probable que el MDMA produzca labilidad emocional, despersonalización y trastornos del pensamiento que otros alucinógenos. Aparecen náuseas, trismo, bruxismo y visión borrosa como síntomas somáticos, mientras que a nivel psíquico predominan la ansiedad, las crisis de angustia y las psicosis. Se han comunicado algunas muertes tras la ingesta de esta droga. En dosis altas, el MDMA puede interferir en la habilidad del cuerpo para regular la temperatura. La hipertermia resultante asociada a la intensa actividad de baile durante las «rave» ha causado insuficiencia hepática, renal y del sistema cardiovascular y muerte. No existen regímenes terapéuticos específicos recomendados en caso de toxicidad aguda. El uso crónico de MDMA puede provocar cambios de la función cerebral que afectan a las funciones cognitivas y a la memoria. Estos síntomas se producen porque el MDMA actúa sobre las neuronas que usan la serotonina como neurotransmisor. El sistema serotoninérgico desempeña un papel destacado en la regulación del estado de ánimo, la agresividad, la actividad sexual, el sueño y la sensibilidad del dolor. Se ha observado una tasa elevada de dependencia entre los consumidores de MDMA. La exposición a este puede asociarse a neurotoxicidad a largo plazo y a la lesión de las neuronas que contienen serotonina. Un estudio en primates no humanos demostró que la exposición al MDMA durante solo 4 días causaba lesiones de las terminaciones nerviosas de serotonina que eran evidentes 6-7 años después. No existe un tratamiento farmacológico específico para la adicción al MDMA. Se recomienda participar en grupos para la recuperación del abuso de sustancias.

FENCICLIDINA

La fenciclidina o PCP (polvo de ángel, píldora de la paz) es una arilciclohexalamina cuya popularidad depende, en parte, de la facilidad para su síntesis en laboratorios caseros. Uno de los productos intermedios de la síntesis casera provoca cólicos abdominales, diarrea y hematemesis. Se trata de una droga «disociativa» que produce sentimientos de desapego del entorno circundante y de uno mismo. Se piensa que la droga potencia los efectos adrenérgicos al inhibir la recaptación neuronal de catecolaminas. La PCP está disponible en forma líquida, de comprimidos o en polvo, que se puede usar solo o mezclada con cigarrillos («porros»). Los polvos y los comprimidos contienen en general 2-6 mg de PCP, mientras que los porros contienen una media de 1 mg por cada 150 hojas de tabaco, lo que equivale a 30-50 mg por porro. La prevalencia del consumo de PCP (droga alucinógena) entre los estudiantes de último año de secundaria estadounidenses fue del 1,3%.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen de la dosis y consisten en alteraciones perceptivas, conductuales y neurovegetativas. Se observa euforia, nistagmo, ataxia y labilidad emocional a los 2-3 minutos de fumar 1-5 mg de PCP, y este efecto dura 4-6 horas. Con estas dosis bajas, el consumidor puede tener respiraciones superficiales, rubefacción, entumecimiento generalizado de las extremidades y pérdida de la coordinación motora. Las alucinaciones pueden corresponder a distorsiones anómalas de la imagen corporal, que suelen precipitar una reacción de pánico. Cuando se utilizan dosis de 5-15 mg se puede producir una psicosis tóxica, con desorientación, hipersalivación y lenguaje ofensivo, que puede durar más de una hora. Son frecuentes las crisis cómicas generalizadas, la hipotensión y las arritmias cardíacas con concentraciones plasmáticas de 40-200 mg/dl. Se han descrito casos de muerte en el contexto de un delirio psicótico, debido a hipertensión, hipotensión, hipotermia, crisis cómicas o traumatismos. El coma causado por la PCP se puede distinguir del ocasionado por los opiáceos por la ausencia de depresión respiratoria, por la presencia de rigidez muscular, nistagmo e hiperreflexia, y por la ausencia de respuesta a la naloxona. Resulta difícil distinguir la psicosis por PCP de la esquizofrenia. Si no se refieren antecedentes de consumo, el diagnóstico depende del análisis de orina.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes intoxicados por PCP consiste en trasladarlos a una habitación oscura y tranquila y colocarlos sobre una colchoneta en el suelo para protegerlos de posibles lesiones. También puede haber una intoxicación aguda por alcohol. En caso de una ingestión oral reciente, la absorción gástrica es escasa y resulta útil el lavado gástrico o la inducción del vómito. El diazepam, en dosis de 5-10 mg por vía oral o 2-5 mg por vía intravenosa, puede ser útil cuando el paciente está agitado y no comatoso.

La excreción rápida de la droga se puede acelerar acidificando la orina. Está indicado el tratamiento de soporte del paciente comatoso con especial atención a la hidratación, que se puede ver alterada por la diuresis inducida por la PCP. Los tratamientos con el paciente ingresado y/o conductuales pueden ser útiles para los consumidores crónicos de PCP.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

140.6 Cocaína

Cora Collette Breuner

La cocaína, un alcaloide extraído de las hojas de la planta *Erythroxylum coca* de Sudamérica, se vende como sal clorhidrato en forma cristalina. Se absorbe con rapidez por la mucosa nasal tras «esnifarla», se desintoxica en el hígado y se excreta por la orina en forma de benzoilecgonina. También se puede fumar el alcaloide de la cocaína («base libre»), inhalando sus vapores en pipa o cigarrillos, mezclado con tabaco o marihuana. Una posible complicación de esta modalidad de consumo son las quemaduras accidentales. El consumidor de *crack* (la forma cristalizada de la cocaína) tiene un «subidón» en menos de 10 segundos. El riesgo de adicción con este método es más alto y más rápidamente progresivo que con la cocaína esnifada. Se desarrolla tolerancia y el consumidor se ve obligado a incrementar la dosis o modificar la vía de administración para conseguir los mismos efectos. Los vendedores de la droga suelen colocar la cocaína en bolsas de plástico o preservativos que degluten para su transporte. La rotura produce una crisis simpaticomimética (v. tabla 140.6). El consumo de cocaína entre los estudiantes de secundaria estadounidenses se ha reducido durante la última década, según los datos del estudio MTF de 2016, en el que se indicaba que el 3,7% de los estudiantes de 18 años habían probado la droga (por cualquier vía) al menos una vez.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La cocaína es un potente estimulante del SNC que aumenta los niveles de dopamina al evitar su recaptación. Produce euforia, incremento de la actividad motora, disminución de la fatigabilidad y alerta mental. Sus propiedades simpaticomiméticas son las responsables de la midriasis, la taquicardia, la hipertensión y la hipertermia. Esnifar cocaína de forma crónica provoca anosmia, epistaxis y rinorrhea crónica. La inyección de cocaína aumenta el riesgo de infección por VIH. Los consumidores crónicos presentan ansiedad, irritabilidad y, en ocasiones, psicosis paranoide. Puede tener efectos mortales, sobre todo cuando se combina con otras drogas, como heroína, en una forma inyectable denominada *speedball*. Cuando se combina con alcohol, se metaboliza en el hígado para producir cocaetileno, una sustancia que aumenta la euforia y se asocia a un mayor riesgo de muerte súbita que la

cocaína por separado. Las adolescentes gestantes que consumen cocaína presentan un mayor riesgo de parto prematuro, complicaciones secundarias al bajo peso al nacer y posibles trastornos del desarrollo.

TRATAMIENTO

La FDA no ha aprobado fármacos para el tratamiento de la adicción a la cocaína. La TCC ha demostrado ser eficaz cuando se combina con servicios adicionales y apoyo social. La dexanfetamina de liberación prolongada oral ha mostrado una eficacia parcial en el tratamiento de la dependencia de la cocaína en adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

140.7 Anfetaminas

Cora Collette Breuner

La metanfetamina, también conocida como «ice», es un estimulante del SNC incluido en la lista II de drogas con un elevado potencial para su abuso. La mayor parte de la metanfetamina que se consume en la actualidad se produce en laboratorios ilegales. Es un polvo blanco inodoro de sabor amargo que tiene especial popularidad entre los adolescentes y adultos jóvenes por su potencia y facilidad de absorción. Se puede ingerir por vía oral, fumar, inyectar o absorber por las mucosas. Las anfetaminas ejercen múltiples efectos sobre el SNC, entre ellos la liberación de neurotransmisores y un efecto agonista indirecto de las catecolaminas. En los últimos años se ha producido una reducción general del consumo de metanfetamina entre los estudiantes de secundaria. En el estudio MTF de 2012, el 1,1% de los estudiantes de 18 años refirieron haber consumido metanfetamina al menos una vez, lo que refleja un continuo descenso en su uso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La metanfetamina aumenta con rapidez la liberación y bloquea la recaptación de dopamina, un potente neurotransmisor que produce una sensación de bienestar (tabla 140.17). Sus efectos dependen de la dosis. En pequeñas cantidades, los efectos se parecen a los de otros estimulantes: aumento de la actividad física, taquicardia/arritmia cardiaca, hipertensión arterial y anorexia. Con dosis altas se produce un retraso de la conducción cardíaca con irritabilidad ventricular. Pueden aparecer episodios de hiperpirexia e hipertensión, así como crisis comiciales (v. tabla 140.6). Los efectos de un «atracón» se traducen en una ideación psicótica con riesgo de violencia súbita. El consumo crónico puede provocar lesiones cerebrovasculares y psicosis, retracción gingival marcada con caries dental, así como infección por VIH y virus de la hepatitis B y C. Se ha descrito un síndrome de abstinencia asociado al consumo de anfetaminas, que

Tabla 140.17 | Signos y síntomas de intoxicación y abstinencia

	OPIÁCEOS	ANFETAMINAS/COCAÍNA	BENZODIAZEPINAS
INTOXICACIÓN			
Conducta	Apatía y sedación; desinhibición; retraso psicomotor; deterioro de la atención y el juicio	Euforia y sensación de mayor energía; hipervigilancia; grandiosidad, agresividad, discusiones; labilidad emocional; conductas repetitivas estereotipadas; alucinaciones, por lo general con la orientación intacta; ideación paranoide; interferencia en el funcionamiento personal	Euforia; apatía y sedación; abusos o agresiones; labilidad emocional; deterioro de la atención; amnesia anterógrada; disminución del rendimiento psicomotor; interferencia en el funcionamiento personal
Signos	Somnolencia; disartria; miosis (a excepción de anoxia debida a sobredosis intensa, en la que hay midriasis); disminución del nivel de conciencia	Midriasis; taquicardia (ocasionalmente bradicardia, arritmias cardiacas); hipertensión; náuseas/vómitos; sudoración y escalofríos; evidencia de pérdida de peso; dolor torácico; crisis comiciales	Marcha inestable; bipedestación difícil; disartria; nistagmo; disminución del nivel de conciencia; lesiones eritematosas en la piel o ampollas
Sobredosis	Depresión respiratoria; hipotermia	Síntomas simpaticomiméticos	Hipotensión; hipertermia; depresión del reflejo nauseoso; coma
ABSTINENCIA			
	Deseo intenso de consumir; lagrimeo; bostezos; rinorrhea/estornudos; dolores o calambres musculares; retortijones abdominales; náuseas/vómitos/diarrea; sudoración; midriasis; anorexia; irritabilidad; temblores; piloerección/escalofríos; inquietud; trastornos del sueño	Disforia (tristeza/anhedonia); letargo y fatiga; retraso o agitación psicomotrices; deseo intenso de consumir; aumento del apetito, insomnio o hipersomnia; sueños extraños o desagradables	Tremor de lengua, párpados y/o manos extendidas; náuseas o vómitos; taquicardia; hipotensión postural; agitación psicomotora; cefalea; insomnio; malestar general o debilidad; alucinaciones o ilusiones visuales, táctiles o auditivas transitorias; ideación paranoide; crisis tónico-clónica generalizada

se divide en las fases inicial, intermedia y tardía (v. [tabla 140.17](#)). La primera es una fase de «bajón», con depresión, agitación, fatiga y deseo de consumir más droga. La fase intermedia se caracteriza por pérdida de la energía mental y física, interés limitado por el entorno y anhedonia. En la fase final vuelve a aparecer el ansia por consumir droga, que con frecuencia se desencadena por una situación o un objeto determinado.

TRATAMIENTO

La agitación y el delirio se pueden tratar con haloperidol o droperidol. Las fenotiazinas están contraindicadas, porque pueden provocar una hipotensión rápida o actividad comicial. Otros tratamientos de soporte consisten en una manta de enfriamiento para la hipertermia y el tratamiento de la hipertensión arterial y las arritmias, que pueden responder a la sedación con lorazepam o diazepam. En los consumidores crónicos, las intervenciones globales de TCC han demostrado ser opciones terapéuticas eficaces.

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

140.8 Abuso y desvío (diversion) de fármacos estimulantes

Cora Collette Breuner

En el estudio MTF de 2016, el 6,4% de los estudiantes de último año de secundaria referían haber utilizado pastillas para adelgazar de venta sin receta alguna vez en su vida, mientras que el 2,1% refería haberlo hecho en los últimos 30 días. Se trataba de estimulantes de venta libre, de dos tipos generales: seudoanfetaminas, generalmente vendidas por internet/por correo, y estimulantes dispensados sin receta, sobre todo para adelgazar y para «mantenerse despierto». Estos fármacos suelen contener cafeína, efedrina y/o fenilpropanolamina. Las pastillas para mantenerse despierto fueron menos utilizadas en 2016. Los estudiantes de último año de secundaria notificaron su uso alguna vez en la vida en un 3,6% de los encuestados y, en los últimos 30 días, en un 1,7%. Aun menor fue el porcentaje de estudiantes que refirieron uso de productos similares (2,3% alguna vez en la vida y 0,9% en el último mes).

El uso irregular de medicamentos estimulantes, definido como el consumo de un estimulante no prescrito por un profesional sanitario o no siguiendo sus indicaciones, ha aumentado a lo largo de las dos últimas décadas, registrándose un especial incremento en los últimos 10 años de la prevalencia del uso de estimulantes dispensados sin receta entre adolescentes y adultos jóvenes. La prevalencia del uso metilfenidato (**MFD**) no acorde a la prescripción en 2000 era del 1,2%, registrándose un aumento de la misma de hasta el 2% en 2015, año en el que la prevalencia del uso irregular de las sales de anfetamina mixtas (**ANF**) ascendió al 7,5%.

La mayoría de los consumidores de estimulantes no acordes a la prescripción indican que los obtienen por **desvío**, proceso mediante el cual los fármacos son obtenidos de compañeros o conocidos a los que les han sido prescritos, para hacer de ellos un uso anómalo. El desvío de fármacos es relativamente frecuente, y puede producirse en la infancia, la adolescencia o el principio de la edad adulta. Las tasas de desvío de fármacos durante su vida son del orden del 16-29% de los estudiantes a los que se les han prescrito estimulantes. Una encuesta informó de que al 23,3% de los estudiantes de enseñanza secundaria media y bachillerato que tomaban estimulantes por prescripción, se les había solicitado que desvieran los medicamentos a otros, con una frecuencia que aumentaba a medida que los estudiantes eran mayores. Se ha constatado que el 54% de los estudiantes universitarios a los que se les habían prescrito estimulantes como tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) habían sido abordados para que desvieran su medicación.

Entre los estudiantes universitarios estadounidenses, el uso de estimulantes no recetados es más prevalente en determinados subgrupos (varones, blancos, integrantes de hermandades universitarias masculinas y femeninas, con notas medias más bajas o con mayor probabilidad de consumir alcohol, cigarrillos, marihuana, MDMA o cocaína), y en ciertos tipos de universidades (las de la región nororiental, con pruebas de ingreso más exigentes). La prevalencia del uso irregular de estimulantes a lo largo de la vida era del 6,9% y la del uso en el último mes era del 2,1%. Según una encuesta planteada a 334 estudiantes universitarios diagnosticados de TDAH que tomaban estimulantes que les eran recetados, el 25% de ellos hacía un uso inapropiado de su medicación. Las presiones académicas, que incluían la obligación de alcanzar el éxito, junto con las persistentes demandas sociales y económicas, exponían a muchos de esos estudiantes al riesgo de hacer un uso inadecuado de los fármacos que les habían sido recetados, en especial en las etapas finales de los períodos lectivos. Una encuesta desarrollada en la web entre estudiantes de medicina

y profesiones sanitarias concluyó que el motivo más habitual de hacer un uso de los estimulantes distinto de aquel para el que habían sido prescritos era fomentar la atención y la concentración durante el estudio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El uso inapropiado de estimulantes se asocia a psicosis, convulsiones, infarto de miocardio, miocardiopatía e incluso muerte súbita. El consumo irregular intencionado de MFD o ANF en combinación con otras sustancias tiene diversas consecuencias médicas adversas. Un estudio puso de manifiesto un incremento del número de visitas al servicio de urgencias (SU) relacionado con el uso inapropiado de ANF, de 862 en 2006 a 1.489 en 2011. Es importante reseñar que el 14% de las visitas al SU por uso de estimulantes se asociaban a episodios cardiovasculares (CV). La psicosis comprende alucinaciones visuales, delirios, anorexia, aplanamiento afectivo e insomnio, mediados por exceso dopamínergico. Los efectos CV comprenden hipertensión, arritmias, taquicardias, miocardiopatía, trastornos del ritmo cardíaco, vasculitis necrosante y accidentes CV. Los informes de caso incluyen reacciones farmacológicas adversas (RFA) CV importantes, muerte súbita y trastornos psiquiátricos. Numerosos pacientes refieren dificultades para dormir (72%), irritabilidad (62%), mareo y aturdimiento (35%), cefalea (33%), dolor de estómago (33%) y tristeza (25%). Otros posibles riesgos para la salud son pérdida de apetito, pérdida de peso y nerviosismo. Muchos consumidores de estimulantes se ven implicados en el consumo episódico de alcohol mientras toman MFD o ANF. La mayoría de los que toman estos fármacos no son conscientes de sus efectos adversos y, predominantemente, «se sienten bien» al hacerlo.

A pesar de los informes que indican que el uso irregular de MFD es un problema sanitario, según un estudio, >82% de los médicos de atención primaria no sospechaban que la medicación para el TDAH que prescribían fuera utilizada de manera anómala, y <1% pensaban que sus pacientes desviaran dicha medicación a usos distintos de aquellos para los que habían sido prescritos. La mejora del control de la simulación de alteraciones y del uso irregular por parte de los pacientes puede contribuir a evitar el desvío de estos medicamentos. El diagnóstico de TDAH debe confirmarse en los pacientes que solicitan medicación para tratarlo y, en ellos, es necesario también indagar el posible uso de otros fármacos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sobredosis de estimulantes es similar al de la sobredosis de anfetaminas. Para la agitación aguda y las conductas delirantes se recomiendan haloperidol o droperidol. Las fenotiazinas están contraindicadas, porque pueden provocar una caída rápida de la presión arterial o actividad comicial. La hipertermia puede requerir uso de una manta de enfriamiento y la sedación con una benzodiazepina se recomienda para el tratamiento de la hipertensión arterial y las arritmias. En los consumidores crónicos, las intervenciones de TCC para abordar el abuso de sustancias, hospitalario o extrahospitalario, han demostrado ser las opciones terapéuticas más eficaces. El control del desvío y el uso inadecuado de estimulantes farmacéuticos debe ser prioritario. Es necesario obtener más datos sobre la prevalencia, los patrones y los efectos perjudiciales en adolescentes y adultos jóvenes.

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

140.9 Opiáceos

Cora Collette Breuner

La **heroína** es una droga opiácea sintética muy adictiva elaborada a partir de una sustancia natural (**morfina**) presente en la amapola del opio o adormidera. Es un polvo blanco o marrón que se puede inyectar (por vía intravenosa o subcutánea), esnifar o fumar. La inyección intravenosa (i.v.) produce un efecto inmediato, mientras que los efectos de la vía subcutánea aparecen en minutos y, si se esnifa, en 30 minutos. Después de la inyección, la heroína atraviesa la barrera hematoencefálica, se convierte en morfina y se une a los receptores opiáceos. Aparece tolerancia al efecto euforizante y los consumidores crónicos deben aumentar su dosis para lograr la misma intensidad del efecto. El consumo de heroína entre los adolescentes estadounidenses alcanzó un máximo a mediados de la década de 1990, pero está reapareciendo en algunas comunidades de suburbios, al igual que el consumo de los **opiáceos con receta** que se tienen en el hogar. El 2,9% de todos los estudiantes de secundaria estadounidenses refieren haber probado la heroína al menos una vez. El máximo consumo se produce en varones afroamericanos, con una prevalencia en aumento entre los estudiantes de institutos de los suburbios; esta prevalencia oscila entre el 0,8 y el 5,3% entre los grandes distritos escolares urbanos, suburbanos y rurales. El **fentanilo**

es un opiáceo más potente, responsable de muchas de las sobredosis de este grupo de fármacos. *El uso ilegal de fármacos opiáceos dispensados con receta por vía oral o por inyección (disolviendo el comprimido) es una importante causa de adicción a dichos fármacos y de sobredosis de ellos.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas vienen determinadas por la pureza de la heroína o sus adulterantes, además de por las condiciones y la vía de administración. Los efectos inmediatos consisten en euforia, disminución del dolor, rubefacción cutánea e intensa miosis (v. [tabla 140.17](#)). Se ha sugerido un posible efecto sobre el hipotálamo debido a la disminución de la temperatura corporal. Las lesiones dermatológicas más habituales son los «trayectos», unas cicatrices lineales hipertróficas que siguen el curso de las venas de gran calibre. Las cicatrices pequeñas periféricas, que recuerdan a picaduras de insecto curadas, pasan desapercibidas con facilidad. Los adolescentes que se inyectan heroína por vía subcutánea pueden sufrir necrosis grasa, lipodistrofia y atrofia en alguna región de las extremidades. Los intentos de ocultar estas marcas explican la realización de tatuajes no profesionales en lugares poco frecuentes. A menudo aparecen abscesos secundarios a una técnica no estéril de administración de la droga. También se observa una pérdida de la libido de mecanismo desconocido. El consumo crónico de heroína puede llevar a la prostitución con objeto de conseguir dinero para su consumo, lo que aumenta el riesgo de contraer una enfermedad de transmisión sexual (incluido el VIH), de gestación y de otras enfermedades infecciosas. El estreñimiento se debe a la disminución de la motilidad propulsiva del músculo liso y al incremento del tono del esfínter anal. La ausencia de una técnica de inyección estéril puede causar microabscesos cerebrales o endocarditis, en general por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. También son frecuentes las reacciones serológicas anómalas, como los falsos positivos en el Venereal Disease Research Laboratories (VDRL) y las pruebas de fijación con latex. Los opiáceos orales no suelen producir complicaciones infecciosas, salvo que los comprimidos se disuelvan para inyectarlos.

ABSTINENCIA

Tras ≥ 8 horas sin consumir heroína, el adicto presenta una serie de trastornos fisiológicos que se denominan en conjunto **síndrome de abstinencia** o «mono» (v. [tabla 140.17](#)). El primer signo son los bostezos, seguidos de lagrimeo, midriasis, agitación, insomnio, «carne de gallina», calambres en los músculos voluntarios, dolores óseos, hiperactividad de ruidos intestinales y diarrea, taquicardia e hipertensión sistólica. Aunque la administración de metadona es la forma de desintoxicación más frecuente, para la desintoxicación y el tratamiento de mantenimiento de la heroína y otros opiáceos se añade buprenorfina, un agonista-antagonista opiáceo. La **buprenorfina** tiene la ventaja de que conlleva menos riesgo de adicción, sobredosis y efectos de abstinencia, y que se dispensa en la intimidad de la consulta del médico. Si se combina con medidas conductuales, la tasa de desintoxicación aumenta. Se ha formulado un fármaco combinado (buprenorfina más naloxona) para minimizar el consumo durante la desintoxicación. La clonidina y el tramadol también se han utilizado en el tratamiento de la abstinencia de opiáceos.

Entre los fármacos usados para tratar el **trastorno por consumo de opiáceos**, un cuadro recurrente crónico, tradicionalmente comprenden la metadona, como tratamiento de mantenimiento, y la buprenorfina. Las formulaciones disuasorias del abuso de opiáceos (cuando el control del dolor requiere un opiáceo) incluyen píldoras resistentes al aplastamiento, que forman un gel viscoso cuando se disuelven, o bien contienen un antagonista de los opiáceos (naltrexona).

SÍNDROME POR SOBREDOSIS

La sobredosis es una reacción aguda que surge tras la administración de un opiáceo. Se trata de la principal causa de muerte entre los consumidores de droga. Los signos clínicos comprenden estupor o coma, crisis comiciales, miosis (salvo en presencia de una anoxia grave), depresión respiratoria, cianosis y edema de pulmón. El diagnóstico diferencial incluye los traumatismos craneoencefálicos, el coma diabético, la encefalopatía hepática (o de otras causas), el síndrome de Reye y la sobredosis de barbitúricos, alcohol, PCP o metadona. El diagnóstico de toxicidad por opiáceos se facilita administrando por vía i.v. intravenosa naloxona en dosis de 0,01 mg/kg (en adolescentes, la dosis inicial habitual es de 2 mg), que origina una dilatación de las pupilas mióticas por el opiáceo. Este diagnóstico se confirma identificando la morfina en el suero.

TRATAMIENTO

Consiste en mantener una oxigenación adecuada y en la administración continuada de naloxona (un agonista opiáceo puro). Se puede administrar por vía i.v., i.m. o s.c., por spray nasal o por tubo endotraqueal. La naloxona

tiene un inicio de acción ultrarrápido (1 minuto) y una duración de acción de 20-60 minutos. La naloxona es a menudo administrada sobre el terreno por los servicios de atención urgente. También es posible hacer entrega de la naloxona a los consumidores de drogas, o a sus familiares o allegados, para que sea administrada en el domicilio. Este tipo de programas han resultado eficaces en el tratamiento de sobredosis. Si no hay respuesta, deben evaluarse otras etiologías de la depresión respiratoria. Puede ser necesario mantener la naloxona durante 24 horas cuando se ha tomado metadona, en lugar de la heroína de acción más corta. El ingreso en una unidad de cuidados intensivos está indicado para los pacientes que requieren la infusión continua de naloxona (coma de rebote, depresión respiratoria) y para los que tengan arritmias potencialmente mortales, shock y crisis comiciales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

140.10 «Sales de baño»

Cora Collette Breuner

El término «sales de baño» hace referencia a un grupo de sustancias, antes vendidas sin receta, pero que ahora son ilegales, que contienen uno o más principios químicos similares a la **catinona**, un estimulante parecido a la anfetamina que se obtiene a partir de una planta llamada khat. Las sales de baño, comercializadas bajo nombres como «ola lunar», «nube nueve» o «cielo de vainilla», se venden por internet o en tiendas de parafernalia asociada a las drogas en forma de polvo cristalino blanco o marrón, y pueden ingerirse, inhalarse o inyectarse. Los datos más recientes sobre el consumo de sales de baño entre los adolescentes son los obtenidos a partir de la encuesta de MTF de 2012, según la cual las tasas de consumo entre los estudiantes de 14, 16 y 18 años son de 0,9, 0,8% y 0,8%, respectivamente. Las catinonas sintéticas contenidas en las sales de baño incluyen metilona, mefedrona y 3,4-metilendioxipirovalerona (MDPV), todas ellas químicamente similares a las anfetaminas y a la MDMA (Éxtasis).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las sustancias químicas contenidas en las sales de baño elevan los niveles cerebrales de dopamina, provocando al consumidor un subidón de euforia, con mayor sociabilidad y deseo sexual. Además, el consumidor puede experimentar una elevación de la adrenalina, lo que da lugar a reacciones como aumento de la frecuencia cardíaca, dolor torácico, vasoconstricción, diaforesis, hipertermia, midriasis, convulsiones, arritmias e hipertensión arterial. También pueden aparecer síntomas psiquiátricos como conductas agresivas, ataques de pánico, paranoia, psicosis, delirios, automutilación y alucinaciones, causados por la elevación de las concentraciones de serotonina. La intoxicación por sales de baño puede provocar un síndrome de delirio agitado, con deshidratación, rabdomiólisis e insuficiencia renal.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la sobredosis debe estar orientado a las complicaciones específicas, aunque a veces es necesario administrar benzodiazepinas o propofol para controlar la agitación y otras manifestaciones neuropsiquiátricas. Las catinonas sintéticas de las sales de baño son altamente adictivas y desencadenan una intensa avidez en los que las consumen con frecuencia. Esto puede derivar en unos notables síntomas de dependencia, tolerancia y abstinencia, como sucede con otras sustancias altamente adictivas. La venta de dos catinonas sintéticas, mefedrona y MDPV, es ilegal en EE.UU.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 141

La mama

Cynthia M. Holland-Hall

El desarrollo mamario es a menudo uno de los primeros signos visibles de la pubertad en mujeres adolescentes. Los pediatras deben ser capaces de distinguir el desarrollo mamario normal, incluidas las variantes de la normalidad, de un trastorno patológico. La inspección visual del tejido mamario debe formar parte de la exploración física general en adolescentes. El desarrollo

mamario durante la pubertad se describe con una **escala de estadios de madurez sexual (EMS)**, que va desde el EMS1 al EMS5 conforme maduran las mamas (v. cap. 132, Fig. 132.2).

TRASTORNOS EN LA MUJER

Véase el capítulo 566.

TRASTORNOS EN EL VARÓN

La **ginecomastia puberal** se produce en hasta un 65% de los varones adolescentes sanos (v. cap. 603). Aunque se trata de un signo atribuido a un desequilibrio transitorio de las concentraciones de estrógenos y andrógenos, este desequilibrio bioquímico no se ha constatado con claridad. Estudios recientes indican que las elevaciones del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-I puede presentar una importante implicación en el proceso. Su inicio suele producirse entre los 10 y los 13 años de edad, alcanzando su máxima expresión en el EMS3-4. Es esencial realizar una minuciosa exploración física para distinguir entre una **ginecomastia verdadera**, que se caracteriza por un disco bien definido de tejido glandular palpable bajo el complejo pezón-areola, y **seudoginecomastia**, en la que se observa una adiposidad más difusa en la pared torácica anterior. La ginecomastia fisiológica remite de manera espontánea en hasta el 90% de los adolescentes en 18-24 meses. En la mayoría de los casos se recomienda tranquilizar al paciente y observarlo de forma continua; la cirugía puede estar indicada en casos graves o persistentes. Ningún tratamiento médico ha sido autorizado para su uso en adolescentes por la Food and Drug Administration estadounidense. Algunos ensayos pequeños y no controlados con antiestrógenos, como el tamoxifeno, han tenido unos resultados prometedores, pero se necesitan más datos que respalden su utilización. Entre los trastornos asociados a ginecomastia no fisiológica se encuentran trastornos endocrinos, hepatopatías, neoplasias, enfermedades crónicas y traumatismos. Aunque se ha señalado a decenas de fármacos como posibles causas de ginecomastia, solo existen datos concluyentes sobre algunos de ellos, como varios antiandrógenos y otras hormonas de administración exógena, antirretrovirales e inhibidores del receptor H₂ de la histamina. Los bloqueantes de los canales del calcio, ciertos antipsicóticos, los inhibidores de la bomba de protones, la lavanda y el aceite del árbol del té tal vez sean factores causales. Entre las drogas de abuso, el alcohol, los opiáceos y los esteroides anabolizantes pueden estar asociados a la ginecomastia, mientras que son mínimos los datos que evidencian una asociación con la marihuana o las anfetaminas.

No es habitual encontrar otros tipos de trastornos mamarios patológicos en el varón. Se han descrito masas benignas como neurofibromas, lipomas y quistes dermoides. Los varones con síndrome de Klinefelter tienen un riesgo elevado de padecer cáncer de mama (v. cap. 601), pero este problema es sumamente raro en adolescentes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 142 Problemas menstruales

Krishna K. Upadhyaya y Gina S. Sucato

Véase también el capítulo 565.

El 75% de las adolescentes sufren algún tipo de trastorno menstrual, como retraso en el comienzo, irregularidad, flujo abundante y dolor, aunque se presentan de forma variable. En el caso de las adolescentes que padezcan variaciones leves de la normalidad (tabla 142.1), suele ser suficiente con explicarles los síntomas y tranquilizarlas. La dismenorrea grave o el sangrado menstrual prolongado no solo pueden asustar a la paciente, sino que pueden constituir un problema persistente que requiera un tratamiento más agresivo o incluso una derivación a un ginecólogo especializado en adolescentes.

MENSTRUACIÓN NORMAL

Datos de numerosos países, incluidos los EE.UU., indican que la edad media de la menarqua o primera menstruación varía según el origen étnico de la población y el estado socioeconómico. Con frecuencia se observa una estrecha concordancia entre la edad de la menarqua de madres e hijas, lo que sugiere que son determinantes los factores genéticos, además de factores individuales como el peso, el grado de actividad física y la presencia de

Tabla 142.1 Características de la menstruación normal*

Duración del ciclo	21-35 días desde el primer día de un periodo hasta el primer día del siguiente (durante los 3 primeros años tras la menarquia puede ser de 21-45 días)
Duración de la menstruación	7 días o menos
Flujo de sangre	6 o menos compresas o tampones (empapados) al día

*Las adolescentes con 2 o más ciclos fuera de este rango o que no tienen menstruación durante 3 meses consecutivos requieren evaluación.

enfermedades crónicas. La edad de la menarqua se ha reducido en aquellos países y poblaciones que han experimentado una mejora de los estándares nutricionales y de las condiciones de vida. En EE.UU., la edad promedio de la menarquia, 12,5 años, se ha mantenido relativamente estable durante las últimas décadas. Es ligeramente mayor en mujeres blancas no hispanas, y algo inferior en afroamericanas e hispanas.

La menarquia suele producirse dentro de los 2 años siguientes a la aparición de los botones mamarios (**telarquia**), que constituye el primer signo de la pubertad en la mayoría de las mujeres. La menarquia normalmente aparece durante el **estadio de madurez sexual (EMS) 4** de la escala de Tanner. Los períodos se van volviendo cada vez más regulares, inicialmente más largos, en ciclos que duran entre 21 y 45 días. Cuanto más tarde se produce la menarquia, más tiempo tardan en establecerse los ciclos ovulatorios de forma regular. No obstante, una vez transcurridos unos 3 años, los ciclos menstruales de las adolescentes son similares a los de las mujeres adultas: entre 21 y 35 días de duración.

IRREGULARIDADES MENSTRUALES

Muchas de las variaciones menstruales observadas en las adolescentes jóvenes pueden explicarse por la **anovulación** debida a la inmadurez del eje hipotálamo-hipofiso-ovárico, encargado de dirigir los ciclos menstruales. Las desviaciones significativas con respecto a la pauta normal deben llevar a determinar una posible patología orgánica, de una manera lógica y rentable. La elaboración de una historia menstrual detallada es el primer paso hacia el diagnóstico, pero a menudo no es posible obtenerla. Hay que animar a todas las pacientes para que anoten la fecha de sus menstruaciones desde la menarquia; existen aplicaciones gratuitas para móviles y tabletas que facilitan este seguimiento.

Antiguamente se utilizaba una serie de términos para describir las anomalías de la hemorragia menstrual. Entre ellos está la «menorragia», que describe un sangrado regular pero excesivo en cuanto a su cantidad o duración, y la «metrorragia», que indica la presencia de sangrados irregulares entre períodos. Estos términos son poco precisos, confusos y no se asocian a ningún trastorno subyacente específico. En la actualidad se prefiere el término de **hemorragia uterina anormal (HUA)** para referirse a un sangrado uterino cuya regularidad, volumen, frecuencia o duración son anómalos. La HUA se especifica con más detalle añadiendo términos que la describen, como hemorragia menstrual abundante o hemorragia intermenstrual. Se añade una letra que indica la causa de la hemorragia anormal. Entre las 9 categorías etiológicas, las 3 más importantes entre las adolescentes son la **disfunción ovulatoria (HUA-O)**, anteriormente denominada «hemorragia uterina disfuncional» tratada es el capítulo 142.2, la **coagulopatía (HUA-C)** y las que **aún no se encuentran clasificadas (HUA-N)**.

Además de realizar una historia clínica normal con datos sobre ingresos hospitalarios, enfermedades crónicas y consumo de fármacos, al valorar a una paciente con irregularidades menstruales se debe incluir: la cronología de los momentos clave de la pubertad, como la aparición del vello púbico y axilar y el desarrollo mamario; una anamnesis detallada sobre las menstruaciones de la paciente; la edad de la menarquia y el patrón general de menstruaciones en la madre y las hermanas, y los antecedentes familiares de problemas ginecológicos. Al revisar los sistemas hay que indagar sobre posibles cambios en el ritmo de las cefaleas o en la visión, la presencia de galactorrea y cualquier cambio en la piel, el cabello o los hábitos intestinales. A la hora de hacer un diagnóstico diferencial es importante considerar factores como los cambios en la dieta, en el grado de actividad física y en la participación deportiva. Como en cualquier consulta con adolescentes, es necesario entrevistarse a solas con ella para recoger datos personales sobre consumo de sustancias, actividades sexuales consentidas, conductas sexuales forzadas, abusos y otros factores psicosociales estresantes.

Además de los parámetros básicos de crecimiento relativos al peso, la talla, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el índice de masa corporal,

también está indicada la valoración de la posición de la paciente en la curva de crecimiento. En la exploración física se debe documentar el EMS, los signos de exceso de andrógenos, como el hirsutismo o el acné grave, y los signos que sugieran un trastorno de la alimentación (v. cap. 41), como el lanugo o callos en los nudillos. Hay que practicar una exploración cuidadosa de los genitales externos, pero en ausencia de actividad sexual, no suele ser necesaria la exploración pélvica interna. En las adolescentes más jóvenes, la exploración interna debe realizarla un médico con experiencia en este grupo de edad, con un equipo y una técnica adecuados. La ecografía pélvica transabdominal puede ser muy útil para valorar alteraciones anatómicas en la adolescente.

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

142.1 Amenorrea

Krishna K. Upadhyay y Gina S. Sucato

La **amenorrea**, o ausencia de menstruación, requiere evaluación a los 15 años de edad, en caso de que no haya habido menstruaciones en los 3 años posteriores al comienzo de la pubertad (**amenorrea primaria**) o si no ha habido menstruación en la duración equivalente a los 3 ciclos previos en una paciente posmenárquica (**amenorrea secundaria**). No obstante, hay que tener en cuenta algunas advertencias: se debe iniciar una valoración del retraso puberal ante la ausencia de cualquier signo puberal en una niña de 13 años; en las pacientes sexualmente activas o en las que presenten síntomas que sugieran algún trastorno, no se debe demorar el estudio aunque no haya transcurrido el tiempo equivalente a 3 ciclos sin menstruación; en pacientes cuyo desarrollo mamario empezó entre los 8 y los 9 años, puede estar justificada la observación durante > 3 años en algunos casos, ya que hay datos que indican que la edad de la telarquia ha disminuido, mientras que la de la menarquia no lo ha hecho. Por otra parte, se puede mantener una actitud expectante con una vigilancia estrecha en caso de que la anamnesis, la exploración física (en la que se evidencien algunos signos de desarrollo puberal) y los antecedentes familiares sugieran un retraso constitucional de la pubertad.

El diagnóstico diferencial de la amenorrea es muy extenso (tabla 142.2) y requiere una anamnesis y una exploración física minuciosas que determinarán los estudios necesarios para el diagnóstico. En la valoración es fundamental comprender la cronología y el ritmo de aparición de los hitos puberales de la paciente. La evaluación de una paciente que presenta amenorrea debe iniciarse confirmando si ha tenido una hemorragia menstrual previa. Ciertos aspectos de la amenorrea primaria y de la secundaria son idénticos. Los trastornos que pueden interrumpir el ciclo menstrual pueden también impedir la menarquia. No obstante, en las pacientes con amenorrea primaria se deben considerar también los trastornos genéticos y anatómicos (tabla 142.3).

Tabla 142.2 Causas de amenorrea (primaria o secundaria)

Embarazo (independientemente de la anamnesis, puede provocar amenorrea primaria o secundaria)
Causas funcionales hipotalámicas (estrés, pérdida de peso, desnutrición, alto grado de ejercicio físico, deficiencia energética incluso con peso normal)
Tríada de la atleta (disponibilidad energética inadecuada, amenorrea y densidad ósea reducida)
Trastornos de la conducta alimentaria
Insuficiencia ovárica prematura (autoinmune, idiopática, por galactosemia o secundaria a radiación o quimioterapia)
Lesión hipotalámica y/o hipofisaria (p. ej., por radiación, tumor, traumatismo cerebral, cirugía, hemocromatosis, defectos de la línea media cerebral, tales como displasia septoóptica e hipofisis autoinmune)
Enfermedades tiroideas (hipertiroidismo o hipotiroidismo; este último se suele asociar a hemorragias abundantes)
Prolactinoma
Enfermedad sistémica (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, cardiopatía congénita cianótica, anemia falciforme, fibrosis quística, enfermedad celíaca)
Hiperandrogenismo (síndrome del ovario poliquístico, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, tumor o disfunción suprarrenal)
Drogas y fármacos (p. ej., drogas ilegales, antipsicóticos atípicos, hormonas)
Síndrome de Turner con mosaicismo

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Deben formar parte de la anamnesis elementos importantes como la ingesta alimentaria diaria, el grado de actividad física y una revisión exhaustiva de cualquier síntoma presente de forma continuada, como fiebre, cefalea, cambios en la visión, problemas respiratorios o gastrointestinales (GI) crónicos, cambios en los hábitos intestinales, galactorrea, cambios en el pelo o las uñas, exceso de vello corporal, acné grave, molestias musculoesqueléticas sin explicación y cambios en la secreción vaginal (que puede llegar a desaparecer en mujeres hipoestrogénicas por motivos como una ingesta calórica reducida). Se debe anotar cualquier enfermedad general presente y si está controlada, así como la existencia de anomalías renales o esqueléticas, algunas de las cuales pueden estar asociadas a alteraciones del sistema reproductor. Hay que documentar el consumo de fármacos, sobre todo los prescritos por trastornos psiquiátricos. Se obtendrán datos sobre los antecedentes familiares de edad de la menarquia, trastornos de la conducta alimentaria (v. cap. 41) y **síndrome del ovario poliquístico (SOPQ;** v. cap. 567). Es necesario realizar una anamnesis social detallada, sobre todo en lo referente a la presencia o ausencia de actividad o abusos sexuales (v. cap. 16.1).

La exploración física debe comenzar por la revisión cuidadosa de la trayectoria en la curva de crecimiento. Además de buscar una enfermedad general no diagnosticada, hay que buscar datos que orienten hacia un trastorno alimentario, una enfermedad tiroidea o un hiperandrogenismo. En la exploración se debe comprobar el índice de masa corporal, los pulsos ortostáticos, la presión arterial, la dentición, la presencia de anosmia o hiposmia (que podrían sugerir un síndrome de Kallmann; v. cap. 601.2), el agrandamiento de las parótidas, la palpación tiroidea, una posible hepatomegalia u otras masas abdominales, las adenopatías, la presencia o ausencia de tejido mamario (por palpación, no por inspección) y el EMS (v. cap. 132). Al explorar la piel se debe buscar la presencia de lanugo, piel seca o descamada, pérdida de pelo en el cuero cabelludo o en las cejas, estrías, acantosis *nigricans* o acné. En la exploración genital se observará el EMS y el aspecto de la vagina, que debe ser rosada y húmeda; una mucosa fina, seca y enrojecida sugiere una deficiencia estrogénica. El clítoris debe medir < 1 cm. En las pacientes con amenorrea primaria se debe comprobar la permeabilidad de la vagina de una forma indolora, mediante una torunda fina humedecida con suero salino, poniendo cuidado para evitar el himen. Si la paciente no tolera la exploración del cuello uterino y del útero, se recomienda practicar una ecografía pélvica en caso de amenorrea primaria, seguida de una RM, si se requiere más detalle.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En todas las pacientes que presenten amenorreas es razonable realizar una prueba de embarazo en orina y medir los niveles plasmáticos de prolactina, tirotropina y hormona foliculoestimulante (FSH) (fig. 142.1). La elevación de FSH (> 30 mUI/ml) en una mujer con amenorrea sugiere insuficiencia ovárica y, si se confirma al repetir los análisis, se recomienda realizar una ecografía pélvica y un cariotipo y derivar a la paciente a un especialista. Las pruebas diagnósticas en la paciente que presenta amenorrea han de dedicarse a su anamnesis y su exploración física (tabla 142.4).

En pacientes con signos de hiperandrogenismo (p. ej., acné grave o hirsutismo), o que presenten estigmas físicos asociados a SOPQ (aumento rápido de peso durante la pubertad, acantosis *nigricans*), se valorará la determinación de los niveles de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) (en muestras recogidas aproximadamente a las 8 de la mañana), de testosterona libre y total, de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S) y de androstendiona. El SOPQ afecta hasta al 15% de las mujeres; los criterios diagnósticos en

Tabla 142.3 Otras causas de amenorrea primaria

Retraso psicológico/constitucional
Alteraciones anatómicas
Agenesia de los conductos de Müller
Himen imperforado
Tabique vaginal transverso
Trastornos genéticos
Trastornos del desarrollo sexual 46,XY (p. ej., síndrome de insensibilidad androgénica, deficiencia de 5α-reductasa y deficiencia de 17α-hidroxilasa)
Disgenesia gonadal mixta (asociada a una serie de patrones cromosómicos diferentes)
Síndrome de Turner (debido a 45,X o a una serie de mosaicismos u otros cariotipos anómalos)
Hipogonadismo hipogonadotropo genético (p. ej., síndrome de Kallmann ligado al cromosoma X)

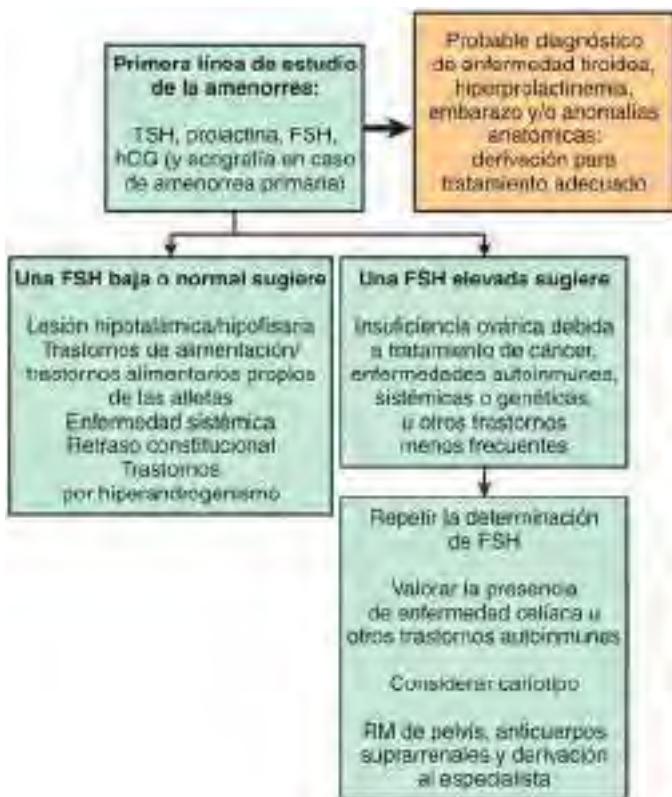


Fig. 142.1 Pruebas diagnósticas iniciales para evaluar la amenorrea. FSH, hormona foliculoestimulante; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; RM, resonancia magnética.

Tabla 142.4 Pruebas de laboratorio indicadas para estudiar a las pacientes con hemorragia uterina anormal

Testosterona total y libre*
Estudios de función hepática, renal y tiroidea
Hemograma completo con recuento de plaquetas
Prueba de embarazo en orina (independientemente de la anamnesis)
Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN), u otras pruebas equivalentes, para clamidiasis, gonorrea y tricomoniasis
Tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial
Ferritina
Actividad del antígeno del factor de von Willebrand, del cofactor de la ristocetina y del factor VIII†
Ecografía pélvica si persiste la hemorragia a pesar del tratamiento

*En pacientes con signos o síntomas que sugieran SOPQ, como acné, hirsutismo, obesidad, acantosis nigricans y antecedentes de frecuencia menstrual escasa.

†Cualquier alteración hallada debe ir seguida de una agregación plaquetaria inducida por ristocetina y de la determinación de multímeros del factor de von Willebrand. La realización de la prueba en los 3 primeros días de la menstruación, y antes de instaurar un tratamiento con estrógenos, reduce la probabilidad de obtener resultados falsos negativos. Puede ser necesario repetir las pruebas en las pacientes en las que existe un alto grado de sospecha antes de realizarlas.

adolescentes son discutibles, aunque entre ellos se encuentran las variaciones de la irregularidad menstrual (desde la amenorrea hasta la HUA), y datos físicos o bioquímicos que indiquen un exceso de andrógenos. La interpretación de la morfología ovárica poliquística identificada en la ecografía en adolescentes puede resultar compleja y, en ellas, la prueba ecográfica no es necesaria para el diagnóstico.

A excepción del embarazo, el retraso constitucional y el himen imperforado, las demás enfermedades que pueden producir amenorrea primaria se asocian a disminución de la fertilidad; en consecuencia, el diagnóstico puede desencadenar una intensa respuesta emocional en la paciente y en su familia. Por este motivo, antes de solicitar ningún estudio para confirmar estos diagnósticos (p. ej., cariotipo, RM de los órganos reproductores), el médico debe considerar cuidadosamente las implicaciones y estar preparado

para derivar a la paciente a especialistas con experiencia en el tratamiento a largo plazo de estos trastornos.

No es necesaria la realización de una RM cerebral en todas las pacientes en las que se sospeche una amenorrea hipotalámica, si esta suposición se basa en el hallazgo de niveles prepúberes de hormona luteinizante (LH) y niveles bajos de FSH, mediante métodos ultrasensibles, así como en una anamnesis y exploración física compatibles. Sin embargo, se considerará la RM en las pacientes que refieran cefaleas con un carácter distinto del estado inicial, vómitos persistentes, cambios en la sensación de sed, en el ritmo de micción o en la visión, aumento de prolactina o galactorrea, u otros síntomas neurológicos.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la amenorrea varía ampliamente dependiendo de la causa subyacente. Muchos diagnósticos precisan la derivación a especialistas en endocrinología, medicina del adolescente, ginecología y otros subspecialistas quirúrgicos; a menudo es necesario colaborar también con otros profesionales, como psicólogos o nutricionistas. En las pacientes con SOPQ, el pilar central del tratamiento consiste en suprimir los andrógenos ováricos (habitualmente mediante anticonceptivos hormonales combinados, es decir, con estrógenos y progestágenos) y en poner en práctica modificaciones del estilo de vida, a fin de reducir la obesidad y la resistencia a la insulina. Las pacientes con tolerancia a la glucosa anómala pueden beneficiarse de la adición de metformina. La espironolactona, un bloqueante de los receptores androgénicos, se usa asimismo para reducir los efectos androgénicos, incluido el hirsutismo. Dada la elevada prevalencia de **síndrome metabólico** en el SOPQ, es conveniente considerar la evaluación de la diabetes y la hiperlipidemia concomitantes, mediante pruebas periódicas de cribado lipídico y de tolerancia a la glucosa, en especial en pacientes obesas, en las que presentan factores de riesgo familiares y en las que manifiestan otros signos, como acantosis nigricans e hipertensión. En las pacientes que presenten trastornos de la conducta alimentaria u otras afecciones con desequilibrios energéticos que provocan un hipoestrogenismo, las claves del tratamiento son la normalización del peso y la mejora del estado nutricional. El inicio de la terapia hormonal no se recomienda de manera sistemática en estas pacientes. Sin embargo, para las que continúan siendo amenorreicas tras una prueba de modificación nutricional y de la actividad, es posible considerar el uso a corto plazo de **terapia estrogénica transdérmica** (E2), para proteger la salud ósea. En las mujeres con amenorrea por insuficiencia ovárica (o ausencia de ovarios) es necesario administrar hormonas exógenas durante todo el desarrollo puberal. Los expertos recomiendan comenzar a los 10-12 años de edad con un parche transdérmico de estrógenos a dosis bajas, para luego aumentar la dosis de estrógenos y de progestágenos cíclicos. El tratamiento de mantenimiento continuado puede aplicarse con productos combinados a dosis elevadas, como anticonceptivos hormonales combinados, en píldoras, parches o anillos.

En el caso de las pacientes con **amenorrea secundaria** no se recomienda el uso de hormonas para provocar la hemorragia menstrual (p. ej., con anticonceptivos hormonales combinados) en ausencia de una clara indicación (SOPQ o anticoncepción), ya que así quedaría enmascarado el patrón menstrual que presentase la paciente con posterioridad. No obstante, en pacientes con unos niveles de estrógenos pospuberales normales puede ser útil la administración de progesterona para inducir la descamación del endometrio de forma periódica (cada 4-12 semanas), para que no se acumule y evitar así que las menstruaciones posteriores sean demasiado abundantes. Una pauta muy habitual consiste en 10 mg diarios de medroxiprogesterona durante los 12 primeros días del mes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

142.2 Hemorragia uterina anormal

Krishna K. Upadhyaya y Gina S. Sucato

La hemorragia uterina anormal (HUA) es un término amplio que utiliza para describir cualquier patrón de sangrado menstrual que se aleje de lo considerado fisiológico. Es recomendable que los médicos clasifiquen el patrón anómalo dentro de una categoría en función de los síntomas de la paciente; los más frecuentes son las menstruaciones irregulares (HUA/SIM: **sangrado intermenstrual**) o abundantes (HUA/SMA: **sangrado menstrual abundante**).

MENSTRUACIÓN IRREGULAR

La American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda tratar la menstruación como una *constante vital* más en las visitas rutinarias. Aunque es habitual que la menstruación sea irregular en los primeros años tras la

menarquia, en caso de que los patrones menstruales se alejen demasiado de lo normal para la edad es necesario realizar un estudio. Incluso en el primer año tras la menarquia, la menstruación no debe tener una periodicidad inferior a los 45 días. Con la edad, la menstruación se va regularizando; al tercer año tras la menarquia, el periodo suele ser de 21-35 días, con una duración de la menstruación de 3-7 días. Normalmente, la duración del ciclo de una adolescente se establece a los 19-20 años de edad.

No es frecuente que las adolescentes refieran un periodo menstrual inusualmente corto o una menstruación demasiado escasa. No obstante, la menstruación infrecuente breve o escasa debe evaluarse de modo similar a la amenorrea secundaria. Son mucho más corrientes las consultas por HUA en mujeres con un sangrado menstrual excesivo.

En los primeros años tras la menarquia, la causa más común de HUA en adolescentes es la anovulación por la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. En ausencia de un pico de LH que estimule la ovulación a mitad del ciclo, no se producirá progesterona en el cuerpo lúteo. Sin los efectos estabilizadores de la progesterona sobre el endometrio, aumenta el riesgo de hemorragias irregulares. Las hemorragias irregulares debidas a anovulación, en ausencia de un trastorno anatómico, sistémico o endocrinológico, se clasifican como **HUA provocada por disfunción ovárica (HUA-O)**; anteriormente denominada hemorragia uterina disfuncional). A pesar de ser la causa más frecuente de sangrado menstrual anormal entre las adolescentes, la HUA-O se diagnostica por exclusión. A la hora de hacer el diagnóstico diferencial es importante recordar que la mayoría de las alteraciones que provocan amenorrea pueden causar anovulación en primer lugar y que la anovulación es un factor de riesgo clave para la irregularidad menstrual. En la tabla 142.5 se enumeran las causas de HUA.

Es frecuente la hemorragia no prevista durante el uso de anticonceptivos hormonales, en especial cuando se usan métodos solo a base de progestágenos puros. Entre las causas habituales se cuentan el incumplimiento, las interacciones con otros medicamentos (ya sean con o sin receta) y el

tabaquismo. Es importante indicar a las pacientes que este tipo de sangrados son benignos, y no constituyen un motivo para interrumpir un método anticonceptivo por lo demás satisfactorio.

MENSTRUACIÓN ABUNDANTE Y PROLONGADA

Las hemorragias irregulares, en concreto las provocadas por anovulación, pueden ser prolongadas y abundantes (v. tabla 142.5). Sin embargo, en las pacientes con una menstruación regular y cíclica que presenten un sangrado prolongado y/o abundante, hay que sospechar firmemente la existencia de una causa hematológica. La **enfermedad de von Willebrand** y los trastornos de la coagulación están presentes en hasta el 13 y el 44%, respectivamente, de las mujeres con sangrado menstrual lo suficientemente abundante como para justificar su hospitalización. Otros síntomas indicativos de trastornos hemorrágicos son empapamiento (tener que cambiar la compresa o tampón más de una vez por hora), expulsión de coágulos de más de 2,5 cm de diámetro, menstruaciones de más de 7 días, antecedentes de quistes ováricos hemorrágicos, sangrado excesivo tras las heridas o tras intervenciones quirúrgicas, y familiares de primer grado con menstruaciones abundantes o epistaxis que hayan requerido tratamiento médico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En la tabla 142.4 se enumeran las pruebas de laboratorio que deben plantearse en las pacientes con hemorragias menstruales largas y/o abundantes. Las mujeres que presenten un sangrado abundante de forma persistente, a pesar de unos resultados negativos en estas pruebas, deben ser remitidas a un hematólogo para estudiar la presencia de trastornos de la función plaquetaria, deficiencias de factores de la coagulación y otros problemas menos frecuentes. En la evaluación inicial, la rapidez de la pérdida de sangre y el nivel de hemoglobina determinan la **gravedad de la hemorragia**: leve (hemoglobina >10 g/dl), moderada (hemoglobina: 8-10 g/dl) o grave (hemoglobina <8 g/dl).

Tabla 142.5 Causas de menstruación irregular/hemorragia uterina anormal

CAUSAS DE HUA	EJEMPLOS	CARACTERÍSTICAS
Inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico (HUA-O)	Paciente en los 2 primeros años tras la menarquia	Indolora; la paciente responde al tratamiento hormonal
Variaciones de peso, trastorno de la alimentación o exceso de ejercicio	Anorexia nerviosa, bulimia, aumento o pérdida de peso de más de 4,5 kg por cualquier causa	La pérdida de peso provoca más habitualmente menstruaciones más escasas y menos frecuentes
Causas endocrinológicas	Enfermedad tiroidea, síndrome del ovario poliquístico (SOPQ)	La hemorragia suele aumentar en el hipotiroidismo y reducirse en el SOPQ y en el hipertiroidismo
Complicaciones del embarazo	Amenaza de aborto, endometritis posparto o tras un aborto	Antecedentes de actividad sexual y/o embarazo
Infecciones	Cervicitis, condiloma, enfermedad pélvica inflamatoria	La hemorragia no suele ser intensa y puede aparecer con el coito
Traumatismos	Violación, lesiones genitoperineales	Los antecedentes serán evidentes para las pacientes que han menstruado, a menos que padeczan una discapacidad intelectual
Cuerpo extraño vaginal	Toallitas de papel, preservativos rotos, tampones	Asociación con mal olor y secreción vaginal, pero no suele haber sangrado intenso
Causas hematológicas	Enfermedad de von Willebrand, trastornos de la función plaquetaria, trombocitopenia (púrpura trombocitopénica idiopática, inducida por fármacos), condición de portadora de hemofilia, deficiencia de factores de la coagulación, leucemia	La hemorragia es intensa y/o prolongada y con frecuencia regular, puede aparecer con la menarquia, puede acompañarse de antecedentes familiares (histerectomía o ablaciones uterinas, o cauterización por epistaxis) o una exploración física sugestivos (equimosis, petequias)
Fármacos	Estrógenos, progestágenos (en forma de comprimidos, parches, anillos, inyecciones, implantes o dispositivos intrauterinos), andrógenos, fármacos que provocan liberación de prolactina (estrógenos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, metoclopramida), anticoagulantes (heparina, warfarina, ácido acetilsalicílico y AINE) e IRS	Afectación del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, del endometrio, de las plaquetas o de la cascada de la coagulación
Anatómicas	Obstrucción parcial de la vagina o del útero que provoca hemorragia asincrónica, pólipos o miomas cervicales o endometriales, hemangiomas, malformaciones vasculares uterinas, cáncer del aparato genital/reproductor	La mayoría de estas entidades son sumamente infrecuentes, sobre todo las neoplasias del aparato reproductor
Enfermedades sistémicas	Enfermedad celíaca, artritis reumatoide, síndrome de Ehlers-Danlos	Se acompañan de otros signos de la enfermedad

TRATAMIENTO

En los casos **leves**, se recomienda aportar hierro, y la paciente debe mantener un calendario menstrual para controlar los patrones de hemorragia posteriores. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE, p. ej., naproxeno) son más eficaces que el placebo para tratar las hemorragias abundantes, al tiempo que contribuyen a tratar la dismenorrea concurrente en caso de haberla. La hemorragia activa suele responder a los ciclos de cualquier método anticonceptivo hormonal combinado (es decir, estrógenos y progestágenos), comenzando con dos dosis al día, si es necesario, hasta que se detenga el sangrado. Si existe alguna contraindicación para administrar estrógenos, se puede pautar un tratamiento con progestágenos puros, como acetato de medroxiprogesterona o de noretindrona, 10 mg/día v.o., ya sea de forma continua o durante 12 días al mes. Este último régimen provocará hemorragias mensuales.

En caso de anemia **moderada** se puede utilizar cualquiera de los regímenes hormonales mencionados. No obstante, es posible que sea necesario comenzar con 3-4 píldoras anticonceptivas orales combinadas (AOC) (o 3-4 dosis de 10 mg de medroxiprogesterona) al día, con medicación adicional para controlar las náuseas. La dosis puede reducirse gradualmente en las 2 semanas siguientes, hasta mantenerla en una dosis diaria. Es preciso el tratamiento hospitalario en pacientes que presenten hemorragias continuas, síncope o mareos, así como en aquellas cuya hemoglobinas sea <7-8 g/dl.

Las pacientes con anemia **grave** se tratarán con una de las pautas descendentes de hormonas descritas con anterioridad, además de con las infusiones de fluidos y transfusiones de sangre necesarias; se recomienda realizar las extracciones necesarias para los análisis de laboratorio antes de la transfusión. Las pacientes con vómitos u otros síntomas significativos pueden tratarse inicialmente con estrógenos conjugados, en dosis de 25 mg i.v. cada 4-6 horas durante 1-2 días. En las primeras 24 horas se debe añadir un régimen de AOC o de progestágenos, ya que es necesaria la progesterona para estabilizar el endometrio; este tratamiento oral puede conservarse como tratamiento de mantenimiento tras el alta hospitalaria. En el caso excepcional de que no se pueda controlar la hemorragia con tratamientos hormonales, se plantearán intervenciones ginecológicas como el taponamiento uterino mediante balón o gasas para la compresión mecánica del útero. La dilatación y el curetaje, que se practican con frecuencia en las mujeres adultas, no están indicados en las adolescentes casi nunca y aumentan la pérdida de sangre en mujeres con trastornos hemorrágicos.

El tratamiento hormonal para la HUA debe mantenerse durante al menos 3-6 meses, según la edad de la paciente, la evolución previa de las menstruaciones y la gravedad de la presentación, antes de determinar si es necesario continuar con el tratamiento. Otras opciones para el tratamiento de mantenimiento son los parches transdérmicos y los anillos vaginales

hormonales combinados, la administración de acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada, en dosis de 150 mg intramusculares (i.m.) o de 104 mg subcutáneos (s.c.), cada 3 meses y la colocación de un dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel, en función de si la paciente requiere anticoncepción a largo plazo. En pacientes que quieran evitar el tratamiento hormonal, se puede administrar ácido tranexámico, en dosis de 1.300 mg v.o. 3 veces al día, hasta los 5 primeros días de cada menstruación, en pacientes que no presenten riesgo aumentado de trombosis.

En las jóvenes con trastornos hemorrágicos, es preferible planificar el tratamiento a largo plazo en colaboración con el hematólogo de la paciente. Las mujeres que padecen un trastorno de la coagulación conocido pueden ser hasta 5 veces más propensas a presentar unas menstruaciones abundantes. Por tanto, puede ser útil establecer un plan por adelantado, cuando la paciente aún es premenárquica, para el caso de que se produzca una hemorragia aguda abundante durante la primera menstruación de la paciente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

142.3 Dismenorrea

Krishna K. Upadhyaya y Gina S. Sucato

La **dismenorrea**, que consiste en el dolor uterino que precede y acompaña a la menstruación, aparece hasta en el 90% de las mujeres de entre 17 y 24 años de edad. Aunque a menudo es tan grave como para interferir en la escuela y otras actividades, muchas adolescentes no tratan suficientemente los síntomas y menos todavía acuden al médico en busca de alivio.

La dismenorrea puede ser primaria o secundaria. La **dismenorrea primaria**, que se caracteriza por la ausencia de enfermedades pélvicas específicas, es con diferencia la forma más frecuente y constituye el 90% de los casos. Después de ovular, el descenso de progesterona induce la síntesis de prostaglandinas en el endometrio, que estimulan la vasoconstricción, la isquemia y el dolor local en el útero, así como la contracción del músculo liso, que explica tanto los síntomas uterinos como los GI. Al estar asociada a la ovulación, la dismenorrea primaria suele aparecer al menos 12 meses después de la menarqua.

La **dismenorrea secundaria** se debe a trastornos subyacentes como alteraciones anatómicas o a infecciones como la enfermedad pélvica inflamatoria. Sin embargo, la causa más frecuente de dismenorrea secundaria entre las adolescentes es la **endometriosis**, una enfermedad que consiste en la implantación de tejido endometrial en localizaciones externas al útero, normalmente cerca de las trompas de Falopio y en los ovarios. Es habitual

Tabla 142.6 Diagnóstico diferencial de la amenorrea en adolescentes*

PRESENTACIÓN		DIAGNÓSTICO
Primaria	Dolor tipo cólico que puede acompañarse de: dolor/pesadez en la parte inferior de la espalda y la parte superior de los muslos, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, dolor mamario, fatiga y mareo; los síntomas comienzan con el flujo menstrual o poco antes y duran 1-3 días	Exploración física normal; exploración interna solo en adolescentes sexualmente activas. La ecografía se reservará para las pacientes con presentaciones atípicas (p. ej., comienzo en la menarqua) o con dolor que no responde al tratamiento con AINE ni hormonas
Endometriosis y adenomiosis [†]	Dismenorrea cada vez más grave a pesar del tratamiento ; el dolor, que se exacerba durante la menstruación, puede aparecer también de forma acíclica	Mayor riesgo en pacientes con alteraciones obstructivas y posiblemente trastornos de la coagulación; no obstante, la mayoría de las adolescentes con endometriosis tienen una anatomía y unos índices de coagulación normales; el diagnóstico se realiza visualmente durante la cirugía. <i>Se encuentra en el 69% de las adolescentes que se someten a laparoscopia por dolor pélvico persistente</i>
Anomalías de los conductos müllerianos con obstrucción parcial de la salida	El dolor comienza con la menarqua o poco después y coincide con la hemorragia; presencia de anomalías conocidas de las vías urinarias (a menudo coexisten con las anomalías müllerianas)	La ecografía pélvica mostrará las anomalías uterinas (p. ej., cuerno uterino rudimentario); puede ser necesaria una RM para identificar algunas lesiones (p. ej., hemivagina obstruida). <i>Se encuentra en el 80% de las adolescentes que se someten a laparoscopia por dolor pélvico persistente</i>
Enfermedad pélvica inflamatoria	Comienzo brusco de la dismenorrea, más grave que el basal en adolescentes sexualmente activas; la presentación puede variar desde molestias leves hasta un abdomen agudo	El diagnóstico clínico se realiza mediante el hallazgo de inflamación uterina o de los anejos en la exploración pélvica bimanual (v. cap. 146); otras características son disuria, dispareunia, secreción vaginal , fiebre y recuento leucocitario elevado
Complicación del embarazo	El dolor coincidente con hemorragia puede diagnosticarse erróneamente como dismenorrea	Ánalisis de orina positivo para la gonadotropina coriónica humana

*Los términos en negrita son indicativos de señales de advertencia del diagnóstico.

[†]La adenomiosis es la presencia de tejido endometrial en el miometrio uterino.

Tabla 142.7 Tratamiento de la dismenorrea

	FÁRMACO	RÉGIMEN	COMENTARIOS
AINE (hasta 5 días)	Ibuprofeno, 200 mg Naproxeno sódico, 275 mg Celecoxib (inhibidor de la ciclooxygenasa [COX]-2)*	2 comprimidos v.o. cada 4-6 h 550 mg como dosis de carga; después 275 mg v.o. cada 6 h 400 mg; después 200 mg v.o. cada 12 h o a demanda	De venta sin receta médica Puede que los pacientes prefieran el régimen equivalente de 550 mg v.o. cada 12 h Puede administrarse a pacientes con enfermedad de von Willebrand
Anticonceptivos hormonales	Anticonceptivos combinados orales o anillo vaginal	Los regímenes hormonales continuos (frente a la pauta clásica de 21 días con hormonas seguidos de 7 días con placebo) tal vez proporcionen un mayor alivio, pero aumentan el riesgo de hemorragia intermenstrual	Escasos datos que defiendan los anillos y píldoras con respecto al parche con hormonas combinadas para esta indicación; el tratamiento puede basarse en las preferencias de la paciente
	Métodos progestágenos puros	ADMP 150 mg i.m. o 104 mg s.c. cada 3 meses; dispositivo intrauterino de levonorgestrel hasta 5 años, implante de etonogestrel hasta 3 años	El ADMP puede tener como efectos secundarios aumento de peso e interferencia en el aumento de la densidad ósea prevista durante la adolescencia, así como mayor tasa de abandono que los dos métodos ARAP
Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina	Leuprolida de liberación prolongada	11,25 mg i.m. cada 3 meses	Valorar en pacientes con sospecha de endometriosis que no responde a los métodos hormonales; se recomienda añadir hormonas como coadyuvante para prevenir la pérdida de densidad ósea

*Este medicamento puede provocar episodios cardiovasculares y gastrointestinales graves. Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, antecedentes de hemorragias o úlceras digestivas. Se puede consultar toda la información sobre la prescripción en http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/docs/label/2011/020998x03_021156s003lbl.pdf.

ADMP, acetato de medroxiprogesterona de liberación prolongada; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; ARAP, anticonceptivos reversibles de acción prolongada.

que haya alguna familiar que también padezca endometriosis. Aunque es característico el dolor intenso con la menstruación, en las adolescentes también puede cursar con dolor no cíclico.

Aunque casi siempre se trate de una dismenorrea primaria, es necesario realizar una anamnesis y una exploración física cuidadosas en las adolescentes que consulten por dolor pélvico. No es necesaria la exploración pélvica interna en las mujeres sin experiencia sexual y cuya presentación sea compatible con una dismenorrea primaria. El estreñimiento puede tener una variación cíclica en muchas mujeres, sobre todo en las que padecen síndrome del intestino irritable, y no es raro que contribuya al dolor. Se suele denominar **mittleschmerz** a un dolor intenso y breve asociado a la ovulación que se produce a mitad del ciclo y que explicaría lo que en un principio se pensaba que era un dolor pélvico no cíclico. En la tabla 142.6 se resumen el diagnóstico diferencial y las señales de alarma que deben hacer sospechar una amenorrea secundaria. Los quistes ováricos, que a menudo preocupan a los familiares, suelen ser pasajeros e indoloros.

El tratamiento de la dismenorrea primaria debe orientarse a prevenir el aumento o a reducir la producción de prostaglandinas. El pilar principal del tratamiento es la inhibición de la prostaglandina sintetasa con AINE (tabla 142.7), que se deben comenzar a tomar el primer día de menstruación o, preferiblemente, el día anterior. No suele ser necesario tomar dosis elevadas durante todo el día más allá de los dos primeros días. No existen datos suficientes como para establecer recomendaciones terapéuticas específicas sobre el ejercicio físico, pero hay que tranquilizar a las pacientes diciéndoles que no solo está permitido participar en los deportes y actividades extraescolares habituales, sino que esto sirve de indicador para comprobar la idoneidad del tratamiento.

En las adolescentes con dolor que no responde a las dosis óptimas de AINE o que, además, solicitan anticoncepción, cualquiera de las formas disponibles de anticonceptivos hormonales mejorará los síntomas de dismenorrea. Varios ensayos han estudiado tratamientos adyuvantes como el calor, aromaterapia, acupresión, acupuntura, estimulación nerviosa transcutánea, remedios de herbolario, yoga y suplementos dietéticos; sin embargo, el principal tratamiento de segunda línea son las hormonas. Su mecanismo no está del todo definido, pero se cree que incluye la eliminación de la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo para los métodos que evitan la ovulación y una reducción en la síntesis de prostaglandinas al disminuir el espesor del endometrio. Pueden ser necesarios hasta tres ciclos para que se observen los beneficios del tratamiento en su totalidad. Parece que los métodos y regímenes que eliminan el intervalo con placebo proporcionan un mayor alivio. En aquellas mujeres con dolor persistente a pesar de más de tres meses de tratamiento hormonal, es recomendable indagar las posibles causas para adaptar el tratamiento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

142.4 Síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual

Krishna K. Upadhyaya y Gina S. Sucato

El **trastorno disfórico premenstrual (TDPM)** es un trastorno depresivo que se diferencia de otros trastornos depresivos por su momento de aparición. Los síntomas de ansiedad y de estado de ánimo deprimido comienzan en la fase lútea del ciclo menstrual (es decir, en la segunda mitad, después de la ovulación) y mejoran pocos días después del comienzo de la menstruación. El TDPM produce un malestar y un deterioro funcional significativos y puede ir acompañado de síntomas físicos y conductuales. El TDPM aparece en el 2-6% de las mujeres con menstruación del mundo. Gracias a la inmensa cantidad de pruebas científicas, ha sido incluido en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición (DSM-5)* como un trastorno depresivo diferenciado que responde al tratamiento adecuado (tabla 142.8). El TDPM se diferencia del **síndrome premenstrual (SPM)**, que tiene una cronología similar y que aparece hasta en el 30% de las adolescentes, por la gravedad y consecuencias de los síntomas afectivos. Los síntomas premenstruales son precipitados por la ovulación; los síntomas reaparecen con cada fase lútea y desaparecen hacia el final de la menstruación. Hasta la mitad de las mujeres que refieren SPM no cumplen los criterios diagnósticos del TDPM al valorar los síntomas de forma prospectiva. Por tanto, es necesario el uso de un calendario menstrual para documentar los síntomas de forma prospectiva, ya que es importante distinguir el TDPM de la ansiedad, la depresión u otros trastornos mentales cuyos síntomas se exacerban de forma cíclica, pero que están presentes a lo largo de todo el ciclo.

El éxito del tratamiento se mide por la mejoría en los síntomas de la paciente. En casos leves de SPM, las adolescentes pueden obtener un alivio suficiente tras ser informadas sobre la relación entre los síntomas y el ciclo menstrual y tras recibir instrucciones sobre técnicas de gestión del estrés, entre ellas el ejercicio físico. No existen suficientes datos que respalden la eficacia de la mayoría de los métodos anticonceptivos hormonales combinados para tratar el SPM, sobre todo en adolescentes. No obstante, algunos expertos recomiendan esta opción terapéutica para las pacientes que también sufren dismenorrea o necesiten anticoncepción.

La opción terapéutica para el SPM y el TDPM graves que cuentan con un mayor respaldo científico es el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que constituyen la primera línea de tratamiento en las mujeres adultas. A diferencia de lo que sucede en el tratamiento de la depresión, los ISRS tienen un rápido efecto en el TDPM, por lo que se pueden prescribir tanto de forma continua como intermitente, comenzando con la ovulación (o cuando comiencen los síntomas de la fase lútea) y acabando

Tabla 142.8 Criterios diagnósticos para el trastorno disfórico premenstrual

- A. En la mayoría de los ciclos menstruales, al menos cinco síntomas han de estar presentes en la última semana antes del inicio de la menstruación, empezar a mejorar unos días después del inicio de la menstruación y hacerse mínimos o desaparecer en la semana después de la menstruación.
 - B. Uno (o más) de los síntomas siguientes han de estar presentes:
 1. Labilidad afectiva intensa (p. ej., cambios de humor, de repente está triste o llorosa, o aumento de la sensibilidad al rechazo).
 2. Irritabilidad, o enfado, o aumento de los conflictos interpersonales.
 3. Estado de ánimo intensamente deprimido, sentimiento de desesperanza o ideas de autodesprecio.
 4. Ansiedad, tensión y/o sensación intensa de estar excitada o con los nervios de punta.
 - C. Uno (o más) de los síntomas siguientes también han de estar presentes, hasta llegar a un total de cinco síntomas cuando se combinan con los síntomas del criterio B.
 1. Disminución del interés por las actividades habituales (p. ej., trabajo, escuela, amigos, aficiones).
 2. Dificultad subjetiva de concentración.
 3. Letargo, fatigabilidad fácil o intensa falta de energía.
 4. Cambio importante del apetito, sobrealimentación o anhelo de alimentos específicos.
 5. Hipersomnia o insomnio.
 6. Sensación de estar agobiada o sin control.
 7. Síntomas físicos como dolor o tumefacción mamaria, dolor articular o muscular, sensación de «hinchazón» o aumento de peso.
- Nota: los síntomas de los criterios A-C se han de haber cumplido durante la mayoría de los ciclos menstruales del año anterior.
- D. Los síntomas se asocian a malestar clínicamente significativo o interferencia en el trabajo, la escuela, las actividades sociales habituales o la relación con otras personas (p. ej., evitación de actividades sociales; disminución de la productividad y la eficiencia en el trabajo, la escuela o en casa).
 - E. La alteración no es simplemente una exacerbación de los síntomas de otro trastorno, como el trastorno de depresión mayor, el trastorno de pánico, el trastorno depresivo persistente (distimia) o un trastorno de la personalidad (aunque puede coexistir con cualquiera de estos).
 - F. El criterio A se ha de confirmar mediante evaluaciones diarias prospectivas durante al menos dos ciclos sintomáticos.
(Nota: el diagnóstico se puede hacer de forma provisional antes de esta confirmación).
 - G. Los síntomas no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento, otro tratamiento) o a otra afección médica (p. ej., hipertiroidismo).

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition (Copyright 2013), American Psychiatric Association, pp 171-172.

cuando se resuelven los síntomas. Las adolescentes pueden tomar las dosis indicadas para mujeres adultas, por ejemplo fluoxetina en dosis de 20 mg/día v.o.

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

Capítulo 143

Anticoncepción

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

La frecuencia con que los adolescentes experimentan consecuencias de la actividad sexual como embarazos no deseados (v. cap. 144) y enfermedades de transmisión sexual [(ETS); v. cap. 146] es inaceptablemente elevada. Los adolescentes no suelen solicitar asistencia sanitaria sobre salud reproductiva hasta los 6-12 meses posteriores a iniciar las relaciones sexuales; en muchos casos se produce un embarazo y/o se adquiere una ETS durante este periodo. El asesoramiento y las intervenciones educativas, adecuados y tempranos, en los adolescentes, incluido el abordaje directo de la prevención del embarazo no deseado y las ETS, pueden reducir la conducta sexual de riesgo; los jóvenes que planifican su primera relación sexual tienen un 75% más de probabilidades de utilizar algún método anticonceptivo en su primera experiencia sexual. En consecuencia, el asesoramiento apropiado y la pertinente provisión de medios anticonceptivos, según proceda, son un componente esencial de la atención sanitaria global a los adolescentes.

EFICACIA ANTICONCEPTIVA

Para reducir la tasa de embarazos no deseados, la American Academy of Pediatrics (AAP) y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomiendan que los adolescentes utilicen las formas más eficaces de anticoncepción reversible. Comparando la eficacia típica de los métodos anticonceptivos, el esquema ilustra un sistema escalonado de evaluación de dichos métodos, de los más a los menos eficaces (fig. 143.1). Los niveles se clasifican en virtud de las **tasas de fracaso del uso habitual**, lo que refleja la eficacia de un método para una persona promedio que puede no utilizar de manera sistemática el método, o bien que puede no utilizarlo siempre de modo correcto (tabla 143.1). Por ejemplo, para las píldoras anticonceptivas orales, la tasa de fracaso del uso habitual es del 7%, mientras que la tasa de fracaso de uso perfecto es <1%. Los métodos del **nivel 1**, los más eficaces, comprenden aquellos en los que las tasas de fracaso son <1 embarazo por 100 mujeres en 1 año de uso habitual, y entre los de nivel 1 reversibles se cuentan los dispositivos intrauterinos (DIU) y los implantes intrauterinos. Los métodos del **nivel 2** registran tasas de fracaso de 4-7 embarazos por cada 100 mujeres en 1 año de uso habitual, y comprenden los anticonceptivos inyectables, los parches anticonceptivos y los anillos vaginales. Los métodos del **nivel 3** presentan tasas de fracaso de >13 embarazos por 100 mujeres y por año de uso habitual, y entre ellos se cuentan los preservativos masculinos y femeninos, el diafragma, el *coitus interruptus* (o «marcha atrás»), las esponjas, los métodos basados en el cálculo de la fertilidad y los espermícos.

143.1 Uso de anticonceptivos

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

ACTIVIDAD SEXUAL

Según la encuesta de 2015 del Youth Risk Behavior Surveillance System, el 41,2% de los estudiantes estadounidenses de secundaria han mantenido relaciones sexuales, y aproximadamente una tercera parte refirieron ser sexualmente activos.

Aunque los adolescentes estadounidenses y los europeos presentan una gran semejanza en el **grado** y en la **edad de inicio de la actividad sexual**, los estadounidenses usan menos los métodos anticonceptivos y utilizan menos los métodos más eficaces. Las tasas de embarazos en adolescentes se han reducido en todo el mundo gracias al retraso en la edad de inicio de las relaciones sexuales y al mayor uso de anticonceptivos. A pesar de esta reducción, en 2013 EE.UU. seguía presentando la mayor tasa de partos en adolescentes de todos los países industrializados occidentales, con 26,5 nacidos vivos por 1.000 mujeres de 15-19 años (v. fig. 143.1). Esta tasa es casi 1,5 veces mayor que la registrada en 2013 en el Reino Unido, que ostenta la mayor tasa de Europa Occidental, y es casi 8 veces mayor que la más baja, registrada en Suiza. De los 574.000 embarazos en adolescentes registrados en 2011 en EE.UU., el 75% fueron no deseados, lo que indica la necesidad no satisfecha de métodos anticonceptivos fiables y eficaces que los adolescentes puedan utilizar de manera correcta y regular.



Fig. 143.1 Eficacia de los métodos anticonceptivos. (De Trussell J, Aiken ARA, Micks E, Guthrie K. Contraceptive efficacy, safety, and personal considerations. En Hatcher RA, Nelson AL, Trussell J, et al., eds. Contraceptive technology, ed 21, New York, 2018, Ayer Company Publishers p. 102.)

Tabla 143.1 Métodos anticonceptivos

MÉTODO	TASA DE FRACASO (%)		ALGUNAS VENTAJAS	ALGUNOS EFECTOS ADVERSOS Y DESVENTAJAS
	Uso habitual*	Uso perfecto		
Implante Nexplanon	0,1%	0,1%	Comodidad; anticoncepción a largo plazo; no se requiere cumplimiento por parte de la paciente; recuperación rápida de la fertilidad después de la retirada	Hemorragia irregular; complicaciones en la retirada
Dispositivos intrauterinos (DIU)			Comodidad; anticoncepción a largo plazo; no se requiere cumplimiento por parte de la paciente; recuperación rápida de la fertilidad después de la retirada	Perforación uterina infrecuente; riesgo de infección en la inserción; anemia
Paragard T380A	0,8%	0,6%	Eficaz durante 10 años; no hormonal	Hemorragia irregular/intensa y dismenorrea
Mirena	0,1%	0,1%	Disminución del sangrado menstrual y la dismenorrea	Hemorragia irregular en los primeros 3-6 meses, seguida de amenorrea; quistes ováricos
Liletta	0,1%	0,1%	Disminución del sangrado menstrual y la dismenorrea	Hemorragia irregular en los primeros 3-6 meses; quistes ováricos
Kyleena	0,2%	0,2%	Marco en T más pequeño y tubo de inserción más estrecho	Hemorragia irregular en los primeros 3-6 meses; quistes ováricos; amenorrea en el 13% de las usuarias después de 1 año
Skyla	0,4%	0,3%	Marco en T más pequeño y tubo de inserción más estrecho	Hemorragia irregular en los primeros 3-6 meses; quistes ováricos; amenorrea en solo el 6% de las usuarias después de 1 año
Esterilización Femenina	0,5%	0,5%	Anticoncepción a largo plazo; no se requiere cumplimiento por parte de la paciente	Potencial de complicaciones quirúrgicas: arrepentimiento en mujeres jóvenes; la reversión a menudo no es posible y es costosa
Masculina	0,15%	0,1%	Anticoncepción a largo plazo; no se requiere cumplimiento por parte del paciente	Dolor en el sitio quirúrgico; arrepentimiento en hombres jóvenes; la reversión a menudo no es posible y es costosa

Tabla 143.1 | Métodos anticonceptivos (cont.)

MÉTODO	TASA DE FRACASO (%)		ALGUNAS VENTAJAS	ALGUNOS EFECTOS ADVERSOS Y DESVENTAJAS
	Uso habitual*	Uso perfecto		
Acetato de medroxiprogesterona inyectable	4%	0,2%	Comodidad; las mismas que las de los anticonceptivos orales de progestágenos puros	Retraso de la reanudación de la fertilidad, hemorragia irregular y amenorrea; ganancia de peso; puede reducir la densidad mineral ósea
Anticonceptivos orales combinados	7%	0,3%	Protección frente a los cánceres ovárico y de endometrio, la EIP y la dismenorrea	Aumento de la incidencia de tromboembolia, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en fumadoras mayores: náuseas, cefalea; contraindicados durante la lactancia
Anticonceptivos orales de progestágenos puros	7%	0,3%	Protección frente a la EIP, la anemia ferropénica y la dismenorrea; seguros en mujeres lactantes y en las expuestas a riesgo cardiovascular	Hemorragia irregular impredecible; deben tomarse siempre a la misma hora del día
Evra transdérmico	7%	0,3%	Comodidad por aplicarse una sola vez a la semana; iguales beneficios que los anticonceptivos orales combinados	La dismenorrea y las molestias en las mamas pueden ser más frecuentes que con otros anticonceptivos orales: reacciones en el sitio de aplicación; desprendimiento; mayor exposición estrogénica que con los anticonceptivos orales
NuvaRing vaginal	7%	0,3%	Excelente control del ciclo; rápida reanudación de la fertilidad tras la retirada; comodidad por inserción una sola vez al mes	Molestias; secreción vaginal
Diafragma con espermicida	17%	16%	Bajo coste; puede reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino	Alta tasa de fracaso; irritación cervicouterina; aumento del riesgo de infección urinaria y síndrome de shock tóxico; algunos casos requieren ajuste por parte de un profesional sanitario; puede ser difícil de obtener; dispensado solo con receta
Preservativo sin espermicida				
Femenino	21%	5%	Protección frente a las ETS; cubre los genitales externos; dispensado sin receta	Alta tasa de fracaso; difícil de insertar; escasa aceptabilidad
Masculino	13%	2%	Protección frente a las ETS; cubre los genitales externos; dispensado sin receta	Alta tasa de fracaso; reacciones alérgicas; escasa aceptabilidad; posible rotura
«Marcha atrás» (coitus interruptus)	20%	4%	No requiere fármacos ni dispositivos	Alta tasa de fracaso
Esponja	14-27%	9-20%	Dispensada sin receta; bajo coste; no requiere ajuste; proporciona 24 horas de protección	Alta tasa de fracaso; contraindicada durante la menstruación; riesgo aumentado de síndrome de shock tóxico
Métodos basados en la observación de la fertilidad	15%	-	Bajo coste; no requieren fármacos ni dispositivos	Alta tasa de fracaso; pueden ser difíciles de aprender; requieren períodos relativamente largos de abstinencia
Método de los días fijos	12%	5%		
Método de los 2 días	14%	4%		
Método de la ovulación	23%	3%		
Método sintotérmico	2%	0,4%		
Espermicida solo	21%	16%	Dispensado sin receta	Alta tasa de fracaso; irritación local; debe volver a aplicarse al repetir el coito; riesgo aumentado de transmisión del VIH
Ningún método	85%	85%	-	-

*Riesgo de embarazo no deseado durante el primer año de uso; datos de Trussell J, et al: *Contraceptive technology*. ed 21, New York, 2018, Ayer Company Publishers.

EIP, enfermedad inflamatoria pélvica; ETS, enfermedad de transmisión sexual.

Adaptada de *The Medical Letter: Choice of contraceptives*. Med Lett 57(1477):128, 2015.

USO DE ANTICONCEPTIVOS ENTRE ADOLESCENTES

Según la National Survey of Family Growth, que recoge datos de entre 2011 y 2013, casi todos los adolescentes con experiencia sexual han utilizado algún método anticonceptivo en el pasado. El método más utilizado por chicas adolescentes es el preservativo, seguido de la «marcha atrás» (ambos métodos poco eficaces) y la píldora (un método de eficacia moderada). Los DIU y los implantes, los métodos reversibles más eficaces, solo son utilizados

por el 4,3% de las usuarias de anticonceptivos de entre 15 y 19 años de edad. El uso de anticonceptivos en la primera relación sexual ha aumentado enormemente en los últimos 50 años. Desde 2010, el preservativo es el método más utilizado en esta primera relación sexual, según refieren >75% de los varones y mujeres. Los factores asociados al uso de anticonceptivos en la **primera relación sexual** son el aumento de la edad de los adolescentes hasta los 17 años, el tiempo que se pasa en la universidad y la planificación de su primera relación sexual.

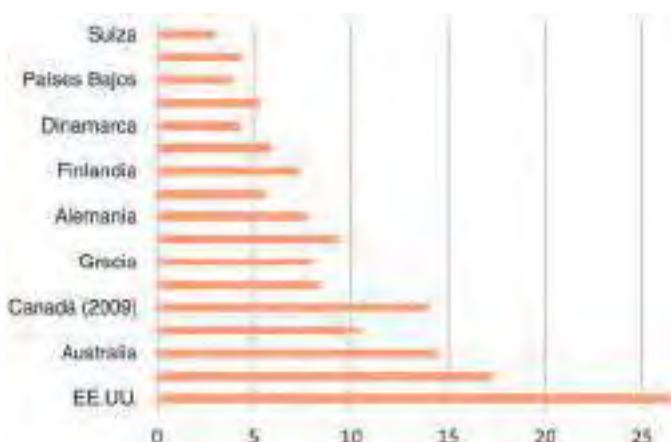


Fig. 143.2 Tasa de natalidad entre adolescentes en países con rentas altas, 2013. Nacidos vivos por 1.000 mujeres de 15-19 años de edad. (Datos de United Nations Demographic Yearbook 2014, New York, <http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/dyb/dyb2014.htm>, y Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al: Births: final data for 2013. Nat Vital Stat Rep 64 (1):1-68, 2015.)

Más de la mitad de las adolescentes con experiencia sexual utilizan los métodos anticonceptivos reversibles considerados entre los más eficaces o moderadamente eficaces. Los adolescentes estadounidenses refieren haber empleado métodos hormonales en su última relación sexual con menos frecuencia que los adolescentes de otros países desarrollados: así, estos métodos fueron usados por el 52% de los adolescentes estadounidenses, frente al 56% de los suecos de 18-19 años, el 67% de los franceses de 15-19 años, el 72% de los británicos de 16-19 años y el 72% de los canadienses de 15-19 años. El uso actual de anticonceptivos en mujeres aumenta al hacerlo la edad de la primera relación, cuando se tienen aspiraciones académicas más elevadas, cuando se acepta la propia actividad sexual y cuando se tiene una actitud positiva frente a la anticoncepción. A pesar de la importancia de la doble protección frente al embarazo no deseado y las ETS, solo el 21,3% de las adolescentes sexualmente activas estadounidenses emplean preservativos, además de otros métodos anticonceptivos más eficaces.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

143.2 Asesoramiento sobre la anticoncepción

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

La entrevista de evaluación de la salud durante las visitas preventivas del adolescente ofrece oportunidades para identificar prácticas de sexo inseguro entre todos los adolescentes, así como para comentar y reforzar las conductas adecuadas de seguridad en el sexo, como la abstinencia (v. cap. 137). Los adolescentes con enfermedades sistémicas, ya sean crónicas o agudas, son especialmente vulnerables a que se omitan los temas referentes a la salud sexual y reproductora en las visitas que realizan, aunque sus necesidades en cuanto a salud sexual son similares a las de los adolescentes sanos (v. cap. 734). Las comorbilidades o los medicamentos que toman estas adolescentes pueden hacer que un embarazo no deseado suponga un riesgo grave para su salud y pueden, asimismo, reducir las opciones anticonceptivas. Los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos vigentes en EE.UU. definen las alteraciones médicas asociadas a aumento del riesgo de efectos adversos para la salud debidos al embarazo y, asimismo, proporcionan recomendaciones para quienes pueden utilizar en condiciones seguras métodos anticonceptivos específicos.

Los objetivos del asesoramiento de los adolescentes consisten en: 1) comprender sus experiencias, preferencias y percepciones correctas y equivocadas sobre el embarazo y la anticoncepción, 2) ayudarles a valorar el riesgo de una relación sexual no protegida desde su propia perspectiva personal, 3) instruirles en lo que respecta a los diversos métodos disponibles, utilizando información precisa y equilibrada desde el punto de vista médico y proporcionada de un modo libre de prejuicios, y 4) ayudarles a elegir un método seguro y eficaz, que se les pueda proporcionar mediante prescripción o que puedan obtener fácilmente donde se les remita. El asesoramiento debe incluir una revisión de

todos los métodos anticonceptivos disponibles que puedan ser utilizados por los adolescentes de forma segura (véanse los criterios de elegibilidad médica de EE.UU.) empezando por los menos eficaces. La **anticoncepción reversible de acción prolongada** (DIU e implantes) es una opción segura y eficaz para numerosas adolescentes, incluidas las que no han estado embarazadas ni han tenido ningún parto. Se debe informar de las **tasas de fracaso para un «uso habitual»**. Es importante preguntar por el uso de la «marcha atrás», ya que el 60% de los adolescentes la utilizan como método anticonceptivo, y su tasa de fracaso normal es del 20%. También se debe plantear la **abstinencia** como una opción, incluso en el caso de adolescentes que ya hayan tenido relaciones sexuales con anterioridad. La abstinencia situacional puede ser la mejor opción si no se dispone de otro método anticonceptivo en un momento concreto.

Hay que aclarar ciertos conceptos al hablar sobre cada uno de los métodos, como su eficacia, duración, qué habilidades se deben adquirir para su uso correcto y constante, qué efectos secundarios pueden aparecer, cuáles son los beneficios no anticonceptivos del método (p. ej., reducción del sangrado menstrual, protección frente a las ETS) o cuáles son los signos o síntomas de sus posibles complicaciones que precisarían valorarse. El hecho de comentar los efectos secundarios más corrientes permite a los adolescentes adelantarse a ellos y enfrentarse a los posibles cambios con tranquilidad, evitando la interrupción del uso del método. Durante la conversación, se recomienda sopesar la posibilidad de aparición de ciertos efectos secundarios frente a la posibilidad de un embarazo no deseado. También es importante abordar las percepciones erróneas que puedan tener los adolescentes acerca de los efectos secundarios, la eficacia o cualquier otra cuestión relativa a ciertos anticonceptivos.

Una vez que el adolescente ha optado por un método, debe trazar con el profesional sanitario unos planes claros sobre el uso correcto y constante del método elegido, así como unas estrategias adecuadas de seguimiento (v. [tabla 143.1](#)). El profesional debe ayudar al adolescente a considerar los posibles obstáculos que puedan oponerse al uso correcto y constante del método (p. ej., olvidarse de tomar la píldora a diario), y desarrollar estrategias para solucionar dichos obstáculos (p. ej., sistemas de recordatorio, tales como mensajes de texto diarios o alarmas telefónicas). El profesional debe comprobar si el adolescente ha comprendido la información tratada; puede confirmar este aspecto pidiéndole que le repita los conceptos fundamentales.

Las recomendaciones seleccionadas estadounidenses sobre uso de anticonceptivos ofrecen orientación a los profesionales en lo que respecta a cuándo iniciar la anticoncepción, cómo estar seguro de que la mujer no está embarazada en el momento de instaurarla y qué exploraciones y pruebas están indicadas antes de comenzar la anticoncepción. En general, las mujeres pueden empezar a usar un método anticonceptivo diferente del DIU en cualquier momento, y el DIU puede colocarse cuando el profesional clínico está razonablemente seguro de que la mujer no está embarazada. La mayoría de las mujeres no precisan exploraciones ni pruebas previas antes de instaurar la anticoncepción. La exploración pélvica solo está indicada en caso de que se vaya a implantar un DIU. El cribado de las ETS debe realizarse cuando se implanta un DIU una vez haya comenzado la actividad sexual, aunque la mayor parte de las mujeres no requieren cribado adicional si se han sometido recientemente a él siguiendo las directrices de tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) de los CDC. Se recomienda realizar el cribado de la gonorrea y la clamidiasis con una muestra obtenida mediante una torunda vaginal o una muestra de orina, recogida por el profesional o por la propia paciente, a menos que existan síntomas que requieran una exploración pélvica. La colocación del DIU no debe posponerse hasta la recepción de los resultados del cribado. Las directrices del ACOG establecen que la primera visita al ginecólogo se realice entre los 13 y los 15 años, a menos que existan motivos para que deba realizarse antes. Esta visita sirve para establecer una relación con la paciente y sus padres o tutores y orientar sobre el desarrollo sexual normal, así como para ofrecerles los servicios preventivos habituales. La citología de Papanicolaou para el cribado del cáncer de cuello uterino no se recomienda hasta los 21 años.

Los profesionales deben ofrecer a los adolescentes servicios confidenciales y observar los principios y obligaciones legales vigentes en cada circunstancia (p. ej., notificación o informe de abuso sexual). El capítulo 137 analiza las cuestiones de confidencialidad y consentimiento relacionadas con la anticoncepción. Los profesionales deben animar a los adolescentes a que impliquen a sus progenitores o tutores en las decisiones relacionadas con su atención sanitaria, proporcionando además a los padres información clara sobre el derecho de sus hijos adolescentes a la confidencialidad, la intimidad y el consentimiento informado. Todos los servicios deben prestarse de un modo adecuado para los jóvenes, siguiendo pautas accesibles, equitativas, aceptables, apropiadas, globales, eficaces y eficientes. Se dispone de diversos recursos que describen la forma adecuada de plantear una consulta sobre salud sexual **adecuada para los jóvenes**.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

143.3 Anticoncepción reversible de acción prolongada

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

La anticoncepción reversible de acción prolongada (ARAP) incluye cuatro DIU de **levonorgestrel (LNG)**, el DIU de **cobre (Cu)** y el implante subdérmino de etonogestrel. Los métodos de ARAP son los únicos métodos de nivel 1 reversibles (fig. 143.2). Los ARAP se consideran anticonceptivos «olvidables», ya que no requieren ir a la farmacia o a la consulta con frecuencia y su eficacia no depende del cumplimiento de la usuaria. En el proyecto Contraceptive CHOICE, realizado en St. Louis, Missouri, se proporcionó a >9.000 mujeres el método anticonceptivo de su elección sin coste alguno, y se realizó un seguimiento durante 2-3 años. La tasa de fracaso entre las mujeres que usaban anticonceptivos orales, parches transdérmicos o anillos vaginales fue >20 veces mayor que la tasa de fracaso entre las mujeres que optaron por un método ARAP. También se observó que la aceptación, la continuación y la satisfacción fueron mayores entre las adolescentes que usaban un método ARAP que entre aquellas que optaron por métodos no ARAP. El ACOG y la AAP recomiendan los métodos ARAP para las adolescentes. Los criterios médicos de elegibilidad en EE.UU. defienden el uso seguro tanto de los DIU como de los implantes para adolescentes y mujeres nulíparas. Los implantes se consideran dentro de la categoría 1 para todas las edades, y los DIU se incluyen en la categoría 2 para las mujeres menores de 20 años y para las nulíparas (tabla 143.2).

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Los DIU son unos pequeños objetos de plástico flexible que se introducen en la cavidad uterina a través del cuello uterino. Pueden ser de distintos tamaños y formas, y también difieren en la presencia o ausencia de sustancias farmacológicamente activas. En EE.UU. existen cinco DIU actualmente aprobados por la Food and Drug Administration (FDA): el CuT380A (Paragard) y cuatro DIU de levonorgestrel (Liletta, Kyleena, Mirena y Skyla). La eficacia del DIU de Cu se potencia gracias a los iones de cobre que se liberan a la cavidad uterina y su mecanismo de acción consiste en la inhibición del transporte del semen y la prevención de la implantación; la eficacia de este DIU dura al menos 10 años.

Los DIU de LNG también tienen distintos mecanismos de acción, desde el engrosamiento del moco cervical y la inhibición de la supervivencia de los espermatozoides hasta la eliminación del endometrio. La eficacia de estos DIU de LNG dura al menos de 3 a 5 años. Todos los DIU tienen una tasa de fracaso para un uso habitual <1% (v. fig. 143.1).

Entre los profesionales sanitarios suelen darse ideas erróneas sobre el DIU, como que provocan infecciones, infertilidad y que en general no son seguros para las adolescentes o nulíparas; estos conceptos equivocados suponen un obstáculo para que las adolescentes puedan acceder a estos métodos altamente eficaces y aceptables. Los DIU no aumentan el riesgo de infertilidad y se pueden insertar de forma segura tanto en adolescentes como en mujeres nulíparas (categoría 2; v. tabla 143.2).

Aunque los primeros estudios sugirieron un mayor riesgo de infección del tracto genital alto, debido en teoría al paso de un cuerpo extraño en el cuello uterino, los trabajos más recientes han refutado estas preocupaciones iniciales. Debido a ello, se ha animado a los clínicos a reconsiderar el uso del DIU en adolescentes a pesar de unas tasas de ETS relativamente altas. Se debe realizar un cribado de gonorrea y clamidiasis en las adolescentes antes de implantar el DIU o al implantarlo, aunque no es necesario demorar su colocación en caso de que no se disponga de los resultados si no se observan signos de infección en curso (p. ej., secreción purulenta, cuello

Tabla 143.2 Categorías de criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos

Categoría 1: Enfermedad que no plantea limitaciones al uso del método anticonceptivo
Categoría 2: Enfermedad en la que las ventajas que supone el uso del método en general compensan los riesgos, teóricos o demostrados
Categoría 3: Enfermedad en la que los riesgos, teóricos o demostrados, en general son mayores que las ventajas la utilización del método
Categoría 4: Enfermedad que supone un riesgo inaceptable para la salud en caso de que se utilice el método anticonceptivo

uterino eritematoso). En caso de resultados positivos para ETS cuando ya se ha implantado el DIU, se puede tratar a la paciente sin retirarlo en caso de que quiera seguir utilizando este método. Evidencias de dos revisiones sistemáticas no apreciaron beneficio en la administración sistemática de misoprostol en mujeres a las que se les implantó un DIU de rutina para reducir el dolor o mejorar la facilidad de inserción. Un bloqueo paracervical con lidocaína reduce en ocasiones las molestias de la paciente durante la colocación y, junto con otros fármacos (p. ej., AINE, ansiolíticos), puede considerarse contemplando cada caso individual, aunque esta pauta no se recomienda de manera sistemática.

IMPLANTES

En la actualidad existe un implante anticonceptivo disponible en EE.UU., aprobado originalmente en 2006 por la FDA. La varilla que libera 60 µg/día de **etonogestrel** se ha actualizado: ahora la varilla es radiopaca y cuenta con un nuevo inyector. Este **método progestágeno puro** mantiene unos niveles plasmáticos constantes de etonogestrel durante al menos 3 años y funciona principalmente inhibiendo la ovulación. De forma similar al DIU de levonorgestrel, el progestágeno actúa sobre el útero provocando una atrofia del endometrio y un engrosamiento del moco cervical que bloquea la penetración de los espermatozoides; su tasa de fracaso con un uso habitual también se encuentra por debajo del 1% (v. fig. 143.2). A diferencia del DIU, no se requiere una exploración pélvica para su implantación. Un profesional capacitado puede colocar y retirar rápidamente el implante en el brazo bajo anestesia local. Entre los efectos secundarios habituales se encuentran la amenorrea, hemorragias irregulares o poco frecuentes y, en menor medida, hemorragias prolongadas o frecuentes. Una posible complicación exclusiva de este método consiste en la infección local y otros efectos secundarios tras su implantación, como hemorragia, hematoma o formación de cicatrices, y, si se inserta a demasiada profundidad en el músculo, puede provocar lesión o migración neuronal; no obstante, estos efectos son muy poco frecuentes; solo aparecen en <1% de las pacientes. Los efectos secundarios leves, como hematomas o irritación cutánea, son más habituales pero tienden a resolverse espontáneamente.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

143.4 Otros métodos progestágenos puros

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

Existen varios métodos anticonceptivos que solo contienen progestágenos, como los DIU e implantes de LNG (v. cap. 143.3), así como la administración de progestágenos puros en píldoras o inyecciones. Al no contener estrógenos, estos métodos pueden utilizarse en adolescentes en las que estén contraindicados los estrógenos (tabla 143.3) y su uso se considera en general seguro en esta población (categoría 1 o 2; v. tabla 143.2). Los progestágenos engrosan el moco cervical para bloquear el paso de los espermatozoides a la cavidad uterina e inducen la atrofia del endometrio provocando una amenorrea o reduciendo el sangrado menstrual; el implante y la forma inyectable además suprimen la ovulación. Se debe asesorar de forma preventiva a las adolescentes sobre las irregularidades menstruales que aparecerán normalmente en los 3-6 primeros meses de utilización de la anticoncepción hormonal.

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Un **progestágeno inyectable**, el **acetato de medroxiprogesterona (DMPA, Depo-provera)**, es un método anticonceptivo de nivel 2 disponible en forma de inyección intramuscular (IM) profunda (150 mg) o subcutánea (SC) (104 mg), con una tasa de fracaso con un uso habitual del 4% (v. fig. 143.2). Ambos preparados requieren administrarse cada 3 meses (13 semanas) y actúan inhibiendo la ovulación. El DMPA es especialmente atractivo para las adolescentes con problemas de cumplimiento, con deficiencias físicas o intelectuales, con enfermedades crónicas o con trastornos que contraindicen el uso de estrógenos. Entre los problemas frecuentes con el uso de DMPA se cuentan alteraciones hemorrágicas, efectos óseos y ganancia de peso. Tras el primer año de utilización, el 50% de las usuarias de DMPA desarrollan amenorrea, lo que puede suponer una ventaja añadida en adolescentes que presentan menstruaciones abundantes, dismenorrea, anemia o discrasias sanguíneas, o en aquellas con deficiencias que dificultan los cuidados higiénicos. Aunque hay estudios que han demostrado pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en adolescentes, lo que puede aumentar el riesgo de sufrir osteoporosis en el futuro, otros estudios determinan que la DMO se recupera tras interrumpir el uso del método, que se considera seguro en este grupo de población. Los profesionales sanitarios tal vez prefieran optar por

Tabla 143.3

Enfermedades clasificadas en las categorías 3 y 4 para el uso de anticonceptivos hormonales combinados

CATEGORÍA 4

Valvulopatía cardíaca complicada
Cáncer de mama activo
Cirrosis grave descompensada
Trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar (agudos; antecedentes, sin anticoagulantes ni tratamiento establecido durante al menos los 3 meses de mayor riesgo de recurrencia; cirugía mayor con inmovilización prolongada)
Diabetes complicada con nefropatía, retinopatía, neuropatía u otras vasculopatías, o diabetes de >20 años de evolución
Migrañas con aura
Hipertensión (presión arterial >160/100 mmHg) o hipertensión con vasculopatía
Cardiopatía isquémica (antecedentes o en curso)
Adenoma hepatocelular
Neoplasia hepática maligna
Miocardiopatía periparto (diagnosticada hace menos de 6 meses o con deterioro moderado o grave de la función cardíaca)
Posparto <21 días
Antecedentes de accidente cerebrovascular
Lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolípido positivos
Mutaciones trombogénicas
Hepatitis vírica (aguda o reagudizada)

CATEGORÍA 3

Cáncer de mama curado sin signos de actividad durante 5 años
Lactancia y posparto inferior a 1 mes
Trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar (antecedentes de trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar con bajo riesgo de recurrencia)
Enfermedad de la vesícula biliar (en curso, bajo tratamiento médico)
Antecedentes de cirugía bariátrica malabsortiva
Antecedentes de colestasis y utilización de AOC en el pasado
Hipertensión (presión arterial controlada o <160/100 mmHg)
Miocardiopatía periparto con afectación leve o diagnosticada hace >6 meses
21-42 días posparto con otros factores de riesgo de tromboembolia venosa
Interacciones farmacológicas (el ritonavir potencia los inhibidores de las proteasas; ciertos antiepilepticos; rifampicina o rifabutina)

De Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al: U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016, MMWR Recomm Rep 65(RR-3):1-104, 2016.

un anticonceptivo que contenga estrógenos en las adolescentes que ya tengan un riesgo elevado de DMO reducida, como las tratadas con corticoesteroides de forma crónica o las que presenten trastornos de la conducta alimentaria (v. cap. 726). A pesar de que la FDA publicó una advertencia sobre estos riesgos en 2004, la AAP y el ACOG no recomiendan restringir el uso de DMPA a 2 años en todas las mujeres y tampoco recomiendan realizar un cribado rutinario de la DMO en las mujeres que utilicen DMPA. El aumento de peso temprano entre las usuarias de DMPA puede predecir la progresión del mismo con el tiempo; por ello, en las adolescentes que engorden en los 3-6 primeros meses debería plantearse otro método.

PÍLDORAS DE PROGESTÁGENOS PUROS

Existen píldoras anticonceptivas orales solo de progestágenos (POP) para las adolescentes en las que resulta peligroso utilizar estrógenos, como las que sufren hepatopatía, tienen una válvula cardíaca protésica o presentan estados de hipercoagulabilidad (v. tabla 143.3). Las POP (minipíldoras) tienen una gran rapidez de actuación; tras tomarlas durante 2 días ya se observa un engrosamiento del moco cervical, aunque son menos fiables en cuanto a la inhibición de la ovulación. Sus efectos duran poco, lo que obliga a ser sumamente puntual en las tomas, algo que puede ser complicado en las adolescentes. Si una toma se retrasa > 3 horas puede producirse un embarazo no deseado. Las POP registran una tasa de fracaso del uso habitual del 7% (v. tabla 143.1). La aceptación por parte de las adolescentes se ve limitada por la necesidad de tomar la píldora a la misma hora todos los días y por las irregularidades menstruales, como la amenorrea y la hemorragia interrecurrente.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

143.5 Anticonceptivos hormonales combinados

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) son métodos que utilizan un estrógeno combinado con un progestágeno; en EE.UU. se encuentran disponibles varias formulaciones de anticonceptivos orales combinados (AOC), un parche transdérmico y un anillo vaginal. El principal mecanismo de acción de la combinación de **estrógeno y progestágeno** es impedir la aparición del pico de hormona luteinizante, lo que inhibe la ovulación. Otros efectos sobre el aparato reproductor son el engrosamiento del moco cervical, que previene la penetración de los espermatozoides, y el adelgazamiento del endometrio, que puede reducir la hemorragia menstrual. La tasa de fracaso con un uso habitual para todos los AHC es del 7%.

Según los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos en EE.UU., los AOC, el parche y el anillo vaginal se clasifican conjuntamente como CHC, y las recomendaciones se centran sobre todo en la exposición estrogénica en ciertas situaciones o características (v. tabla 143.3). La tromboembolia venosa, los adenomas hepáticos, el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular son algunas de las posibles complicaciones más graves de la utilización de estrógenos exógenos. Estos efectos adversos graves son sumamente raros en las adolescentes. Incluso en las fumadoras, que tienen dos veces más riesgo de sufrir un infarto de miocardio, la probabilidad de que esto suceda es muy pequeña y, por tanto, clínicamente insignificante en comparación con el riesgo de fallecer por otras complicaciones asociadas al embarazo.

ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS

Los anticonceptivos orales (AO) pueden ser AOC o progestágenos puros, y se suelen denominar «la píldora». La píldora es uno de los métodos anticonceptivos más utilizados entre las mujeres de todas las edades. Para reducir el riesgo de embarazo y aumentar la continuidad del tratamiento, se recomienda a los profesionales que proporcionen los AO a las pacientes para que comiencen a tomarlos inmediatamente, en lugar de esperar a la siguiente menstruación, siempre que exista una seguridad razonable de que la paciente no está embarazada. También se recomienda que les faciliten hasta 13 envases de píldoras de una sola vez, según la evidencia que asocia la mayor cantidad de envases entregados con una mejor tasa de continuidad. También se aconseja entregar por adelantado píldoras anticonceptivas de emergencia, por si la paciente se olvida de alguna toma y mantiene relaciones sexuales sin protección. La eficacia de los AOC depende del cumplimiento y, lamentablemente, las adolescentes son propensas a olvidarse de tomar la píldora todos los días. Las figuras 143.3 y 143.4 indican las normas que se deben seguir en caso de olvidarse de las tomas o en caso de vómitos o diarrea.

Los AOC contienen 50, 35, 30, 25 o 20 µg de algún estrógeno, normalmente **etinilestradiol**, y alguno de los 10 progestágenos disponibles en EE.UU. para combinación. Existen numerosos preparados para facilitar la selección de la formulación que satisface a cada paciente con la menor cantidad posible de efectos secundarios.

Los envases de AOC suelen contener 28 píldoras monofásicas, que contienen la misma dosis de principio activo durante 21 o 24 días, seguidos de 7 o 4 días, respectivamente, de píldoras placebo. También existen formulaciones monofásicas para ciclos ampliados a 91 días o 1 año, de forma que la hemorragia que aparece al retirar las hormonas no se produce cada mes, sino al final de cada ciclo ampliado. El uso en adolescentes de **ciclos ampliados** de AOC monofásicos tiene ciertas ventajas asociadas con una mayor supresión de la actividad ovárica y puede reducir la tasa de fracaso. Otras ventajas consisten en la reducción de los efectos de privación hormonal (premenstruales), como cefaleas y migrañas, cambios de humor y hemorragias mensuales abundantes. El efecto secundario más frecuente de los AO de ciclo ampliado es la hemorragia y/o manchado intermenstrual, lo que iguala el número total de días con hemorragia entre las usuarias del ciclo ampliado y las del régimen de ciclos de 28 días. El patrón de hemorragia imprevista disminuye con el tiempo. Los envases de píldoras multifásicas contienen distintas cantidades de estrógenos y progestágenos que se toman durante 21 días y 7 píldoras placebo. Las formulaciones multifásicas no se encuentran disponibles para utilizar en ciclos ampliados. Los profesionales pueden recurrir a las recomendaciones seleccionadas estadounidenses sobre uso de anticonceptivos para asesorar a las pacientes sobre el modo de gestionar el uso tardío u omitido de AOC.

Los efectos adversos a corto plazo de los AOC, como náuseas e incremento de peso, suelen dificultar el cumplimiento de la adolescente. Estos efectos suelen ser transitorios y pueden verse contrarrestados por algunos efectos beneficiosos, como unas menstruaciones más cortas y la mejoría de la dismenorrea. La inhibición de la ovulación o el efecto supresor de los estrógenos sobre la síntesis endometrial de prostaglandinas explican la eficacia de los

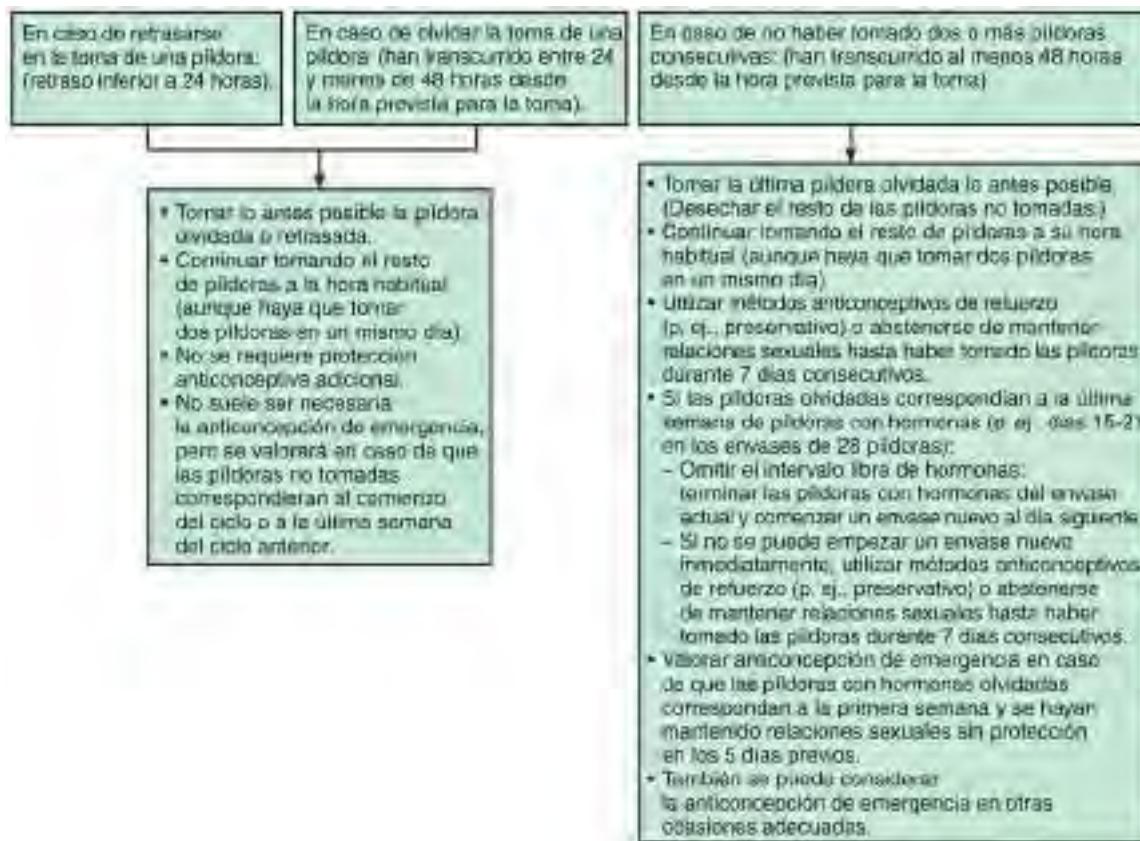


Fig. 143.3 Recomendaciones que se deben seguir tras retrasarse u olvidar alguna toma de anticonceptivos orales combinados. (De Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, et al. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016, MMWR Recomm Rep 65(RR-4):1-66, 2016, Fig 2, p 28.)

AOC en la prevención de la dismenorrea (v. cap. 142). El acné (v. cap. 689) puede empeorar con algunos anticonceptivos orales y mejorar con otros. Los anticonceptivos con progestágenos no androgénicos son especialmente eficaces para reducir el acné y el hirsutismo. La **drosipirenona**, un progestágeno con actividad antimineralcorticoide, disminuye la sintomatología premenstrual, pero el posible efecto secundario de la hiperpotasemia descarta a pacientes con enfermedades renales, hepáticas o suprarrenales y pacientes que toman determinados fármacos.

Con los datos disponibles hasta 2011, la FDA había concluido que los AO que contienen drosipirenona pueden estar asociados a un mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) que otras píldoras que solo contienen progestágenos. Aunque ningún estudio ha ofrecido una estimación consistente del riesgo comparativo de TEV entre las píldoras anticonceptivas que contienen drosipirenona y las que no la contienen, o han tenido en cuenta las características de las pacientes que pueden influir en el riesgo de trombosis, se ha descrito que existe un riesgo 3 veces mayor de TEV al usar drosipirenona en comparación con otros productos que contienen levonorgestrel u otros progestágenos. A consecuencia de ello, la FDA ha solicitado que se revise el prospecto de los AO comercializados bajo los nombres de Beyaz, Safyral, Yasmin y Yaz. A pesar del riesgo de TEV existente con todos los AO, dicho riesgo absoluto sigue siendo inferior al que existe durante el embarazo o el periodo posparto.

PARCHE TRANSDÉRMICO

El *parche transdérmico* (Ortho Evra o Xulane) libera 20 µg de etinilestradiol y 150 µg de norelgestromina diariamente y se aplica en la región inferior del abdomen, las nalgas o la parte superior del cuerpo, excluidas las mamas. El parche se lleva de forma continua durante 1 semana y se cambia 1 vez a la semana durante 3 semanas en total, para después quitarlo la cuarta semana para permitir que se produzca la menstruación (v. tabla 143.1). Los pocos estudios realizados en adolescentes sugieren mayores tasas de desprendimiento parcial o total en comparación con mujeres adultas, con una alta satisfacción y tasas de continuación del 50-83% con 3-18 meses de uso (fig. 143.5). Al igual que sucede con otros métodos hormonales combinados, el parche es un anticonceptivo de nivel 2. Los profesionales pueden recurrir a las recomendaciones seleccionadas estadounidenses sobre uso de anticonceptivos para asesorar a las pacientes sobre cómo abordar la aplicación retardada o el desprendimiento del parche.

ANILLO VAGINAL

El *anillo anticonceptivo vaginal* es un anillo vaginal transparente, incoloro y flexible que mide unos 6 cm de diámetro y es introducido en la vagina por la propia paciente. Libera 15 µg de etinilestradiol y 120 µg de etonogestrel al día, y se mantiene en posición durante 3 semanas para que se absorban las hormonas. Si el anillo se expulsa de forma accidental o se retira antes del coito, se debe reintroducir, pero, si permanece fuera de su sitio más de 48 horas, se debe recurrir a un método anticonceptivo de refuerzo (fig. 143.6). Al igual que otros métodos hormonales combinados, el anillo vaginal es un anticonceptivo de nivel 2. Los profesionales pueden recurrir a las recomendaciones seleccionadas estadounidenses sobre uso de anticonceptivos para asesorar a las pacientes sobre el abordaje de la inserción retardada o la reinserción del anillo vaginal.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones de los métodos con estrógenos comprenden aquellas enfermedades en las que el uso de anticonceptivos hormonales combinados supongan un riesgo inaceptable para la salud (categoría 4) según los criterios médicos de elegibilidad estadounidenses sobre uso de anticonceptivos (v. tabla 143.3): cáncer de mama reciente, cirrosis grave, trombosis venosa profunda/embolia pulmonar activas o antecedentes de TVP/EP, con un riesgo elevado de recurrencias, cirugía mayor que requiere una inmovilización prolongada, diabetes con nefropatía, retinopatía o neuropatía, migrañas con aura, hipertensión de grado II, enfermedades vasculares, cardiopatía isquémica, adenoma hepatocelular o neoplasias hepáticas malignas, múltiples factores de riesgo cardiovascular, miocarditis periparto, primeros 21 días posparto, trasplante de órgano sólido complicado, antecedentes de accidente cerebrovascular, lupus eritematoso sistémico con anticuerpos antifosfolípido positivos, mutaciones trombogénicas y valvulopatía cardíaca complicada. En la anamnesis realizada antes de prescribir anticonceptivos hormonales combinados se deben descartar específicamente estos factores de riesgo. Los criterios médicos de elegibilidad para EE.UU. proporcionan una guía de seguridad para el uso de anticonceptivos, con >1.800 recomendaciones para >120 enfermedades o situaciones médicas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

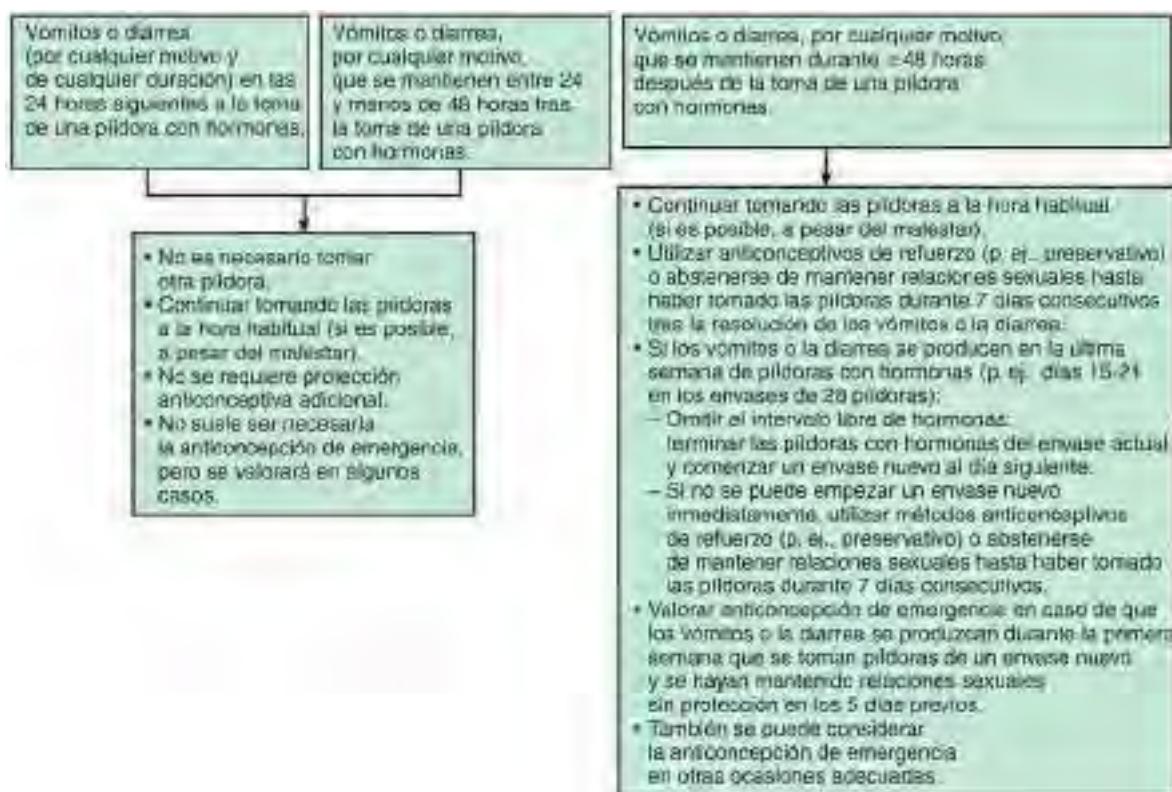
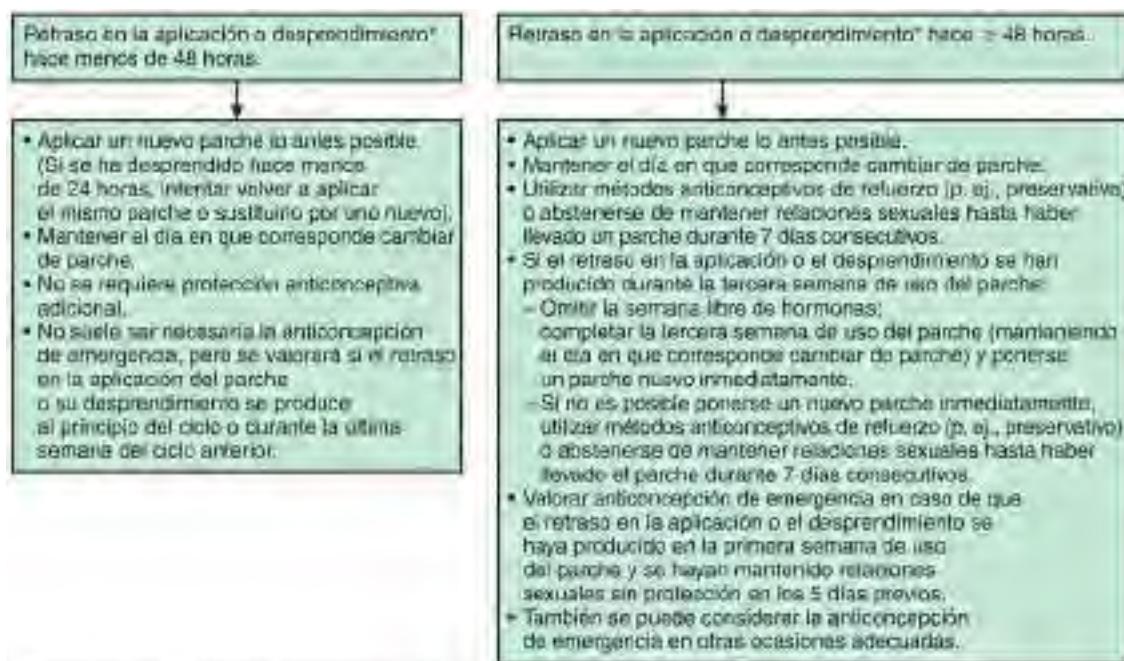


Fig. 143.4 Recomendaciones que se deben seguir tras sufrir vómitos o diarrea mientras se usan anticonceptivos orales combinados. (De Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, et al. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016, MMWR Recomm Rep 65(RR-4):1-66, 2016, Fig 5, p 30.)



*Si el parche se desprende pero la paciente no está segura de cuándo ha sucedido, considerar que lleva ≥ 48 horas desprendido.

Fig. 143.5 Recomendaciones que se deben seguir tras desprendérsele un parche hormonal combinado o tras retrasarse en su aplicación. (De Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, y cols. U.S. Selected practice recommendations for contraceptive use, 2016, MMWR Recomm Rep 65(RR-4):1-66, 2016, Fig 3, p 28.)



*En caso de que la paciente no esté segura de cuánto tiempo hace que el anillo ha sido retirado, considerar que lleva 248 horas retirado.

Fig. 143.6 Recomendaciones que se deben seguir tras retrasarse en la inserción o reinserción de un anillo vaginal hormonal combinado. (De Curtis KM, Jatlaoui TC, Tepper NK, y cols. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2016, MMWR Recomm Rep 65(RR-4):1-66, 2016, Fig 4, p 29.)

143.6 Anticoncepción de emergencia

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

Una relación sexual sin protección a mitad del ciclo menstrual se asocia a un riesgo de embarazo del 20-30%; este riesgo disminuye al 2-4% en otros momentos del ciclo. Dicho riesgo se puede reducir o casi eliminar por completo mediante la anticoncepción de emergencia (ACE), si se interviene lo antes posible hasta 120 horas después del coito no protegido. Las indicaciones para el uso de la ACE se enumeran en la **tabla 143.4**. Los métodos de ACE son el DIU de cobre y píldoras anticonceptivas de emergencia, como el acetato de ulipristal, el levonorgestrel (LNG) y el método Yuzpe con AOC. Aunque no se conoce del todo el mecanismo de acción del DIU de Cu como ACE, sí se sabe que todas las píldoras anticonceptivas retrasan la ovulación y solo protegen del embarazo en coitos que tengan lugar antes de su administración. Es necesario adoptar un método anticonceptivo de forma regular para evitar los embarazos durante el resto del ciclo y en ciclos futuros. Si el embarazo ya se ha producido, las píldoras anticonceptivas de emergencia no provocarán un aborto ni tendrán efectos teratogénos sobre el feto.

Los adolescentes disponen de una línea telefónica de información sobre ACE (1-888-NOT-2-LATE) a través de la cual pueden obtener píldoras para ACE sin receta médica. La AAP recomienda que se proporcionen por adelantado píldoras para ACE a las adolescentes sexualmente activas. Se recomienda volver a ver a la paciente para determinar la eficacia del método y diagnosticar una posible gestación en su fase inicial. Esta consulta también ofrece la oportunidad de asesorar a la adolescente, analizar la situación que la llevó a mantener relaciones sin protección o que provocó el fracaso del método anticonceptivo utilizado, descartar ETS, ofrecerle realizar la prueba del VIH e iniciar la anticoncepción de mantenimiento en caso necesario. El cribado mediante citología de Papanicolaou no se inicia hasta los 21 años de edad.

DIU DE COBRE

El CuT380A (Paragard) está aprobado por la FDA y ha demostrado una eficacia >99% si se utiliza en los 5 días posteriores (120 horas) a la relación sexual sin protección. Una ventaja añadida de usar el DIU de Cu como ACE es que también proporciona anticoncepción reversible a largo plazo.

Tabla 143.4 Posibles indicaciones para el uso de la anticoncepción de emergencia

ACTIVIDAD SEXUAL DE ALTO RIESGO

Falta de uso de anticonceptivos durante el coito
Violación
Coitus interruptus
Intoxicación (alcohol, drogas)

FRACASOS DE LA ANTICONCEPCIÓN

Rotura, vertido o fuga del preservativo, retirada del mismo por parte del varón (intencionada)
Descolocación o rotura del diafragma, el preservativo femenino o el capuchón cervical
Expulsión del DIU
Fallo en la disolución del espermicida antes del coito

ANTICONCEPCIÓN RETRASADA U OLVIDADA

Olvido de los anticonceptivos orales combinados 2 días consecutivos
Olvido de anticonceptivos orales de progestágenos puros 1 día >2 semanas de retraso en la inyección de medroxiprogesterona de liberación retardada
>2 días después de empezar a usar un nuevo anillo vaginal o un ciclo de parches

OTROS

Exposición a teratógenos en ausencia de anticoncepción

ACETATO DE ULIPRISTAL

Esta formulación está disponible como ACE y fue aprobada por la FDA en 2010 para su uso hasta 120 horas después de mantener una relación sexual sin protección. El acetato de ulipristal solo se vende con receta médica, independientemente de la edad. Un reducido número de estudios han demostrado que es más eficaz que el LNG a las 72 horas y pasado ese plazo. Si se instaura la anticoncepción regular después de tomar acetato de ulipristal,

se recomienda no iniciar o restablecer la anticoncepción hormonal no antes de 5 días después de haber tomado el ulipristal, a fin de evitar una potencial interacción y la consiguiente disminución de su eficacia. Si la instauración del método requiere una consulta adicional (p. ej., para uso de un DIU, un implante o acetato de medroxiprogesterona), es posible considerar el inicio en el momento del ulipristal, sopesando el riesgo de disminución de su eficacia frente al de no establecer un método anticonceptivo.

LEVONORGESTREL

En 2013, la FDA aprobó **Plan B**, un anticonceptivo de emergencia, como opción sin receta para todas las mujeres en edad gestacional. La experiencia en mujeres adolescentes demuestra un uso más eficaz de la ACE si se ofrece por anticipado y no se asocia con una mayor frecuencia de relaciones sin protección ni con un menor uso del preservativo o de la píldora. Los efectos secundarios son infrecuentes y comprenden náuseas y vómitos y, según una comparación reciente, el LNG resultó más eficaz para evitar el embarazo que el método Yuzpe.

El **método Yuzpe** ha sido sustituido por las píldoras de LNG, que son más eficaces, pero puede seguir siendo útil en aquellas mujeres que ya tienen AOC en casa y necesitan ACE. El método consiste en administrar AOC hasta llegar a una dosis de 200 µg de etinilestradiol y 2 mg de norgestrel o 1 mg de levonorgestrel. Este método tiene una eficacia de un 75% de reducción del riesgo de embarazo. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas (50%) y vómitos (20%), lo que lleva a algunos clínicos a prescribir o recomendar antieméticos junto con los AO.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

143.7 Protección dual

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

La protección dual hace referencia al uso de anticonceptivos que protegen de las ETS/el VIH y del embarazo. Aunque el uso correcto y sistemático del preservativo ofrece protección dual en cada una de las relaciones sexuales que se mantengan, los profesionales deben fomentar el uso en los adolescentes de preservativos como protección frente a las ETS/el VIH junto con métodos más eficaces para evitar el embarazo.

PRESERVATIVO

Este método impide que el esperma se deposite en la vagina. Carece de efectos secundarios relevantes. El riesgo de contraer el VIH parece haber contribuido a un incremento en su utilización en la adolescencia y se ha pasado del 46,2% de los alumnos de secundaria que referían haberlo usado en su última relación sexual en 1991 al 56,9% en 2015. Las principales ventajas del preservativo son su bajo precio, la disponibilidad sin receta, la escasa necesidad de planificación previa a su utilización y, algo muy importante en este grupo de edad, su eficacia para prevenir las ETS, incluidos el VIH y el virus del papiloma humano (VPH). La tasa de fracaso del preservativo con un uso habitual es del 13%. Para maximizar la eficacia de la protección dual, se recomienda a los adolescentes el uso del **preservativo masculino de látex** como protección contra las ETS, junto con otro método anticonceptivo eficaz como los ARAP. Según la National Survey of Family Growth, solo el 21,3% de las mujeres habían utilizado un método altamente eficaz junto con el preservativo en la última relación sexual durante los últimos 12 meses.

En este momento se comercializa sin receta un **preservativo femenino** en unidades sueltas. Se considera de segunda elección por detrás del preservativo masculino de látex debido a la complejidad de su uso correcto, su elevada tasa de fracaso con un uso habitual (21%) y la falta de estudios en humanos acerca de su eficacia frente a las ETS. La mayoría de las adolescentes necesitan una formación intensiva y práctica para poder usarlo de un modo eficaz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

143.8 Otros métodos de barrera

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

DIAFRAGMA, CAPUCHÓN CERVICAL Y ESPONJA

Estos métodos tienen pocos efectos secundarios, pero las adolescentes los utilizan mucho menos. La tasa de fracaso con un uso habitual supera el 14%. El **capuchón cervical** y la **esponja anticonceptiva** tienen unas tasas de fracaso más reducidas en mujeres nulíparas, mientras que el **diafragma** presenta una

tasa de fracaso comparable entre las nulíparas y las que han tenido hijos. Las adolescentes suelen quejarse de la incomodidad relacionada con el gel y de que la introducción del diafragma interrumpe la espontaneidad del acto sexual (por tener que insertarlo antes de la relación y mantenerlo varias horas a continuación), o manifiestan incomodidad por tener que tocarse los genitales.

143.9 Otros métodos anticonceptivos

Tara C. Jatlaoui, Yokabed Ermias y Lauren B. Zapata

ESPERMICIDAS

Existen diversas sustancias que contienen el espermida **nonoxinol-9** en forma de geles, cremas, espumas, películas u óvulos vaginales efervescentes. Se deben introducir en la cavidad vaginal poco antes del coito y hay que volver a introducirlos antes de cada eyaculación posterior para que sean eficaces. Entre sus escasos efectos secundarios se cuenta la vaginitis por contacto. Se ha generado cierta preocupación ante las lesiones de las mucosas vaginal y cervical tras la aplicación de esta sustancia y se ignora el efecto global sobre la transmisión del VIH. La demostración de la acción gonorococida y espiroqueticida del nonoxinol-9 no ha podido materializarse en los ensayos clínicos aleatorizados. Los espermídidos se deben combinar con otros métodos de barrera, ya que tienen una tasa de fracaso con un uso habitual del 21% cuando se utilizan de forma aislada.

«MARCHA ATRÁS» (COITUS INTERRUPTUS)

Probablemente se infravalora el riesgo de embarazo entre adolescentes cuando se utiliza la «marcha atrás» como método anticonceptivo. Hay que informarles específicamente de que este método presenta una tasa de fracaso con un uso habitual de hasta el 20%, dado que más de la mitad (60%) de los adolescentes han recurrido a este método anticonceptivo.

MÉTODOS BASADOS EN LA OBSERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Estos métodos incluyen la determinación de los días fértiles del ciclo, la medición de la temperatura basal corporal y la observación de las características del moco cervical (método Billings), así como combinaciones de varios de estos métodos. Al dar por supuesta la regularidad de los ciclos ovulatorios, que no es tan frecuente entre las adolescentes, estos métodos deben utilizarse con precaución.

MÉTODO DE LA AMENORREA DE LA LACTANCIA

La amenorrea de la lactancia puede ser un método anticonceptivo provisional altamente eficaz si se cumplen los criterios siguientes: 1) no se han reanudado las menstruaciones, 2) el bebé tiene menos de 6 meses y 3) se alimenta exclusivamente de leche materna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 144 Gestación en adolescentes

Cora Collette Breuner

EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1991 se ha venido registrando una tendencia a la disminución de los nacimientos y los embarazos en adolescentes (**figs. 144.1 y 144.2**). Las tasas de natalidad en adolescentes estadounidenses se hallan en un mínimo histórico, debido al aumento del uso de los anticonceptivos en el primer coito y al de métodos duales de preservativos y anticonceptivos hormonales en adolescentes sexualmente activos. A pesar de estos datos, EE.UU. continúa estando por delante de otros países industrializados en lo que respecta a tasas elevadas de embarazos de adolescentes, con >700.000 gestaciones al año. En este contexto, la National Survey of Family Growth (NSFG) 2006-2010 reveló que menos de un tercio de las jóvenes de entre 15 y 19 años de edad habían utilizado métodos anticonceptivos en su última relación sexual.

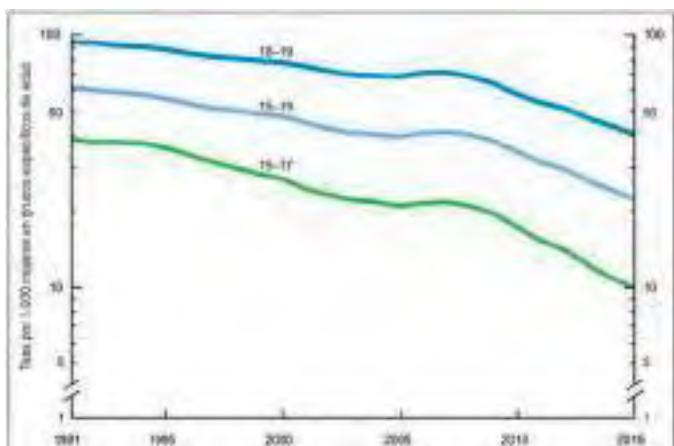


Fig. 144.1 Tasas de natalidad en mujeres de 15-19 años, por grupos de edad: EE.UU., 1991-2015. Las tasas están representadas según una escala logarítmica. En cada grupo de edad las diferencias observadas fueron significativas ($p < 0,05$) para los intervalos 1991-2015, 2007-2015 y 2014-2015. (De Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, et al: *Births: final data for 2015*, Natl Vital Stat Rep 66(1), 2017, Division of Vital Statistics, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System, *Natality*. Acceso a datos tabulados en http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db259_table.pdf#1.)

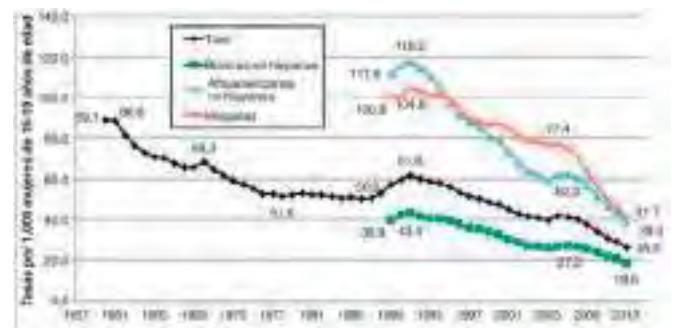


Fig. 144.2 Tasas de natalidad por 1.000 mujeres de 15-19 años de edad, diferenciadas por raza y origen hispano: años seleccionados, 1960-2014. Las diferencias de la procreación en adolescentes en los distintos grupos de raza y de origen hispano se ha reducido entre 1991 y 2015. En 1991, había una diferencia de 77 nacimientos por cada 1.000 adolescentes de 15-19 años de edad entre la tasa más baja (27,3 en mujeres originarias de Asia y las islas del Pacífico [AIP]) y la tasa más alta (104,6 en mujeres hispanas), mientras que, en 2015, la diferencia se había reducido a 28 nacimientos, entre la tasa más baja (6,9 en mujeres AIP) y la más alta (34,9 en mujeres hispanas). De 2014 a 2015, la tasa de nacimientos en mujeres de 15-19 años de edad disminuyó un 10% en las AIP (6,9), un 9% en las afroamericanas no hispanas (31,8), un 8% en las blancas no hispanas (16) e hispanas (34,9), y un 6% en las mujeres indias americanas y nativas de Alaska (IANA) (25,7). Por otra parte, desde 2007, las disminuciones en las tasas de nacimientos oscilaron entre el 41% en las mujeres blancas no hispanas y el 54% en las de origen hispano. Desde 1991, las reducciones oscilaron entre el 63% en las mujeres blancas no hispanas y el 75% en las mujeres AIP. Los datos correspondientes a 2014 son preliminares. (Datos de 1960 del National Center for Health Statistics: *Health, United States, 2001 with urban and rural health chartbook*, Hyattsville, MD, 2001, Table 3; datos de 1970-2011 de Martin JA et al: *Births: final data for 2011*, Natl Vital Stat Rep 62(1), 2013, http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr62/nvsr62_01.pdf; datos de 2012 de Martin JA et al: *Births: final data for 2012*, Natl Vital Stat Rep 62(9), 2013, http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr62/nvsr62_09.pdf; datos de 2013 de Martin JA et al: *Births: preliminary data for 2013*, Natl Vital Stat Rep 63(2), 2014, http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr63/nvsr63_02.pdf.)

La mejora de las tasas de natalidad entre las adolescentes estadounidenses se atribuye a tres factores: más adolescentes retrasan el inicio de las relaciones sexuales, usan algún método anticonceptivo cuando empiezan a tener relaciones sexuales y hay una mayor utilización de los anticonceptivos de larga duración, como inyecciones, implantes y dispositivos intrauterinos (DIU).

Tabla 144.1 Diagnóstico del embarazo desde el primer día del último ciclo menstrual

SÍNTOMAS CLÁSICOS

Ausencia de menstruación, sensibilidad mamaria a la palpación, sensibilidad de los pezones, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal y lumbar, aumento de peso, aumento de la frecuencia de las micciones

Las adolescentes pueden acudir al médico con síntomas no relacionados, pero que les permiten mantener la confidencialidad

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La determinación de gonadotropina coriónica humana en orina o sangre puede ser positiva a los 7-10 días después de la fecundación, según la sensibilidad

Las menstruaciones irregulares complican la predicción de la ovulación/fecundación

Las pruebas de embarazo que se realizan en casa tienen una tasa de error alta

CAMBIOS FÍSICOS

2-3 semanas tras la implantación: cuello uterino blando y cianosis
8 semanas: útero del tamaño de una naranja

12 semanas: útero del tamaño de un pomelo; puede palparse por encima del pubis

20 semanas: útero en la región umbilical

Si los signos físicos no concuerdan con las fechas, la ecografía pélvica confirmará la fecha

La mayoría de los embarazos en adolescentes estadounidenses son **accidentales** (no deseados o imprevistos), alcanzándose un 88% de este tipo de gestaciones entre las adolescentes de entre 15 y 17 años de edad. Las estadísticas de natalidad infravaloran la tasa real de embarazos en adolescentes, ya que el numerador de las tasas de natalidad comprende el número de nacimientos reales por 1.000 personas en ese grupo de edad, mientras que la tasa de embarazos incluye los nacimientos reales, los abortos provocados y las mejores estimaciones sobre pérdidas fetales de las adolescentes en ese mismo grupo de edad.

La tasa de abortos inducidos en adolescentes de 15-19 años de edad fue de 14,3 por 1.000, y fue responsable del 16% del total de abortos en 2008. Durante la década 1999-2008, la tasa de abortos inducidos disminuyó en un 20,7% entre adolescentes de 15-19 años, con una disminución del 5,8% entre 2004 y 2008.

ETIOLOGÍA

En los países industrializados con políticas que apoyan el acceso a la protección frente al embarazo y las infecciones de transmisión sexual (ITS), las adolescentes mayores tienden a usar más anticonceptivos hormonales y preservativos, por lo que las tasas de embarazos no deseados son menores. Las adolescentes más jóvenes preparan menos y con menos lógica sus decisiones sexuales que los adultos, y su actividad sexual es con más frecuencia esporádica o incluso forzada, lo que contribuye a un menor uso de métodos de anticoncepción y un mayor riesgo de embarazo no deseado. Las mejores expectativas laborales personales y un objetivo educativo superior conllevan una menor probabilidad de embarazos en la mayoría de los grupos. En los países no industrializados, las leyes que permiten el matrimonio entre personas que se hallan al comienzo o en la fase media de la adolescencia, la pobreza y la escasa educación de las mujeres se asocian con unas tasas mayores de embarazos en adolescentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las adolescentes pueden experimentar los síntomas tradicionales del embarazo: malestar matutino (vómitos, náuseas durante cualquier momento del día), mamas tensas y dolorosas, incremento de peso y amenorrea. El cuadro suele ser menos típico. Las cefaleas, el cansancio, el dolor abdominal, los mareos o una menstruación irregular o escasa son síntomas iniciales frecuentes.

En la consulta del pediatra, algunas adolescentes son reticentes a comentar sus temores de estar embarazadas. La negación de relaciones sexuales o las irregularidades de la menstruación no deben descartar este diagnóstico cuando la anamnesis o la información clínica así lo indiquen. Una solicitud imprevista de una revisión completa o una consulta de anticoncepción pueden poner de manifiesto una sospecha de gestación. El embarazo sigue siendo el diagnóstico más habitual en adolescentes que presentan amenorrea secundaria.

DIAGNÓSTICO

En la **tabla 144.1** se muestran los síntomas clásicos, las pruebas analíticas y los cambios físicos asociados al diagnóstico del embarazo.

En la exploración física, el incremento del tamaño uterino, la cianosis del cuello uterino (**signo de Chadwick**), un útero blando (**signo de Hegar**) o un cuello blando (**signo de Goodell**) son signos muy indicativos de una gestación intrauterina. Siempre se debe solicitar una prueba de embarazo para confirmar el diagnóstico, ya sea *cualitativa* o *cuantitativa*. Los métodos urinarios **cualitativos** modernos de detección son eficaces para detectar el embarazo, tanto si se realizan en el domicilio como en la consulta. Estas pruebas se basan en la detección de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Aunque la publicidad de las pruebas de embarazo que se venden sin receta afirma que tienen un 98% de detección el primer día de retraso del período menstrual, su sensibilidad y su precisión son muy variables. Las pruebas en la consulta o los análisis de cabecera han aumentado su estandarización y suelen tener una mayor sensibilidad, con la posibilidad de detectar el embarazo a los 3-4 días de la implantación. Sin embargo, en cualquier ciclo menstrual, la ovulación puede retrasarse y, en cualquier embarazo, el día de implantación puede variar considerablemente, al igual que la tasa de producción de hCG. Esta variabilidad, junto con la variación de la concentración urinaria, puede afectar a la sensibilidad de la prueba. *Por tanto, todas las pruebas negativas deben repetirse en 1-4 semanas si existe una sospecha firme de embarazo.* La prueba más sensible es un radioinmunoanálisis **cuantitativo** de β -hCG, cuyos resultados son fiables al cabo de 7 días de la fecundación. Esta prueba resulta más costosa y se suele utilizar ante un posible embarazo ectópico, una placenta retenida tras un aborto o en las gestaciones molares. Se suele utilizar cuando se requieren mediciones seriadas en el tratamiento clínico.

Aunque la **ecografía** pélvica o vaginal no suele emplearse para el diagnóstico primario del embarazo, es útil en ocasiones para detectar y fechar una gestación. La ecografía detectará un saco gestacional en torno a las 5-6 semanas (contadas desde el último período menstrual) y la ecografía vaginal a las 4,5-5 semanas. Esta herramienta también puede utilizarse para establecer el diagnóstico diferencial entre embarazos intrauterinos y ectópicos.

ASESORAMIENTO DEL EMBARAZO Y TRATAMIENTO INICIAL

Una vez realizado el diagnóstico del embarazo, se deben tratar los aspectos psicosociales y médicos de la gestación. Se debe evaluar la respuesta de la paciente al embarazo y las cuestiones emocionales. No se debe presuponer que el embarazo no era deseado. Se deben comentar las opciones de la paciente, que pueden consistir en: a) dar el niño a una familia adoptiva, b) interrumpir el embarazo o c) criar al niño ella misma con la ayuda de la familia, del padre del niño, de amigos y otros recursos sociales. Las opciones deben ser presentadas prestando apoyo y de forma informativa y objetiva; es posible que para algunas adolescentes haya que tratar el tema a lo largo de varias visitas. Los médicos que se sientan incómodos a la hora de presentar las opciones a sus pacientes jóvenes deberían remitirlas a un profesional que pueda ofrecer este servicio con eficacia. Realizar un aborto en una etapa precoz de la gestación suele ser menos arriesgado y más barato que cuando se realiza más adelante. Otras cuestiones que puede ser necesario comentar es cómo informar e implicar a los padres de la paciente y al padre del bebé; la aplicación de estrategias que deben ponerse en marcha para asegurar la continuación de la educación de la madre; la interrupción del consumo de tabaco, alcohol y drogas; la interrupción y evitación de cualquier fármaco que pueda considerarse teratogénico; el comienzo de los suplementos de ácido fólico, calcio y hierro; una correcta alimentación, y las pruebas de ITS. En las adolescentes más jóvenes debe considerarse la posibilidad de **sexo forzado** (v. cap. 145) y han de realizarse las derivaciones sociales y legales adecuadas en caso de abuso, aunque la mayoría de los embarazos no se deben a sexo forzado. Las pacientes que eligen continuar con el embarazo deben ser remitidas lo antes posible a un obstetra especializado en adolescentes.

Entre los factores de riesgo de embarazo en adolescentes se cuentan el hecho de crecer en un entorno de pobreza, tener padres con bajo nivel educativo, crecer en una familia monoparental, disponer de escasas oportunidades en la propia comunidad de implicación positiva de los jóvenes, vivir en un vecindario conflictivo, vivir en una familia de acogida (la probabilidad de embarazo es dos veces mayor en ellas) y mantener un bajo rendimiento académico (v. más adelante, Consecuencias psicosociales/riesgos para la madre y el niño).

Importancia de la prevención

La gestación y la crianza de los hijos de adolescentes conlleva sustanciales costes sociales y económicos, por los efectos, tanto inmediatos como a largo plazo, para los progenitores adolescentes y sus hijos. En 2010, las gestaciones y los partos de adolescentes supusieron un coste de al menos 9.400 millones de dólares para los contribuyentes estadounidenses, como consecuencia de la asistencia sanitaria y la atención en hogares de acogida, el aumento de las futuras tasas de reclusión entre los hijos de progenitores adolescentes y la

pérdida de ingresos fiscales asociada a los bajos niveles educativos y de renta de las madres adolescentes.

PADRES ADOLESCENTES

Los varones adolescentes que se convierten en padres tienen un rendimiento escolar peor que sus compañeros. Es más probable que se hayan visto implicados en actividades ilegales y que hayan consumido sustancias no permitidas. Los varones adultos que son padres de niños de madres adolescentes son más pobres y tienen un nivel educativo menor que los varones de su misma edad y tienden a ser 2-3 años mayores que la madre, aunque puede existir cualquier combinación de diferencia de edad. Las madres adolescentes más jóvenes suelen tener una mayor diferencia de edad con respecto al padre del niño, lo que hace pensar en sexo forzado o estupro (relación sexual con una menor) (v. cap. 145).

Las parejas masculinas tienen una influencia significativa sobre la decisión de la mujer y su deseo de quedarse embarazada, así como de criar a su hijo. La inclusión de la pareja masculina, con sensibilidad y de forma adecuada, en las charlas sobre planificación familiar, anticoncepción y opciones para el embarazo puede ser una estrategia útil para mejorar los resultados de todas las partes implicadas. Esto solo tendrá éxito si la adolescente está dispuesta a que su pareja tome parte en estas charlas.

COMPLICACIONES MÉDICAS PARA LAS MADRES Y LOS BEBÉS

Aunque las adolescentes embarazadas presentan un riesgo superior a la media de tener ciertas complicaciones obstétricas, la mayoría de ellas no presentan ninguna complicación médica mayor y dan a luz niños sanos. El riesgo de aborto/mortinato para las adolescentes se estima en un 15-20%. En EE.UU., la tasa de interrupción voluntaria del embarazo alcanzó un máximo del 41-46% entre 1985-1988; posteriormente se redujo hasta aproximadamente un 30% en 2008. Las madres adolescentes tienen menores tasas de enfermedad crónica relacionada con la edad (diabetes o hipertensión) que puede afectar al resultado de la gestación. También son menos frecuentes los embarazos gemelares en comparación con las mujeres mayores. Toleran bien el parto con pocas intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, en comparación con las madres de 20-39 años, la incidencia de recién nacidos con muy bajo peso al nacer, recién nacidos prematuros, muertes neonatales, paso de una cantidad moderada a elevada de meconio fetal durante el parto y muertes de lactantes durante el primer año de vida es mayor en las adolescentes. La mayor tasa de peores resultados se observa en las madres más jóvenes y con menor nivel económico. La gastrosquisis, aunque infrecuente, tiene una incidencia marcadamente superior en los lactantes de madres adolescentes por motivos poco claros. Las madres adolescentes también tienen mayores tasas de anemia, hipertensión asociada al embarazo y eclampsia; el porcentaje de hipertensión asociada al embarazo en las adolescentes más jóvenes es mayor que el de las mujeres de 20-30 años. Las adolescentes más jóvenes también tienen una mayor incidencia de escasa ganancia de peso durante el embarazo (menos de 7 kilos). Esto se ha correlacionado con una disminución del peso al nacer de sus hijos y también con unos malos cuidados prenatales o una inadecuada utilización de los cuidados prenatales. Además, las adolescentes sexualmente activas tienen una mayor incidencia de ITS que las mujeres mayores sexualmente activas.

A nivel mundial, muchas mujeres jóvenes que se han quedado embarazadas han estado expuestas a la violencia o el abuso de cualquier tipo durante sus vidas. Existen ciertas evidencias de que las mayores tasas de **violencia** durante el embarazo se observan en las mujeres adolescentes. La violencia se asocia con lesiones y muerte, así como con nacimientos prematuros, bajo peso al nacer, hemorragias, abuso de sustancias y un uso tardío de los cuidados prenatales. Un análisis del Pregnancy Mortality Surveillance System indica que, entre 1991 y 1999, el homicidio fue la segunda causa de muerte relacionada con lesiones en mujeres embarazadas y después del parto en EE.UU. La tasa más alta de homicidios relacionada con el embarazo se observó en las mujeres de hasta 19 años (v. cap. 139).

El **embarazo ectópico** sucede en el 1-2% de las concepciones y es más frecuente entre mujeres con antecedentes de otros embarazos ectópicos, enfermedad inflamatoria pélvica, apendicitis, infertilidad y exposición al dietilestilbestrol en el útero, y tal vez con el uso de un DIU. La mayoría de los embarazos ectópicos tienen lugar en la trompa (embarazo tubárico). Entre las manifestaciones posibles se encuentra el manchado vaginal tras la ausencia de una menstruación, que progresó hacia una hemorragia vaginal más intensa (indicativo de un aborto espontáneo); la hemorragia vaginal no aparece en el 10-20% de los casos. El dolor abdominal se asocia a la distensión de la trompa; la rotura tubárica produce un dolor más intenso, choque hipovolémico y peritonitis. Algunas mujeres presentan molestias abdominales inespecíficas, lo que conduce a un diagnóstico erróneo de

gastroenteritis. Puede observarse cierta movilidad del cuello uterino y dolor anexial (así como la presencia de una masa anexial). El embarazo ectópico se diagnostica mediante **ecografía transvaginal** (no transabdominal), que revela la presencia de una masa anexial sin evidencias de embarazo uterino. No obstante, en algunas pacientes no se localizan signos de embarazo mediante la ecografía transvaginal; alrededor del 20% de ellas presentan un embarazo ectópico. La determinación cuantitativa de los niveles plasmáticos de β hCG, que es altamente sensible, junto con la ecografía transvaginal, tiene un gran valor diagnóstico para el embarazo ectópico. Si la β hCG inicial se encuentra por encima de la zona discriminatoria (niveles a los que se supone que existe un embarazo intrauterino) pero no se observan signos de embarazo mediante la ecografía transvaginal, puede tratarse de un embarazo ectópico o de un embarazo uterino anómalo. Si la β hCG se encuentra por debajo del nivel discriminador (habitualmente $<3.000 \text{ mUI/ml}$) sin un diagnóstico ecográfico definitivo, se deben realizar determinaciones en serie de β hCG cada 48 horas. En un embarazo uterino normal, los niveles de β hCG aumentan aproximadamente un 50% cada 48 horas; un descenso en estos niveles sugiere un aborto espontáneo o un embarazo ectópico. Algunos profesionales practican una dilatación con curetaje, comprobando si existen productos de la concepción, o realizan un seguimiento de las determinaciones seriadas de β hCG. Si no se encuentran productos de la concepción o los niveles de β hCG se estabilizan o aumentan, se trata de un embarazo ectópico. El tratamiento de las pacientes que se encuentren inestables o con una gestación avanzada suele realizarse mediante cirugía laparoscópica o laparotomía. Gracias a la detección precoz, muchas pacientes se mantienen estables (sin rotura). En las pacientes estables con un embarazo ectópico sin rotura se puede inducir el aborto administrando metotrexato, ya sea en una única dosis o, con mayor frecuencia, en multidosis. La presencia de una masa ectópica $>3.5 \text{ cm}$ y los movimientos cardíacos en el embrión contraindican la administración de metotrexato a las pacientes estables.

La prematuridad y el bajo peso al nacer aumentan la morbilidad perinatal de los lactantes de madres adolescentes. Estos niños también presentan una incidencia mayor de síndrome de muerte súbita del lactante (v. cap. 402), posiblemente debido a un menor uso de la posición supina para dormir o al uso compartido de la cama del bebé con la madre o los padres, y tienen un mayor riesgo tanto de lesiones intencionadas como no intencionadas (v. cap. 16). Un estudio mostró que el riesgo de homicidio es 9-10 veces mayor si el niño nacido de una madre adolescente no es su primogénito en comparación con el riesgo de un primogénito de una madre de 25 años o más. El autor suele ser el padre, el padrastro o el novio de la madre.

Una vez nacido el niño, un 50% de las madres adolescentes experimentan **síntomas depresivos**. La depresión es mayor si se añaden factores de estrés social y si hay un menor apoyo social. Parece que el apoyo del padre del niño y de la madre de la adolescente es fundamental para prevenir la depresión. Los pediatras que se ocupan de las madres adolescentes deben pensar en la posibilidad de depresión, así como en la posibilidad de lesiones infligidas a la madre o al niño; debe realizarse un diagnóstico y tratamiento apropiados, además de ofrecer o realizar la derivación a organismos de salud mental o sociales en caso necesario.

CONSECUENCIAS PSICOSOCIALES/RIESGOS PARA LA MADRE Y EL HIJO

Aspectos educativos

La gestación y el nacimiento son importantes factores contribuyentes al aumento de las tasas de fracaso escolar en las adolescentes. Solo alrededor del 50% de las adolescentes que han quedado embarazadas consiguen concluir la enseñanza secundaria a los 22 años de edad. Porcentaje que es del 90% entre las que no han tenido hijos. Las madres que han dado a luz en la adolescencia suelen quedarse dos años por detrás de las mujeres de su misma edad en cuanto a nivel educativo al menos hasta la 3.^a década de la vida. La falta de educación materna limita los ingresos de muchas de estas jóvenes familias (v. cap. 1).

Los hijos de madres adolescentes presentan una mayor probabilidad de tener un bajo rendimiento escolar y de abandonar la enseñanza secundaria, de padecer más problemas de salud y de no encontrar empleo al principio de la edad adulta.

Consumo de sustancias

Véase también el capítulo 140.

Las adolescentes que abusan de drogas, alcohol y tabaco tienen mayores tasas de embarazo que sus compañeras. La mayoría de las madres que abusan de sustancias parecen reducir su consumo durante la gestación. Sin embargo, este aumenta de nuevo alrededor de las seis semanas después del parto, lo que complica el proceso de crianza y la reincorporación de la madre a los estudios.

Nuevos embarazos

En EE.UU., alrededor del 20% de todos los nacimientos de madres adolescentes (15-19 años) son el segundo o posteriores. Los cuidados prenatales comienzan incluso más tarde en el segundo embarazo, que tiene un mayor riesgo de un mal resultado que el primero. Las madres que corren el riesgo de quedarse de nuevo embarazadas (en menos de 2 años) son las que no comienzan a usar anticonceptivos de acción prolongada tras el primer nacimiento, las que no vuelven al colegio en los 6 meses posteriores al primer parto, las que padecen trastornos del estado del ánimo, las que reciben cuidados del niño importantes de su propia madre, las que están casadas o viven con el padre del niño, las que tienen amigas que fueron madres adolescentes, o las que ya no tienen implicación con el padre del niño y tienen un nuevo novio que quiere tener hijos. Para reducir las tasas de nuevos embarazos en estas adolescentes, los programas deben individualizarse para esta población. Lo ideal sería ofrecer una asistencia sanitaria exhaustiva tanto para la joven madre como para su hijo (tabla 144.2). Los profesionales sanitarios deben ofrecer refuerzos positivos frente a los logros alcanzados por los padres adolescentes (p. ej., felicitarles por estar haciéndolo bien).

Hijos de madres adolescentes

Muchos niños nacidos de madres adolescentes tienen problemas conductuales que pueden observarse incluso en el periodo preescolar. Muchos abandonan el colegio pronto (33%), son padres adolescentes (25%) o, en el caso de los varones, acaban en la cárcel (16%). Las razones de esta evolución son pobreza, dificultades de aprendizaje del padre y de la madre, estilos negativos de crianza de los hijos por parte de los progenitores adolescentes, depresión materna, inmadurez de los padres, malos modelos parentales, estrés social, exposición a violencia en el entorno y conflictos con los abuelos, sobre todo con las abuelas. La implicación positiva continua de los progenitores durante toda la vida del niño puede ayudar en cierta forma a contrarrestar esta evolución negativa. Muchas de estas consecuencias negativas parecen atribuibles a la situación socioeconómica/demográfica en la que se ha producido el embarazo de la adolescente, no solo a la edad materna. Incluso cuando se controlan el nivel socioeconómico y la demografía, los hijos de madres adolescentes tienen menores puntuaciones en pruebas de aptitud, menores tasas de finalización de estudios secundarios, mayor riesgo de embarazo en su futura adolescencia y, al menos en Illinois (donde los registros incluyen la edad de la madre biológica), una mayor probabilidad de maltrato y abandono.

Los programas globales dirigidos a apoyar a las madres adolescentes y a los niños, y que utilizan medidas para desarrollar las habilidades necesarias, atención médica y apoyo psicosocial, llevan mayores tasas de empleo, mayores ingresos y menos dependencia de las prestaciones sociales por parte de las adolescentes participantes.

PREVENCIÓN DE EMBARAZOS EN ADOLESCENTES

El embarazo en adolescentes es un problema de múltiples aspectos que requiere soluciones multifactoriales. Es importante que el médico de atención primaria proporcione la información y los métodos de anticoncepción y la educación sobre el riesgo de fertilidad, pero es insuficiente para tratar el problema por completo. La implicación de la familia y la comunidad también es fundamental para prevenir el embarazo en adolescentes. Las estrategias de prevención primaria (prevención del primer nacimiento) difieren de las estrategias necesarias para la prevención secundaria (prevención del segundo nacimiento o posteriores). En los 30 últimos años se han instaurado y evaluado muchos modelos de programas preventivos del embarazo en la adolescencia. En la tabla 144.3 se enumeran los componentes comunes de muchos de los programas basados en la evidencia favorables.

La educación sexual **basada en la abstinencia** enseña a los más jóvenes a esperar hasta el matrimonio para iniciar la actividad sexual, pero, por desgracia, no menciona la anticoncepción. La educación de la abstinencia a veces se asocia con los «juramentos de virginidad» en los que los adolescentes juran permanecer virgenes hasta el matrimonio. Otros programas educativos hacen hincapié en la prevención del VIH y de las ITS, y en ese proceso previenen los embarazos, y otros programas incluyen tanto la abstinencia como la anticoncepción. La educación sexual y la formación sobre la anticoncepción no incrementan la actividad sexual. Las adolescentes que participan en programas con una educación sexual **integral** suelen tener menos tasas de embarazo que las expuestas solo a programas centrados únicamente en la abstinencia o que no han recibido ningún tipo de educación sexual.

En muchas comunidades estadounidenses, los programas que hacen que los jóvenes participen en los servicios a la comunidad, y que combinan educación sexual y desarrollo de los jóvenes, también tienen éxito para frenar los embarazos. Los programas pueden desarrollarse en escuelas, en centros sociales, en clínicas, en organizaciones para jóvenes y en iglesias. Estos programas deben estar diseñados según el trasfondo cultural, la etnia, el rango de edad y el sexo del grupo al que se dirijan los servicios preventivos.

DIRECTRIZ	INTERVENCIONES
Crear un hogar médico para los progenitores adolescentes y sus hijos	Involucrar tanto a las madres adolescentes como al padre Poner énfasis en la orientación preventiva, la crianza y las habilidades básicas de cuidado de los hijos, sobre todo para los padres adolescentes
Proporcionar una asistencia integral y multidisciplinaria	Acceso a los recursos comunitarios, como programas especiales de suplementación nutricional para mujeres, lactantes y niños Proporcionar servicios médicos y del desarrollo a progenitores y niños de bajo nivel de renta Facilitar la coordinación de los servicios
Asesoramiento sobre anticoncepción	Hacer hincapié en el uso del preservativo Fomentar los métodos anticonceptivos de acción prolongada
Fomentar la lactancia materna	Fomentar la lactancia materna en los entornos domiciliario, laboral y escolar
Fomentar la finalización de la educación secundaria	
Evaluar el riesgo de violencia doméstica	
Fomentar la crianza de los adolescentes	Trabajar con otros adultos implicados, como los abuelos, para alentar el desarrollo y crecimiento de los adolescentes como progenitores, además de optimizar los resultados del desarrollo del lactante
Adaptar el asesoramiento al nivel de desarrollo de los adolescentes	Utilizar intervenciones basadas en la escuela, el hogar y la consulta Considerar el uso de grupos de apoyo
Concienciación y monitorización de la progresión del desarrollo del lactante y los padres adolescentes	Defender la existencia de recursos comunitarios de alta calidad para adolescentes, como recursos para el desarrollo, asistencia infantil y clases sobre crianza Facilitar el acceso al programa Head Start y a los recursos educativos para personas con discapacidades

Datos de Pinzon JL, Jones VF, Committee on Adolescence and Committee on Early Childhood, Care of adolescent parents and their children, *Pediatrics* 130(6):e1743-1755, 2012.

Tabla 144.3 Componentes comunes de los programas basados en la evidencia con un mayor éxito en la prevención del embarazo adolescente

- Se ofrece información sobre las ventajas de la abstinencia
- Se ofrece información sobre la anticoncepción para los que ya son sexualmente activos
- Se ofrece información sobre los signos y síntomas de las ITS y cómo prevenirlas
- Se realizan sesiones interactivas sobre la presión de los compañeros
- Se enseña a los adolescentes a adquirir habilidades comunicativas
- Los programas están diseñados para satisfacer las necesidades de grupos específicos de jóvenes (chicos o chicas, grupos culturales, adolescentes más jóvenes o más mayores, etc.)

Adaptada de: Suellentrop K: *What Works 2011-2012: Curriculum-based programs that help prevent teen pregnancy*. The National Campaign to Prevent Teen and Unplanned Pregnancy: Washington, DC. http://www.c-hubonline.org/sites/default/files/resources/main/What_Works_0.pdf.

Hay menos programas de prevención secundaria. En EE.UU., algunas comunidades han intentado «pagar» a las jóvenes madres para que no se queden de nuevo embarazadas, pero estas medidas no siempre han tenido éxito. En varias áreas se han intentado las **visitas de enfermeras a domicilio** y muchas comunidades han desarrollado las clínicas «Teen Tot», que proporcionan un modelo de atención sanitaria «todo en uno», tanto para la madre adolescente como para el bebé en el mismo sitio y al mismo tiempo. Estos programas han tenido cierto éxito.

En la consulta, la identificación de adolescentes sexualmente activas a través de entrevistas clínicas confidenciales es un primer paso para la prevención del embarazo. El médico de atención primaria debe proporcionar a la adolescente información basada en la evidencia de manera objetiva y después guiarla en el proceso de elegir un método anticonceptivo (v. cap. 143). La consulta es el lugar ideal para apoyar a la adolescente que decide practicar la abstinencia. Cuando una adolescente se queda embarazada y necesita los servicios de asistencia prenatal, los profesionales sanitarios deben recordar que se trata de una adolescente que se ha quedado embarazada, no de una mujer embarazada que resulta ser una adolescente.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 145

Agresión sexual en la adolescencia

Allison M. Jackson y Norrell Atkinson

Una agresión sexual es un acto de violencia que puede implicar o no violación. Una violación es también un acto de violencia, no un acto sexual. Históricamente, la violación se define como relación sexual forzada que implica fuerza física o manipulación psicológica de una mujer o un varón. Reconociendo que la relación sexual no es un requisito para la definición, el U.S. Department of Justice (DOJ) define la violación como «la penetración, sin importar cómo sea de profunda, de la vagina o el ano con cualquier parte del cuerpo o con un objeto, o la penetración oral por un órgano sexual de otra persona, sin el consentimiento de la víctima».

EPIDEMIOLOGÍA

No se dispone de cifras exactas sobre la incidencia de las violaciones porque muchos de estos actos no se denuncian. Se estima que 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 71 hombres son violados a lo largo de su vida. Las violaciones denunciadas en mujeres son más frecuentes que en varones, aunque es posible que en los casos masculinos se denuncien menos que los femeninos. En 2010, la DOJ National Crime Victimization Survey, comunicó que las tasas anuales de **victimización sexual** por cada 1.000 personas fueron del 4,1 para el grupo de 12-17 años y de 3,7 para el grupo de 18-34 años. Entre 1995 y 2013, la tasa de violaciones y agresiones sexuales fue más alta entre mujeres adolescentes de entre 18 y 24 años. La National Survey of Children's Exposure to Violence (NatsCSEV 2014) determinó que el 12,9% de las jóvenes habían experimentado algún tipo de victimización sexual durante el año anterior, el 21,7% había sufrido victimización sexual en algún momento de su vida, y el 4,2 y el 10,2% sufrieron **agresiones sexuales** en el año anterior o en algún momento de su vida, respectivamente. Esta encuesta también demostró que otras experiencias violentas aumentan el riesgo de victimización sexual. Los jóvenes con antecedentes de maltrato por parte de una persona encargada de su cuidado tenían 4 veces más probabilidades de experimentar victimización sexual y >4 veces en caso de haber sido testigos de episodios de violencia.

Tabla 145.1

Adolescentes con alto riesgo de ser víctimas de violación

VARONES Y MUJERES ADOLESCENTES

Consumidores de drogas y alcohol
Adolescentes que se han fugado de casa
Jóvenes que sufren retraso mental o del desarrollo
Jóvenes que viven en la calle
Jóvenes transgénero
Jóvenes cuyos padres tienen antecedentes de abuso sexual
Víctimas de tráfico sexual

PRINCIPALMENTE MUJERES

Supervivientes de una agresión sexual previa
Recién llegadas a una ciudad o a un instituto

PRINCIPALMENTE VARONES

Jóvenes que viven en centros/instituciones (centros de detención, cárcel)
Homosexuales jóvenes

En jóvenes de más edad, de 18-24 años, la incidencia de las violaciones y las agresiones sexuales era 1,2 veces mayor entre los no universitarios que entre los universitarios. Por otro lado, varios estudios sobre jóvenes implicados en el sistema de justicia juvenil identificaron una prevalencia particularmente alta de victimización sexual previa en chicas involucradas en este tipo de procesos judiciales.

Las violaciones se producen en todo el mundo y sobre todo en situaciones de guerra y conflictos armados. La Organización Mundial de la Salud estima que las violaciones y la violencia doméstica son responsables del 5-16% de años de vida saludable perdidos entre las mujeres en edad de procrear.

Las tasas más altas de violación se registran en las mujeres adolescentes y adultas jóvenes, más que en cualquier otro grupo de edad. Los cambios del desarrollo normales de la adolescencia pueden contribuir a esta vulnerabilidad de la siguiente manera: 1) la independencia de los padres y las nuevas relaciones fuera de la familia pueden exponer a los adolescentes a entornos que no les son familiares y a situaciones que no están preparados para controlar, 2) las citas y el hecho de sentirse cómodo con la propia sexualidad pueden acabar en actividades no deseadas, y el adolescente es demasiado inexperto para evitar este tipo de acciones, y 3) los jóvenes adolescentes pueden ser ingenuos y más confiados de lo que deberían ser (v. cap. 132). Muchos adolescentes dominan el mundo de la tecnología, lo que proporciona a los agresores sexuales el acceso a poblaciones vulnerables incautas que antes estaban fuera de su alcance. Las redes sociales, los chats y las páginas de citas online representan un riesgo mayor para los adolescentes, que acaban comunicándose con individuos desconocidos para ellos o para los miembros protectores de la familia, y suscitan un falso sentimiento de seguridad debido a la comunicación electrónica a distancia. Un violador puede obtener de esta manera información específica para identificar al adolescente y organizar un encuentro que puede acabar en una agresión sexual.

Algunos adolescentes tienen más probabilidades de ser víctimas de violación que otros ([tabla 145.1](#)).

TIPOS DE VIOLACIÓN

La violación y la agresión sexual pueden producirse en diversas circunstancias ([tablas 145.2 y 145.3](#)). Una víctima puede ser agredida sexualmente o violada por alguien que conoce o por un extraño, aunque es más habitual que el agresor sea alguien conocido por la víctima. El conocimiento de estas circunstancias permite un abordaje más sensible al trauma y puede repercutir en el tratamiento médico y en la respuesta a la o el paciente. Las circunstancias y la relación entre el agresor y la víctima se asocian al hecho de que la víctima revele en ataque y a cómo y cuándo lo hace. El género de la víctima también afecta a la revelación. En general, es menos probable que las personas transgénero y los hombres revelen el hecho de haber sido víctimas de una violación/agresión sexual, en comparación con las mujeres. El género del agresor puede ser igual o distinto que el de la víctima, o la agresión puede ser perpetrada por una o varias personas. En cualquier caso, la agresión sexual/violación se ve mediada en general por coacción, fuerza física o drogas.

La **violación por un conocido**, la forma de violación más habitual, es cometida por una persona conocida por la víctima y de fuera del entorno familiar. Si el agresor es un familiar, un cuidador o alguien que ocupa una posición de autoridad, la agresión se considera un **abuso sexual**. La relación entre el agresor y la víctima suele causar un conflicto de lealtades en las familias, y la denuncia del adolescente puede ser recibida con incredulidad

Tabla 145.2

Tipos de violación por personas no conocidas

VIOLACIÓN POR UN CONOCIDO

Forma más habitual de violación en jóvenes de 16-24 años
El agresor puede ser un vecino, un compañero de clase o un amigo de la familia
Es más probable que retrasen la solicitud de asistencia médica, pueden no comunicar nunca el delito (varones > mujeres) y es menos probable que emprendan acciones legales, incluso después de informar de los hechos

VIOLACIÓN EN UNA CITA

El agresor mantiene una relación íntima con la víctima
Puede asociarse a violencia de pareja
El agresor puede desarrollar más actividades sexuales que otros hombres de su edad y a menudo tiene antecedentes de comportamiento agresivo hacia las mujeres

ABUSO SEXUAL

Todos los casos de contacto sexual entre un adulto o y un menor o aquellos en los que hay una diferencia con respecto a la edad y el desarrollo

El agresor puede ser un pariente, un amigo cercano de la familia o alguien que ocupa una posición de autoridad

ESTUPRO

Actividad sexual entre un adulto y una adolescente que tiene una edad inferior a la de consentimiento legal, definido según la legislación de cada circunscripción

Basado en la premisa de que, por debajo de una determinada edad o más allá de una diferencia de edad específica, un individuo no está legalmente capacitado para dar su consentimiento al mantenimiento de relaciones sexuales

El objetivo de estos ordenamientos legales es proteger a las jóvenes de la victimización aunque, de manera no intencionada, pueden hacer que la joven oculte a los médicos información pertinente por miedo a que su pareja sexual sea denunciada ante los organismos encargados del cumplimiento de la ley

VIOLACIÓN MASCULINA

Violación de varones por otros varones

Mayor prevalencia en entornos correccionales y carcelarios
Los varones tienen menor probabilidad que las mujeres de revelar la violación y buscar ayuda profesional

VIOLACIÓN EN GRUPO

V. [tabla 145.3](#)

Tabla 145.3

Tipos de violación por desconocidos

TRÁFICO SEXUAL Y EXPLORACIÓN SEXUAL COMERCIAL INFANTIL (ESCI)

La edad promedio del reclutamiento para la ESCI es de entre 12 y 13 años

El agresor o agresores pueden ser el proxeneta (conocido) o los «clientes» (extraños)

Las víctimas a menudo presentan antecedentes de malos tratos infantiles

El miedo al proxeneta hace que las víctimas sean reacias a revelar su situación

VIOLACIÓN FACILITADA POR DROGAS

El alcohol es la droga más frecuentemente asociada a victimización sexual

VIOLACIÓN EN GRUPO

Se produce cuando un grupo de varones viola a una sola mujer. En ocasiones forma parte de una actividad ritual o de un rito de iniciación de ciertos grupos masculinos (miembros de bandas o pandillero, miembros de hermandades universitarias), o puede deberse a furia injustificada por parte de los asaltantes

Las víctimas pueden temer las represalias y el enfrentamiento con los agresores

Las víctimas pueden desear o solicitar el traslado a otro lugar

o escepticismo por su familia. La violación por un conocido en adolescentes difiere de la que se produce en adultos porque es menos frecuente que se usen armas y, por tanto, es menos probable que las víctimas sufran lesiones físicas.

La **violación en una cita** es un acto de violencia sexual perpetrado por una persona que mantiene una relación íntima con la víctima. Esta puede ser nueva en un entorno específico (estudiantes recién llegadas/os a la universidad o a un nuevo instituto, residentes en un nuevo barrio) y carecer del suficiente apoyo social. En ocasiones, las víctimas tienen dificultades para establecer fronteras o límites con su pareja en la cita y, a veces, se hallan intoxicadas cuando la agresión se produce. El agresor puede interpretar la pasividad como asentimiento y negar las acusaciones de coacción o fuerza, o estar también intoxicado en el momento de la agresión.

La **violación facilitada por drogas** puede implicar uso de sustancias ilegales y/o legales. La posibilidad de violación por parte de un desconocido o en una cita puede ser mayor cuando las personas están bajo la influencia del alcohol. Incluso más maligna es la administración furtiva de fármacos a las potenciales víctimas. En este contexto, los fármacos que más se utilizan con estos fines ilegales son el ácido γ-hidroxibutírico (GHB), el flunitrazepam y el clorhidrato de ketamina, aunque también se usan alcohol, benzodiazepinas, estimulantes, barbitúricos, opioides y otros fármacos (v. cap. 140). Las propiedades farmacológicas de estas sustancias las hacen adecuadas para este uso, ya que tienen modos de administración sencillos, se ocultan fácilmente (incoloras, inodoras, insípidas), presentan inicios de acción rápidos con inducción de amnesia anterógrada y se eliminan rápidamente gracias a su semivida corta. La detección de estas drogas requiere un alto índice de sospecha y una evaluación médica en el plazo de 8-12 horas con pruebas específicas rápidas, ya que la detección toxicológica habitual es insuficiente.

Las víctimas de violación por un conocido o en una cita suelen experimentar problemas de confianza y autoculpabilidad a largo plazo. Es posible que pierdan la confianza en su juicio en relación con los varones en el futuro. Las supervivientes casi siempre se avergüenzan del incidente y es poco probable que denuncien la violación. Asimismo, es característico que eviten hablar de ello con la familia, los amigos o un consejero, por lo que es posible que nunca se curen sus cicatrices psicológicas. Para adolescentes pertenecientes al colectivo LGBTQ, la vergüenza y la reticencia a revelar la violación es con frecuencia incluso mayor.

La **explotación sexual comercial infantil (ESCI)**, también conocida como **tráfico sexual**, es una forma más compleja de victimización sexual, que se considera, además, una forma de malos tratos a menores (v. cap. 15). Según la legislación federal de EE.UU. se define como el reclutamiento, transporte, posesión o mantenimiento de una persona por medio de la fuerza, en fraude o la coacción, con fines de comercio sexual. Aunque un proxeneta puede reclutar a las víctimas personalmente, en ocasiones encarga la «misión» a otras personas. Estos jóvenes pueden experimentar agresión física y sexual por parte del proxeneta y de los «clientes». Muchos de estos jóvenes, de ambos性os, tienen antecedentes de maltrato infantil, lo que aumenta la vulnerabilidad ante esta forma de abuso. El temor a las consecuencias de la revelación de la situación y el desarrollo de un pronunciado instinto de supervivencia a menudo dan lugar a una presentación muy reservada en el entorno sanitario.

La **violación masculina** se refiere generalmente a violación de varones por otros varones. Los subgrupos específicos de varones jóvenes tienen un alto riesgo de ser víctimas de violación (v. tabla 145.1). Fuera del entorno carcelario, la violación masculina suele realizarse bajo la fuerza por alguien considerado una figura de autoridad, tanto varón como mujer. Las víctimas de este tipo de violación suelen experimentar conflictos de identidad sexual sobre si son homosexuales. Los problemas de pérdida de control y de impotencia afectan sobre todo a este tipo de víctimas, y es frecuente que estos varones jóvenes tengan síntomas de ansiedad, depresión, alteraciones del sueño e ideaciones de suicidio.

La **violación por un extraño** ocurre con menos frecuencia en la población adolescente y es parecida a la violación en adultos. Este tipo de violación puede producirse en diversos contextos (v. tabla 145.3). No obstante, a menudo se relaciona con secuestro, uso de armas y mayor riesgo de lesiones físicas. Es más frecuente que estas violaciones se denuncien y tengan repercusiones judiciales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El estado agudo de un adolescente tras una violación puede variar considerablemente desde el histrionismo hasta el retraimiento con mutismo casi absoluto. Incluso si no parecen estar asustadas, la mayoría de las víctimas están extremadamente temerosas y muy ansiosas con respecto al incidente, la denuncia de la violación, la exploración y todo el proceso, incluidas las posibles repercusiones. Como los adolescentes se encuentran en el límite entre la infancia y la edad adulta, sus respuestas sobre la violación pueden contener elementos tanto de

conductas infantiles como adultas. Muchos adolescentes, sobre todo los más jóvenes, pueden experimentar algún tipo de trastorno cognitivo.

Los adolescentes pueden ser reticentes a denunciar la violación por varias razones, entre ellas la autoculpabilidad, el miedo, la vergüenza o, en el caso de la violación facilitada por drogas, la incertidumbre sobre los detalles de los hechos. Las víctimas adolescentes, a diferencia de las infantiles, que provocan compasión o apoyo, suelen enfrentarse a un escrutinio de su credibilidad y a una culpa social inapropiada por la agresión. Esta visión no tiene fundamento y no debe usarse durante la evaluación de ninguna víctima adolescente, incluso en caso de violación por un conocido.

Cuando los adolescentes no denuncian la violación, pueden presentar en una cita posterior preocupación por un posible embarazo, síntomas de una infección de transmisión sexual (ITS) o preocupación por padecerla y síntomas de un trastorno de estrés postraumático (v. cap. 38), como alteraciones del sueño, pesadillas, cambios del estado de ánimo y *flashbacks*. Otros adolescentes pueden presentar síntomas psicosomáticos o dificultades en el rendimiento escolar; en la mayoría de las revisiones médicas, todos los adolescentes deberían ser examinados para detectar una posible victimización sexual.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El objetivo de la evaluación médica de la o del adolescente después de una agresión sexual es proporcionar asistencia médica, y reunir y documentar pruebas de dicha agresión, cuando proceda. Aunque muchos adolescentes retrasan la búsqueda de atención médica, otros acuden a un centro médico en el plazo de 72 horas (o de hasta 96 horas, según el protocolo utilizado) desde la violación, momento en el que se debe ofrecer a la víctima la obtención de las pruebas forenses. Siempre que sea posible, los médicos con experiencia y formación para recoger las pruebas forenses y con conocimiento de los procedimientos médico-legales deben completar la evaluación de la víctima de violación o supervisar dicha evaluación.

Las responsabilidades del médico son apoyar a la víctima, obtener la anamnesis de forma objetiva, realizar una exploración completa sin volver a traumatizar a la víctima y recoger pruebas forenses. El médico debe llevar a cabo pruebas de laboratorio, administrar el tratamiento profiláctico para ITS y anticoncepción de emergencia, concertar visitas de asesoramiento y llenar un informe para las autoridades correspondientes según la ley vigente. No es responsabilidad del médico decidir si la violación se ha producido o no; eso lo determinará el sistema legal.

Lo ideal es que la anamnesis sea recopilada por un clínico con experiencia en el interrogatorio forense. En todos los casos deben formularse preguntas abiertas para obtener información sobre 1) qué pasó, 2) dónde pasó, 3) cuándo sucedió y 4) quién lo hizo. Después de obtener una anamnesis concisa que incluya los detalles del tipo de contacto físico entre la víctima y el agresor, el médico debe realizar una exploración física detenida y completa y documentar todas las lesiones. Como la víctima adolescente sufre un gran trauma y cabe la posibilidad de que vuelva a sufrirlo durante el proceso, el médico debe apoyarla demostrando empatía y sin realizar juicios de valor durante toda la evaluación. Cada parte de la evaluación debe ser explicada con detalle a la víctima para que el adolescente tenga el mayor control posible e incluso pueda rechazar cualquier fase o todo el proceso de recogida de pruebas forenses. Suele ser útil permitir que una persona de confianza, como un familiar, un amigo o un especialista en casos de violación, esté presente durante la evaluación si el adolescente lo desea.

El médico que realiza la exploración debe estar familiarizado con el equipo de **recogida de pruebas forenses** antes de iniciar la exploración. En EE.UU., cada estado dispone de un kit, pero la mayoría incluyen algunos o todos los elementos siguientes: lámpara fluorescente con una longitud de onda cercana a 490 nm (muchas lámparas de Wood son inadecuadas) para detectar restos de semen, hisopos para recoger marcadores genéticos (ADN, grupo ABO) de las impresiones dentales, hisopos para cualquier orificio penetrado o superficie corporal en la que pueda haber saliva y documentación de lesiones cutáneas agudas utilizando diagramas corporales y fotografías con medidas normalizadas visibles. Deben inspeccionarse con cuidado las áreas de sujeción para buscar lesiones; entre estas áreas se incluyen las extremidades, el cuello y la cara interna de la mucosa oral, donde puede observarse una impresión dental.

La exploración genital de una víctima femenina de violación debe realizarse con la paciente en la posición de litotomía. La posición genupectoral en decúbito prono puede emplearse como técnica de exploración aclaratoria, específicamente para valorar el borde posterior del himen. La exploración genital de la víctima masculina debe realizarse en posición supina. La exploración del médico debe incluir la inspección cuidadosa de las zonas pélvica, genital y perianal. El médico debe documentar cualquier lesión aguda, como edema, eritema, petequias, equimosis, hemorragia o desgarro. En la zona perianal se puede utilizar una solución acuosa de azul de toluidina (al 1%),

Tabla 145.4

Pruebas de laboratorio para evaluar a las víctimas de agresión sexual

DURANTE LAS 8-12 PRIMERAS HORAS (SI ESTÁ INDICADO SEGÚN LA ANAMNESIS)

Análisis de orina y sangre para determinar la presencia de drogas que facilitan la violación (GHB, flunitrazepam y ketamina)

DURANTE LAS 24 PRIMERAS HORAS (SI ESTÁ INDICADO SEGÚN LA ANAMNESIS)

Cribado toxicológico general de la sangre (para detectar otros tipos de drogas)

DURANTE LAS 72 PRIMERAS HORAS (O HASTA 96 HORAS, SEGÚN EL PROTOCOLO UTILIZADO)

Equipo de pruebas forenses

Prueba de embarazo

Detección selectiva de hepatitis B (antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpo de superficie, anticuerpo del núcleo)

Sífilis (reagina plasmática rápida [RPR], Venereal Disease Research Laboratory [VDRL])

Infección por VIH

Vaginosis bacteriana (VB) y candidiasis: análisis de cabecera y/o examen en fresco, con medición del pH vaginal y aplicación de KOH para prueba de olor a aminas

Trichomonas vaginalis: pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) en muestras de orina o vaginales o análisis de cabecera (sondas de ADN) en muestras vaginales

Chlamydia y *Neisseria gonorrhoeae*: pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) en sitios de penetración o posible penetración:

1. *N. gonorrhoeae*: orofaringe, recto, orina*
2. *Chlamydia*: orina*, recto

*La muestra de orina turbia puede usarse como alternativa al frotis genital.

De los Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases: treatment guidelines 2015, MMWR Recomm Rep 64(RR-3):1-140, 2015, y las Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV—United States, 2016.

que se adhiere a las células nucleadas y permite ver microtraumatismos de dicha zona. Cualquier discontinuidad de la epidermis superficial permite la captación de colorante, por lo que no se pueden diferenciar las discontinuidades cutáneas por traumatismo, irritación o infección. Además, puede usarse un colposcopio para obtener aumento y documentar fotográficamente las lesiones.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Cuando los adolescentes se presentan en consulta para recibir asistencia médica en las 72-96 horas posteriores a la agresión sexual, se les debe ofrecer un equipo de recogida de pruebas forenses. Con independencia de la decisión de la o el adolescente sobre la obtención de evidencias, debe en cualquier caso ofrecérsele atención médica, que incluya exploración física, pruebas de laboratorio (**tabla 145.4**) y tratamientos profilácticos. Deben programarse visitas de seguimiento para repetir estas pruebas.

TRATAMIENTO

El tratamiento comprende uso de **antimicrobianos profiláticos** para las ITS (v. cap. 146) y anticoncepción de emergencia (v. cap. 143). Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) informan de que la tricomoniasis, la vaginosis bacteriana, la gonorrea y la infección por clamidias son las infecciones más frecuentemente diagnosticadas en mujeres que han sufrido una agresión sexual. Se recomienda la profilaxis antimicrobiana en las víctimas adolescentes de violación debido al riesgo de ITS y de enfermedad inflamatoria pélvica (**tabla 145.5**). Debe considerarse la **profilaxis postexposición (PPE)** del VIH, con un régimen de dos o tres fármacos antirretrovirales, y es necesario consultar con un especialista en enfermedades infecciosas si se identifican factores de mayor riesgo de transmisión (p. ej., saber que el agresor es VIH-positivo, lesión significativa de las mucosas de la víctima) para prescribir un régimen antirretroviral triple (**fig. 145.1**). Consideraciones similares son válidas para la posible exposición al virus de la hepatitis B, tanto en personas vacunadas como no vacunadas. Los clínicos deben revisar la importancia que tiene para la víctima el cumplimiento del tratamiento mediante seguimiento médico y psicológico.

Tabla 145.5

Profilaxis postexposición para las víctimas de agresiones sexuales

DE RUTINA

Régimen recomendado para la profilaxis de las ITS

Ceftriaxona, 250 mg intramusculares más

Azitromicina, 1 g oral en una sola dosis más

Metronidazol, 2 g orales en una sola dosis o Tinidazol, 2 g orales en una sola dosis

*Profilaxis del embarazo**

Levonorgestrel (Plan B), 1,5 mg orales en una sola dosis O

Acetato de ulipristal (Ella), 30 mg son eficaces durante hasta 120 h

Virus del papiloma humano (VPH)

Valoración de los antecedente de la vacuna contra el VPH; en no vacunados, administración de la vacuna en la exploración inicial, con 2 dosis de seguimiento a los 1-2 meses y a los 6 meses si la víctima es >15 años de edad o de 1 sola dosis de seguimiento a los 6-12 meses si es ≤15 años

SEGÚN ESTÉ INDICADO

A todas las personas que se les ofrece PPE ha de prescribirseles un ciclo de 28 días de dos o tres fármacos antirretrovirales.

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)†

Régimen preferido:

Tenofovir, en dosis de 300 mg, y dosis fijas combinadas de emtricitabina (Truvada) 200 mg 1 vez al día más

Raltegravir, 400 mg 2 veces al día o

Dolutegravir, 50 mg diarios‡

Se dispone de regímenes alternativos (el National Clinicians Consultation Center es un recurso para los médicos que reciben PEP, accesible en el número 1-888-448-4911.)

Virus de la hepatitis B (VHB)

Indicaciones específicas sobre vacunación, inmunoglobulina y/o dosis de refuerzo dependientes del estado del agresor

*Para pacientes con cribado de embarazo en orina negativo. Por otra parte, es posible la prescripción de antieméticos para pacientes que reciben anticoncepción de emergencia.

†La PPE del VIH se proporciona a pacientes que han sufrido penetración y en los casos en los que se sabe que el agresor es VIH positivo o presenta un alto riesgo de serlo, por antecedentes de encarcelamiento, consumo de drogas por vía intravenosa o múltiples parejas sexuales. Si procede, deben realizarse las pertinentes pruebas de laboratorio (VIH, HC, PFH, BUN/Cr, amilasa lipasa) antes de la administración de medicamentos, disponiéndose el pertinente seguimiento.

‡El dolutegravir se ha asociado a defectos del tubo neural si la exposición se produce en el primer trimestre de embarazo. Por consiguiente, debe evitarse en pacientes embarazadas o expuestas a riesgo de estarlo. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food & Drug Administration. Julica, Tivicay, Triumeq (dolutegravir): FDA to evaluate potential risk of neural tube birth defects. 18 de mayo de 2018. <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm608168.htm>.

Datos de los Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases: treatment guidelines 2015, MMWR Recomm Rep 64(RR-3):1-140, 2015, y las Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV—United States, 2016.

En el momento de la visita, el médico debe abordar la necesidad de un seguimiento que incluya atención psicológica. En las víctimas adolescentes, el riesgo de trastorno de estrés postraumático, depresión, lesiones autoinfligidas, ideación suicida, delincuencia, abuso de sustancias, trastornos alimentarios y revictimización es mayor. Es importante que la víctima adolescente y los padres comprendan el valor del asesoramiento a tiempo para disminuir estas posibles secuelas a largo plazo. El asesoramiento debe organizarse durante la evaluación inicial y debe concertarse una visita de seguimiento con el médico de atención primaria para mejorar el cumplimiento. Los miembros de la familia también pueden recibir asesoramiento para mejorar su apoyo a la víctima adolescente. Los padres deben tener cuidado de no usar la agresión sufrida como un argumento para reforzar sus normas educativas, ya que esto solo servirá para que la víctima adolescente sienta una culpabilidad inadecuada.



Fig. 145.1 Algoritmo para la evaluación y el tratamiento de la posible infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). PPEn, profilaxis postexposición no ocupacional. (De Seña AC, Hsu KK, Kellogg N, et al: Sexual assault and sexually transmitted infections in adults, adolescents, and children, Clin Infect Dis 61(Suppl 8):S859, 2015.)

PREVENCIÓN

La **prevención primaria** puede realizarse mediante educación de los niños y adolescentes sobre temas como las violaciones, las relaciones sanas, los peligros de internet y la violación facilitada por drogas y alcohol. Los mensajes de prevención deben ir dirigidos tanto a chicos como a chicas en institutos y universidades. Hay que hacer especial hincapié en los esfuerzos preventivos durante la orientación universitaria. Deben desaconsejarse las situaciones de alto riesgo que pueden aumentar la probabilidad de una agresión sexual (consumo de drogas o alcohol). La **prevención secundaria** consiste en informar a los adolescentes de las ventajas de las evaluaciones médicas en el momento en que se produce la violación. Los médicos deben preguntar a los adolescentes por experiencias pasadas de relaciones sexuales forzadas y no deseadas y ofrecerles ayuda para tratar este tipo de situaciones. La importancia de la prevención no puede exagerarse, ya que los adolescentes se ven afectados de forma desproporcionada por las violaciones y son especialmente vulnerables a las consecuencias a largo plazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 146

Infecciones de transmisión sexual

Gale R. Burstein

Las tasas de muchas infecciones de transmisión sexual (ITS) específicas de cada grupo de edad son máximas entre los adolescentes y adultos jóvenes con experiencia sexual. Aunque algunos patógenos causantes de ITS se presentan como síndromes de ITS, con una serie de síntomas específicos, la mayoría son asintomáticos y solo se detectan mediante pruebas de laboratorio. El enfoque de la prevención y el control de estas infecciones se basa en la educación, el cribado y el diagnóstico y tratamiento precoces.

ETIOLOGÍA

Todos los adolescentes que han tenido relaciones sexuales orales, vaginales o anales tienen un riesgo de contraer una ITS. No todos los adolescentes presentan el mismo riesgo; hay factores físicos, conductuales y sociales que contribuyen a que los adolescentes tengan un riesgo mayor (tabla 146.1). Los que inician las relaciones sexuales antes, los jóvenes que residen en centros de detención, los que acuden a clínicas especializadas en enfermedades de transmisión sexual (ETS), los varones jóvenes que tienen relaciones homosexuales y los jóvenes consumidores de drogas por vía intravenosa tienen un mayor riesgo de ITS. Las conductas de riesgo, como las relaciones con múltiples parejas simultáneas o secuenciales de duración limitada, no utilizar protección de barrera de forma constante y adecuada, y la mayor susceptibilidad biológica a la infección, también contribuyen al riesgo. Aunque los 50 estados de EE.UU. y el Distrito de Columbia permiten de forma explícita

Tabla 146.1 Circunstancias que contribuyen a la susceptibilidad de los adolescentes a las infecciones de transmisión sexual

FÍSICAS

- Pubertad temprana
- Ectopia del cuello uterino
- Introito de tamaño pequeño que origina relaciones sexuales traumáticas
- Naturaleza asintomática de la infección de transmisión sexual
- Pene sin circuncisión

CONDUCTA LIMITADA POR EL ESTADO DEL DESARROLLO COGNITIVO

Adolescencia inicial: todavía no se ha desarrollado el pensamiento abstracto
Adolescencia media: piensa que es único e invulnerable

FACTORES SOCIALES

- Pobreza
- Acceso limitado a los servicios de atención sanitaria «para adolescentes»
- Conductas de búsqueda de atención (renuncia a la atención por cuestiones de confidencialidad o por negación del problema de salud)
- Abuso sexual y violencia
- Indigencia
- Consumo de drogas
- Mujeres adolescentes jóvenes con parejas masculinas mayores
- Hombres jóvenes que mantienen relaciones homosexuales

De Shafii T, Burstein G: An overview of sexually transmitted infections among adolescents. *Adolesc Med Clin* 15:207, 2004.

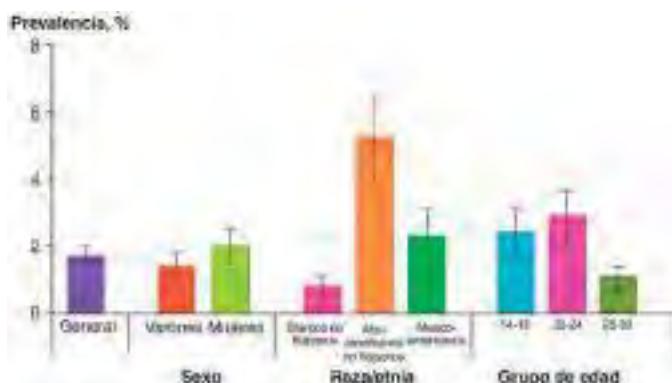


Fig. 146.1 Proporción de casos notificados de infecciones por clamidias y gonococia por edad, EE.UU., 2015. (Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Reported STD in the United States. <http://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/docs/STD-Trends-508.pdf>.)

que los menores otorguen el consentimiento para sus propios servicios de salud sexual, muchos adolescentes encuentran múltiples obstáculos para acceder a esta asistencia. Aquellos que son víctimas de agresiones sexuales tal vez no se consideren a sí mismos como «sexualmente activos», dado el contexto de la agresión, y requieren que se les tranquilice y se les brinde protección y una intervención adecuada cuando se descubren estas circunstancias (v. cap. 145).

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de ITS varía con la edad, el sexo y la raza/etnia. A pesar de que los adolescentes y los adultos jóvenes de 15-25 años constituyen el 25% de la población con experiencia sexual de EE.UU., el 50% de la incidencia anual de ITS en EE.UU. afecta a este grupo de edad. Los adolescentes y adultos jóvenes menores de 25 años tienen la mayor prevalencia notificada de **gonorrea** (v. cap. 216) y **clamidiasis** (v. cap. 253); la tasa máxima tanto en mujeres como en varones se produce en el grupo de 15-24 años (fig. 146.1). En 2015, las mujeres de 20-24 años tenían la mayor tasa notificada de infección por clamidias (3.730 por 100.000 habitantes), seguidas por las mujeres de 15-19 años (2.994 por 100.000 habitantes). La tasa notificada de infección por clamidias en 2015 para las mujeres de 15-19 años fue casi 4 veces superior que para los varones de la misma edad. *Chlamydia* es frecuente entre todas las razas y grupos étnicos, aunque las mujeres afroamericanas, las indias nativas de EE.UU. y Alaska y las hispanas se ven afectadas en un grado desproporcionado. En 2015, las mujeres afroamericanas de 20-24 años tenían la tasa más elevada de infección por *Chlamydia* de cualquier grupo (6.783), seguidas por las afroamericanas de 15-19 años (6.340). Los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2007-2012 estimaron que la máxima prevalencia de infección por *Chlamydia* en EE.UU. se daba en los afroamericanos (fig. 146.2).



NOTA: los errores de error no incluyen intervalos de confianza del 95%

Fig. 146.2 Prevalencia de infección por clamidias entre personas de 14-39 años por sexo, raza/etnia y grupo de edad, National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2012. (Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Disease Surveillance 2015. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6338a3.htm>.)

Las tasas comunicadas de otras ITS bacterianas también son elevadas en adolescentes y adultos jóvenes. En 2015, las mujeres de 20-24 años tenían la **tasa de gonorrea** más alta (547 por 100.000 habitantes) y los varones del mismo intervalo de edades registraban la segunda (539 por 100.000 habitantes) en comparación con cualquier otro grupo de edad/sexo (v. cap. 219). Las tasas de gonorrea en varones y mujeres de 15-24 años aumentaron entre 2014 y 2015. Por su parte, las **tasas de sífilis** se incrementaron a un ritmo alarmante, en especial entre varones, en los que se registraron >90% de los casos de sífilis primaria y secundaria. De este conjunto de casos masculinos, el 82% corresponde a **hombres que mantienen relaciones homosexuales (HRH)** cuando el género de la pareja sexual es conocido. Los varones de 20-24 años registran la segunda tasa más alta de sífilis primaria y secundaria en varones de cualquier edad (36/100.000), mientras que la incidencia registrada en varones de 15-19 años (8/100.000) es muy inferior. Las tasas de sífilis primaria y secundaria en mujeres son mucho menores que las masculinas (5/100.000 entre las de 20-24 años y 3/100.000 en las de 15-19 años) (v. cap. 245). Las tasas de **enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)** son superiores en mujeres de 15-24 años que en las de edades mayores.

Los adolescentes también registran una importante carga de ITS virales. Los jóvenes estadounidenses están expuestos a riesgo persistente de **infección por VIH** (v. cap. 302). En 2015, entre los jóvenes de 13-24 años de edad se registraron el 22% (8.807) de los nuevos diagnósticos de infección por VIH en EE.UU., correspondiendo la mayoría (81%) a varones gais y bisexuales. De estas nuevas infecciones, el 55% (4.881) se produjeron en afroamericanos, el 22% (1.957) en hispanos/latinos y el 17% (1.506) en blancos. Solo el 10% de los estudiantes de secundaria estadounidenses se habían sometido a pruebas de detección del VIH. Dentro del grupo de estudiantes varones que mantenían relaciones homosexuales solamente el 21% se habían sometido a la prueba alguna vez.

El virus del papiloma humano (VPH) es la ITS contraída con más frecuencia en EE.UU. Según la NHANES, la prevalencia de la vacuna contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 (**VPH4v**) disminuyó desde la época previa a la vacunación (2003-2006) a la época de vacunación (2009-2012): de un 11,5 a un 4,3%, en mujeres de 14-19 años de edad, y del 18,5 al 12,1%, en las de 20-24 años (v. cap. 293).

La infección por **virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2)** es la ITS viral de mayor prevalencia (v. cap. 279). Los datos de la NHANES indican que en la población de 14-19 años, la seroprevalencia del VHS-2 se ha mantenido baja (<2%, en encuestas realizadas entre 1999 y 2010). Por otra parte, según la NHANES, la seroprevalencia del VHS-1 en jóvenes de 14-19 años disminuyó de manera significativa, del 39% en 1999-2004 al 30% en 2005-2010, indicando una menor presencia de la infección orolabial en ese grupo de edad. Hay estudios que también han determinado que las infecciones genitales por VHS-1 están aumentando entre los adultos jóvenes. Los jóvenes que carecen de anticuerpos contra el VHS-1 en su primera relación sexual son más propensos a contraer una infección genital por VHS-1 y a desarrollar enfermedad sintomática por infección genital primaria por VHS-2. También se ha propuesto como factor contribuyente al incremento de las infecciones genitales por VHS-1 el aumento de las prácticas de sexo oral entre adolescentes y adultos jóvenes.

PATOGENIA

Durante la pubertad, la elevación de la concentración de estrógenos provoca un engrosamiento y una queratinización del epitelio vaginal; asimismo, aumenta el contenido de glucógeno celular, lo que da lugar a una disminución del pH vaginal. Estos cambios aumentan la resistencia del epitelio vaginal a la penetración por determinados microorganismos (como *Neisseria gonorrhoeae*), al tiempo que aumentan la sensibilidad frente a otros (*Candida albicans* y *Trichomonas*; v. cap. 310). La transformación de las células vaginales deja las células cilíndricas en el ectocervix, creando una zona con dos tipos celulares a este nivel que se denomina unión escamoso-cilíndrica. Este fenómeno se denomina **ectopia** (fig. 146.3). Cuando se produce la maduración, este tejido involuciona. Antes de hacerlo, representa una zona de vulnerabilidad especial a la infección en las adolescentes. La patogenia de la infección en jóvenes adolescentes se apoya en la asociación del comienzo temprano de la actividad sexual con una edad ginecológica precoz con aumento del riesgo de ITS.

CRIBADO

La detección selectiva y el tratamiento precoces son estrategias destacadas en el **control de las ITS**. Algunas de las más frecuentes en adolescentes, como VPH, VHS, clamidias y gonococia, suelen ser asintomáticas y, si no



Fig. 146.3 Ectopia cervical. (Del Seattle STD/HIV Prevention Training Center, University of Washington, Claire E. Stevens.)

se detectan, pueden ser transmitidas de forma involuntaria por la persona infectada. Las medidas de **detección selectiva** para las infecciones por clamidias han disminuido los casos de EIP hasta en un 40%. Aunque las organizaciones federales y médicas profesionales recomiendan el cribado de clamidias para las mujeres sexualmente activas de <25 años, según el National Center for Quality Assurance, en 2015, entre las mujeres de 16–20 años sexualmente activas, aproximadamente el 42% de las asciertas a una organización de mantenimiento de la salud (HMO, por sus siglas inglesas) comercial y el 52% de las inscritas a Medicaid se habían sometido a dicho cribado durante el año previo. La falta de comunicación sobre las ITS o sobre los servicios relacionados con ellas en las consultas preventivas anuales de los adolescentes con experiencia sexual hace que se pierdan oportunidades para el cribado o la educación. Todos los adolescentes con actividad sexual deberían recibir unos servicios integrales de salud reproductiva que incluyeran el cribado de ITS (tabla 146.2).

INFECCIONES Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS COMUNES

Los **síndromes de ITS** suelen caracterizarse por la localización de las manifestaciones (vaginitis) o el tipo de lesión (úlcera genital). Determinados conjuntos de síntomas señalan la posibilidad de una ITS en el diagnóstico diferencial.

Uretritis

La uretritis es un síndrome de ITS caracterizado por una inflamación de la uretra que suele deberse a una etiología infecciosa. Puede presentarse con secreción uretral, disuria, irritación o picor uretral. La urgencia miccional, la polaquiuria, el eritema del meato uretral y el dolor o escozor uretral son manifestaciones clínicas menos frecuentes. Alrededor del 30–50% de los pacientes son asintomáticos en el momento del diagnóstico, pero pueden presentar signos de secreción. En la exploración, el hallazgo clásico es la presencia de un exudado mucoide o purulento en el meato uretral (fig. 146.4). Si la exploración no muestra la presencia de secreción, es posible exprimir el exudado aplicando una presión suave sobre la uretra desde la base en sentido distal hacia el meato 3–4 veces. Los patógenos más frecuentes son *Chlamydia trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. *Mycoplasma genitalium* se ha asociado a casos de uretritis, aunque los datos relativos a la implicación de *Ureaplasma urealyticum* son con casos de uretritis no gonocócica (UNG), pero los datos que respaldan esta asociación no son homogéneos. *Trichomonas vaginalis* puede producir una uretritis no gonocócica (UNG), pero su prevalencia es variable. En algunos casos de uretritis, el VHS-1, el VHS-2 y el virus

Tabla 146.2 Recomendaciones para el cribado sistemático de laboratorio de las infecciones de transmisión sexual en adolescentes y adultos jóvenes sexualmente activos

CHLAMYDIA TRACHOMATIS Y NEISSERIA GONORRHOEAE

- Se recomienda el cribado sistemático para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en todas las mujeres sexualmente activas ≤25 años de forma anual
- Está indicado el cribado sistemático de los adolescentes y adultos jóvenes HRH en sitios de contacto con clamidia (uretra, recto) y de gonococia (uretra, recto, faringe) al menos con frecuencia anual, con independencia del uso de preservativo. Un cribado más frecuente (p. ej., a intervalos de 3–6 meses) está indicado para HRH que mantienen relaciones con parejas múltiples o desconocidas o que practican sexo bajo el efecto de drogas ilegales
- Se debe considerar el cribado para *C. trachomatis* en los adolescentes sexualmente activos y en los varones jóvenes con antecedentes de múltiples parejas en contextos con tasas elevadas de prevalencia, como prisiones o correccionales, programas de reinserción laboral, clínicas de ITS, consultas para estudiantes de secundaria o consultas para adolescentes

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

- El cribado del VIH debería comentarse y recomendarse a todos los adolescentes al menos 1 vez a la edad de 16–18 años y al principio de la edad adulta en entornos de atención sanitaria. El riesgo de infección por VIH debe valorarse anualmente para >13 años y ha de recomendarse su evaluación cuando se identifican factores de riesgo

- Debe procederse al cribado de rutina al menos anual de los adolescentes y adultos jóvenes HRH, con independencia de que utilicen o no preservativo en sus relaciones sexuales. Un cribado más frecuente (p. ej., a intervalos de 3–6 meses) está indicado para HRH que mantienen relaciones con parejas múltiples o desconocidas o que practican sexo bajo el efecto de drogas ilegales

SÍFILIS

- Se debe ofrecer el cribado de sífilis a todos los adolescentes sexualmente activos que refieran factores de riesgo, incluidos los HRH
- Debe procederse al cribado de rutina al menos anual de los adolescentes y adultos jóvenes HRH, con independencia de que utilicen o no preservativo en sus relaciones sexuales. Un cribado más frecuente (p. ej., a intervalos de 3–6 meses) está indicado para HRH que mantienen relaciones con parejas múltiples o desconocidas o que practican sexo bajo el efecto de drogas ilegales
- Los profesionales sanitarios deben consultar con su departamento sanitario respecto a la prevalencia local de sífilis y los factores de riesgo relacionados que se asocian con la adquisición de esta enfermedad

VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

- Se debe realizar el cribado de los adolescentes para el virus de la hepatitis C que refieran factores de riesgo, como consumo de drogas por vía intravenosa, HRH, recepción de hemoderivados o de donación de órganos antes de 1992, recepción de concentrados de factores de la coagulación antes de 1987 o hemodiálisis crónica
- Dada la alta prevalencia del VHC en jóvenes consumidores de drogas por inyección, ha de considerarse seriamente su cribado



Fig. 146.4 Secreción uretral gonocócica. (Del Seattle STD/HIV Prevention Training Center, University of Washington, Connie Celum y Walter Stamm.)

de Epstein-Barr (VEB) pueden actuar como patógenos. Existen pruebas diagnósticas sensibles para detectar *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en el estudio de la uretritis. Se sospechará de otros patógenos cuando la UNG no responda al tratamiento, aunque no se dispone de pruebas diagnósticas para su detección en varones. Las causas no infecciosas de uretritis consisten en traumatismos uretrales o cuerpos extraños. A diferencia de lo que ocurre en las mujeres, las infecciones del tracto urinario (ITU) son infrecuentes en los varones que carecen de antecedentes médicos genitourinarios. En el varón adolescente sexualmente activo típico, la disuria y el exudado uretral sugieren la presencia de una ITS hasta que se demuestre lo contrario.

Epididimitis

La inflamación del epidídimo en los varones adolescentes se suele asociar a una ITS, sobre todo *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*. El diagnóstico de epididimitis se sospecha ante una tumefacción escrotal unilateral con dolor, a menudo acompañada de hidrocele y tumefacción palpable del epidídimo, junto con antecedentes de secreción uretral. Los varones que practican el coito anal de forma activa también se encuentran expuestos a la infección por *Escherichia coli*. La **torsión testicular**, una urgencia quirúrgica que suele presentarse con dolor testicular intenso de inicio agudo, debe plantearse en el diagnóstico diferencial (v. cap. 560). La evaluación de la epididimitis debe incluir la obtención de muestras de inflamación uretral en la exploración física, la tinción de Gram de las secreciones uretrales, la determinación de esterasa leucocitaria en orina o el estudio microscópico de la orina. También está indicada la realización de la **prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN)** para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.

Vaginitis

La vaginitis es una infección superficial de la mucosa vaginal y suele causar secreción vaginal, asociada o no a afectación vulvar (v. cap. 564). La **vaginosis bacteriana**, la **candidiasis vulvovaginal** y la **tricomoniasis** son las infecciones más frecuentes asociadas con secreción vaginal. En la vaginosis bacteriana, la flora vaginal normal de especies de *Lactobacillus* productoras de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) se sustituye por un sobrecrecimiento de microorganismos anaerobios, así como *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma* y *Mycoplasma*. Aunque la vaginosis bacteriana no se clasifica como ITS, la actividad sexual se asocia con una mayor frecuencia de vaginosis. La candidiasis vulvovaginal, causada generalmente por *C. albicans*, puede provocar prurito vulvar, dolor, hinchazón, eritema y disuria. Los hallazgos en la exploración vaginal consisten en edema vulvar, fisuras, excoriaciones o una secreción vaginal espesa similar a la cuajada. La tricomoniasis se debe al protozozo *T. vaginalis*. Las mujeres infectadas pueden presentar síntomas caracterizados por un exudado vaginal difuso y fétido, de color amarillo-verdoso, con irritación vulvar, o pueden ser diagnosticadas por cribado



Fig. 146.5 Prueba de la torunda positiva para secreción mucopurulenta cervical. (Del Seattle STD/HIV Prevention Training Center, University of Washington, Claire E. Stevens y Ronald E. Roddy. <http://www2a.cdc.gov/stdtraining/ready-to-use/pid.htm>.)



Fig. 146.6 Inflamación del cuello uterino por una cervicitis gonocócica. (De los Centers for Disease Control and Prevention: STD clinical slides. <http://www.cdc.gov/std/training/clinicalsldes/slides-dl.htm>.)

en casos asintomáticos. La cervicitis puede causar a veces una secreción vaginal. Se recomienda la confirmación de laboratorio, porque las manifestaciones clínicas pueden variar y las pacientes pueden estar infectadas con ≥ 1 patógeno.

Cervicitis

El proceso inflamatorio de la cervicitis afecta a las estructuras más profundas de la mucosa del cuello uterino. Puede cursar con secreción vaginal, aunque con frecuencia es asintomática. También es frecuente la presentación en forma de hemorragias irregulares o poscoitales. Existen dos signos diagnósticos principales característicos de la cervicitis: 1) un exudado endocervical purulento o mucopurulento visible en el canal endocervical o en una muestra obtenida de esa zona mediante una torunda (signo de la torunda, **fig. 146.5**), que da lugar a la llamada **cervicitis mucopurulenta** o simplemente cervicitis; y 2) una hemorragia endocervical mantenida que se induce con facilidad al pasar suavemente una torunda de algodón a través del orificio cervical, lo que indica una friabilidad marcada. Hay que distinguir las anomalías cervicales asociadas a la cervicitis de la ectopia cervical en adolescentes jóvenes para evitar el sobrediagnóstico de inflamación (**fig. 146.6**; v. **fig. 146.3**). Los patógenos que con más frecuencia originan cervicitis son *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, aunque en la mayoría de los casos no se identifica ningún patógeno. El VHS es un patógeno menos habitual y causa lesiones ulcerosas y necróticas del cuello uterino.

Enfermedad inflamatoria pélvica

El diagnóstico de EIP engloba un espectro de trastornos inflamatorios del aparato genital superior femenino, como **endometritis**, **salpingitis**, **abs-**

cesos tuboováricos y peritonitis pélvica, que suelen aparecer combinados en lugar de como entidades separadas. Los patógenos predominantes en las adolescentes jóvenes son *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (v. caps. 219 y 253), aunque la EIP debe considerarse una enfermedad con una etiología múltiple, incluidos patógenos como anaerobios, *G. vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, bacilos entéricos gramnegativos y *Streptococcus agalactiae*. Además, la EIP se puede asociar a citomegalovirus, *Mycoplasma hominis*, *U. urealyticum* y *M. genitalium*. La EIP (absceso tuboovárico) rara vez se ha notificado en vírgenes, suele ser causada por *E. coli* y, en algunas pacientes, se asocia a obesidad y acumulación de orina en la vagina.

La EIP es difícil de diagnosticar debido a la amplia variabilidad de síntomas y signos. Muchas mujeres con EIP tienen síntomas sutiles o leves que hacen que muchos casos no se detecten. Los profesionales sanitarios deberían considerar la posibilidad de una EIP en mujeres jóvenes sexualmente activas que presenten secreción vaginal o dolor abdominal.

El diagnóstico clínico de EIP se basa en la presencia de al menos uno de los criterios mínimos (dolor a la movilización del cuello uterino, dolor uterino o dolor anexial) para aumentar la sensibilidad diagnóstica y reducir la probabilidad de pasar por alto o diferir el diagnóstico. El profesional sanitario también tendrá en cuenta que la población adolescente es en la que con mayor frecuencia se diagnostica EIP, por lo que se insta a pautar un tratamiento empírico ante un diagnóstico de sospecha. Además, la mayoría de las mujeres con EIP tienen una secreción cervical mucopurulenta o presencia de leucocitos en el estudio microscópico de una preparación salina del líquido vaginal. Si el exudado cervical tiene un aspecto normal y no se observan leucocitos en la preparación en fresco del líquido vaginal, el diagnóstico de EIP es improbable y deberían analizarse causas alternativas del dolor. La endometritis detectada en la biopsia o la ecografía transvaginal, el engrosamiento de las trompas llenas de líquido en la resonancia magnética (RM), la hiperemia de las trompas en la eco-Doppler y la evidencia de EIP en la laparoscopia son criterios específicos de EIP, aunque no siempre son prácticos.

Síndromes de úlceras genitales

Las infecciones asociadas con estos síndromes se caracterizan por la existencia de una **lesión ulcerosa** en una zona de mucosa expuesta al contacto sexual. Estas lesiones son más frecuentes en el pene y la vulva, aunque también pueden afectar a las mucosas oral o rectal, según sean las prácticas sexuales del paciente. Los microorganismos más habituales en los síndromes de úlceras genitales son VHS y *Treponema pallidum* (sífilis).

El **herpes genital** es la ITS ulcerativa más frecuente en los adolescentes. Se trata de una infección viral de por vida. Se han identificado dos tipos de VHS transmitidos por vía sexual, VHS-1 y VHS-2. La mayoría de los casos de herpes genital recidivante se deben al VHS-2, aunque cada vez existe una mayor proporción de herpes anogenital por VHS-1 en mujeres jóvenes y

en HRH. La mayor parte de las personas infectadas por VHS-2 no conocen su diagnóstico porque tienen unas infecciones leves o asintomáticas, pero continúan excretando el virus de forma intermitente en el tracto genital. Por tanto, la mayoría de las infecciones por herpes genital son transmitidas por personas asintomáticas que ignoran su infección.

Aunque la lesión herpética inicial es una vesícula, cuando el paciente acude a consulta la vesícula se suele haber roto de forma espontánea y deja una úlcera superficial y dolorosa (fig. 146.7 A); las recidivas son por lo general menos intensas y dolorosas (fig. 146.7B). Hasta el 50% de los episodios de primo-infección genital por herpes se deben al VHS-1, pero las recidivas y la excreción subclínica son mucho más frecuentes por la infección genital debida al VHS-2.

La sífilis es una causa de estas úlceras menos frecuente en adolescentes que en adultos. El **linfogranuloma venéreo** por las serovariiedades L1-L3 de *C. trachomatis* es una infección rara, aunque en HRH se observan brotes. En estos casos, la principal manifestación suele ser proctitis o proctocolitis. El VIH está presente con frecuencia en los varones afectados. Otras infecciones poco habituales en EE.UU. y otros países industrializados que producen úlceras genitales, anales o perianales son el chancreoide y la donovanosis.

En la **tabla 146.3** se presentan las características clínicas que permiten distinguir las lesiones de las infecciones más frecuentes asociadas con úlceras genitales, además de los datos de laboratorio necesarios para diagnosticar adecuadamente el patógeno responsable. El diagnóstico diferencial comprende la enfermedad de Behcet (v. cap. 186), la enfermedad de Crohn (v. cap. 362), las úlceras aftosas y las **úlceras genitales agudas** debidas al citomegalovirus (v. cap. 282) o al virus de Epstein-Barr (v. cap. 281). Las úlceras genitales agudas suelen aparecer tras una gripe o una enfermedad seudomononucleósica en una mujer inmunocompetente y no se relacionan con la actividad sexual. Las lesiones tienen 0,5-2,5 cm de tamaño, son bilaterales, simétricas, múltiples, dolorosas y necróticas, y se asocian a linfadenopatía inguinal. Esta primo-infección también se asocia con fiebre y malestar. El diagnóstico puede requerir determinar los títulos de virus de Epstein-Barr o la realización de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El tratamiento es de soporte e incluye analgesia.

Lesiones genitales y ectoparásitos

En este grupo de síndromes se incluyen lesiones que se presentan como crecimientos exofíticos sobre la superficie epitelial y otras lesiones epidérmicas localizadas. El VPH puede causar verrugas genitales y anomalías cervicales genitales que desembocuen en un cáncer (v. cap. 293). Los tipos **genitales del VPH** se clasifican según su asociación con el cáncer del cuello uterino. Las infecciones con los tipos de riesgo bajo, como los **VPH tipos 6 y 11**, pueden causar cambios benignos o de bajo grado en las células del cuello uterino, verrugas genitales y papilomatosis respiratoria recidivante. Los tipos



Fig. 146.7 A, Infección inicial por herpes con numerosas erosiones de contornos policíclicos rodeadas por un halo eritematoso y asociadas a dolor intenso. B, Erosiones rodeadas por un halo eritematoso. Los signos y síntomas clínicos de las recidivas suelen ser menos intensos que los de la infección inicial. (De Martín JM, Villalón G, Jordá E. Update on treatment of genital herpes. Actas Dermosifiliogr 100:22-32, 2009. Figs 1 y 2.)

Tabla 146.3 Signos, síntomas y diagnósticos de sospecha y definitivos de las úlceras genitales

SIGNOS/SÍNTOMAS	VIRUS DEL HERPES SIMPLE	SÍFILIS (PRIMARIA)	CHANCROIDE
Úlceras	Las vesículas se rompen y dan lugar a úlceras	Úlcera de límites bien definidos e indurados y base limpia (chancro)	Bordes no indurados y mal delimitados y base purulenta
Dolor	Doloroso	Indoloro*	Doloroso
Número de lesiones	Suelen ser múltiples	Suele ser solitaria	Múltiples
Linfadenopatías inguinales	Las primoinfecciones pueden cursar con síntomas constitucionales y adenopatías	Suelen ser leves y poco dolorosas	Adenopatías unilaterales o bilaterales dolorosas en >50% Formación de bubones inguinales, que se pueden romper
Sospecha clínica	Lesiones típicas; análisis serológicos positivos específicos para VHS-2	Sífilis precoz: chancro típico más una prueba no treponémica reactiva (RPR, VDRL) sin antecedentes de sífilis o incremento de 4 veces de los resultados de las pruebas no treponémicas cuantitativas en pacientes con antecedentes de sífilis; EIA treponémico positivo con prueba no treponémica reactiva (RPR, VDRL) y ausencia de antecedentes de tratamiento para sífilis	Exclusión de otras causas de úlceras en presencia de a) úlceras típicas y adenopatías; b) tinción de Gram típica y antecedentes de contacto con personas de alto riesgo (prostitutas) o residencia en áreas endémicas
Diagnóstico definitivo	Detección del VHS en cultivo o con PCR en el raspado de la úlcera o la aspiración del contenido de las vesículas	Identificación de <i>Treponema pallidum</i> , en el aspirado de un chancre o ganglio, con microscopía de campo oscuro	Detección de <i>Haemophilus ducreyi</i> en cultivo

*Las úlceras sifilíticas primarias pueden cursar con dolor si se coinfectan por bacterias o por alguno de los microorganismos responsables de úlceras genitales.

EIA, enzimoinmunoanálisis; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, Venereal Disease Research Laboratories; VHS, virus del herpes simple

Datos de los Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR 64(RR-3), 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>.

de **VPH de riesgo** alto pueden causar cánceres cervicales, anales, vulvares, vaginales y de la cabeza y el cuello. Los tipos de **VPH de riesgo alto 16 y 18** se detectan en alrededor del 70% de los cánceres cervicales, y la infección persistente aumenta el riesgo de cáncer cervical. El **molluscum contagiosum** y el **condiloma plano** asociados con la sífilis secundaria completan la clasificación de los síndromes de lesión genital. Como resultado del contacto físico íntimo durante las relaciones sexuales, se pueden producir infestaciones por ectoparásitos frecuentes de la zona pública como **pediculosis púbica** o lesiones papulosas de la sarna (v. cap. 688).

Enfermedad por VIH y hepatitis B

El VIH y el virus de la hepatitis B (VHB) cursan como infecciones asintomáticas e inesperadas en la mayoría de los adolescentes infectados. La elevada cobertura de vacunación entre niños y adolescentes ha reducido de forma sustancial la incidencia de la infección aguda por VHB entre los adolescentes nacidos en EE.UU. El diagnóstico se suele sospechar a partir de los factores de riesgo identificados en la anamnesis o en el cribado rutinario durante la asistencia prenatal, lo que lleva a solicitar las pruebas de laboratorio adecuadas, más que a partir de las manifestaciones clínicas en este grupo de edad (v. caps. 302 y 385).

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los adolescentes infectados con patógenos virales y bacterianos de ITS no suelen referir síntomas sugestivos de la infección. Gracias al uso de PAAN altamente sensibles y no invasivas para detectar la infección por clamidias y gonococia, los profesionales están comprobando que la mayoría de las infecciones genitales en las mujeres y en muchos varones son asintomáticas. Es fundamental realizar una anamnesis sexual minuciosa para identificar a los adolescentes en quienes se debería realizar un cribado de ITS y para identificar a los que requieran una evaluación diagnóstica con pruebas de laboratorio en busca de un síndrome de ITS.

Cuando se realiza la anamnesis sobre la salud sexual, la charla debería ser adecuada para el nivel de desarrollo del paciente. Además de las preguntas sobre la secreción vaginal o uretral, las lesiones genitales y el dolor abdominal bajo en las mujeres, hay que preguntar por los tratamientos previos de cualquier síntoma de ITS, incluido el autotratamiento con fármacos sin receta. La **dispareunia** es un síntoma constante en las adolescentes con EIP. Los profesionales también deben preguntar por las relaciones sexuales orales u anales para determinar los sitios de recogida de muestras.

La **uretritis** debería documentarse de forma objetiva por la evidencia de inflamación o de una etiología infecciosa. Los síntomas del paciente sin evidencias clínicas o de laboratorio objetivas no cumplen los criterios diagnósticos. La inflamación puede documentarse mediante a) la observación de secreción uretral mucopurulenta, b) ≥ 2 leucocitos por campo de gran aumento en el estudio microscópico de una tinción de Gram de las secreciones uretrales, c) ≥ 10 leucocitos por campo de gran aumento en el estudio microscópico de una muestra de orina de la primera micción o d) prueba de esterase leucocitaria en una muestra de orina de la primera micción positiva. Los estudios de laboratorio son fundamentales para identificar los patógenos implicados y así determinar el tratamiento y la necesidad de informar a la pareja sexual y controlar la enfermedad. Se recomienda realizar la PAAN para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae* en una muestra de orina. La presencia de diplococos intracelulares gramnegativos en una muestra uretral masculina confirma el diagnóstico de uretritis gonocócica.

Un componente esencial de la evaluación diagnóstica de la secreción vaginal, cervical o uretral es la PAAN para clamidias y gonococia. Estas son las pruebas más sensibles para clamidias y gonococia de las que se dispone y se pueden usar en muestras de orina, uretra, vagina y cuello uterino. Muchas de las PAAN para clamidias están aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para estudiar muestras vaginales obtenidas por la propia paciente en el centro sanitario y muestras de citología en medio líquido. Se considera que las mejores muestras para estudio son las obtenidas mediante una torunda vaginal en las mujeres y la orina de la primera micción en los varones. La orina en las mujeres sigue siendo una muestra aceptable para las PAAN de clamidias y gonococia, pero tiene un rendimiento ligeramente menor que las muestras cervicales o vaginales obtenidas con torunda. La orina es la muestra de elección para detectar infecciones uretrales en varones. Las PAAN para gonococia y clamidias tienen un buen rendimiento con las muestras rectales y orofaríngeas, y se pueden remitir a los laboratorios clínicos que hayan completado los estudios de verificación adecuados para obtener la aprobación CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments), lo que incluye a la mayoría de los laboratorios clínicos.

En la evaluación de las adolescentes con vaginitis se deben realizar diversos análisis de laboratorio. Tradicionalmente, la causa de los síntomas vaginales se determinaba por el pH y el estudio microscópico de la secreción. Sin embargo, en la actualidad se dispone de pruebas que no precisan la aprobación CLIA, que se pueden aplicar en la consulta para

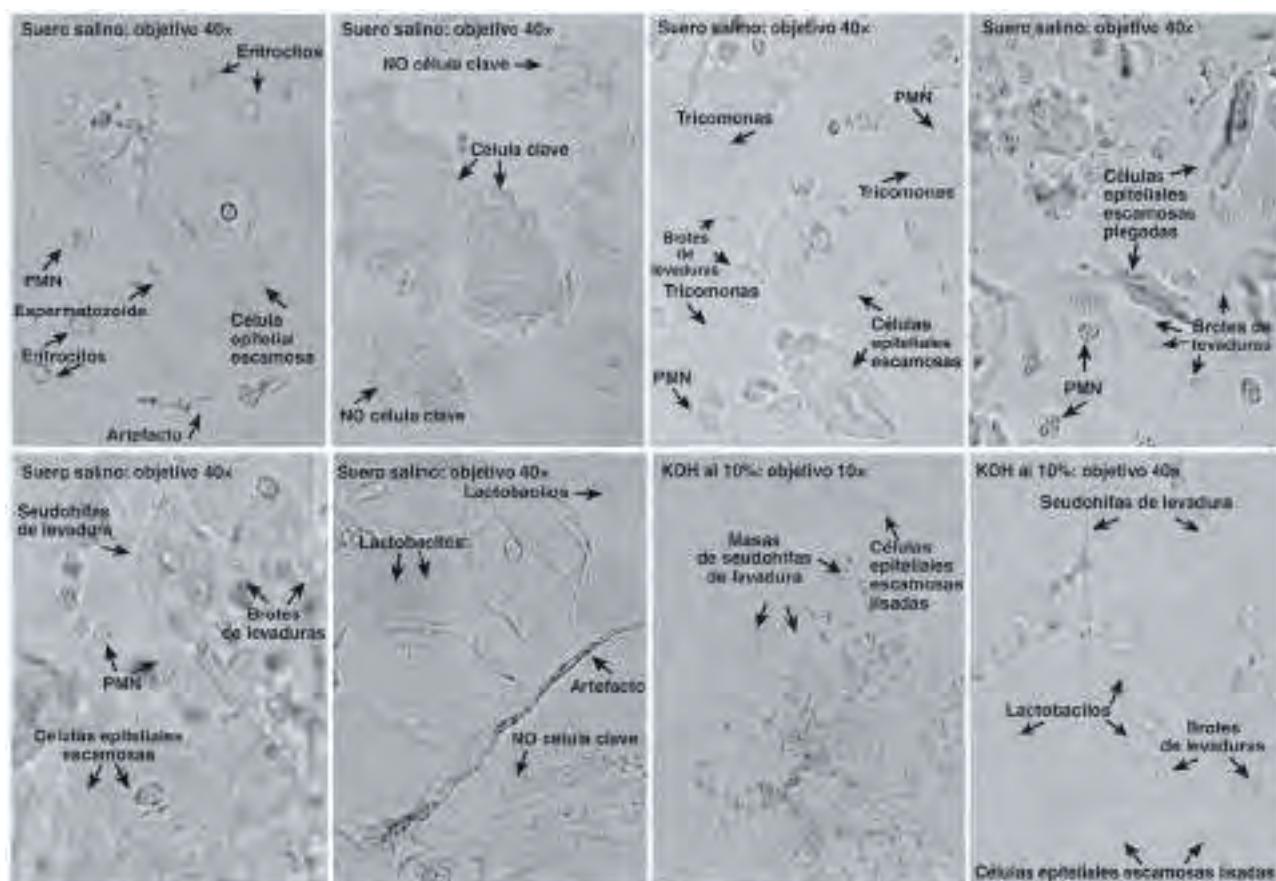


Fig. 146.8 Hallazgos microscópicos normales y anormales frecuentes durante la exploración del flujo vaginal. KOH, solución de hidróxido potásico; PMN, leucocitos polimorfonucleares. (De Adolescent medicine: state of the art reviews, vol 14, no 2, Philadelphia, 2003, Hanley & Belfus, pp 350-351.)

estudiar las vaginitis. El pH se puede medir con una tira y su elevación (es decir, $>4,5$) es frecuente en la vaginosis bacteriana o la tricomoniasis. Dado que la prueba de pH no es altamente específica, la secreción debe someterse a un ulterior análisis. En el estudio microscópico se puede preparar una extensión en un porta con una dilución de la secreción en 1-2 gotas de suero salino fisiológico al 0,9% y otra con una dilución en hidróxido potásico (KOH) al 10%. El estudio de la muestra en suero salino al microscopio puede mostrar *T. vaginalis* móviles o muertos, o *células clave* (células epiteliales con los bordes ocultos por pequeñas bacterias), que son típicas de la **vaginosis bacteriana**. La presencia de leucocitos sin evidencia de tricomonas o de levaduras suele sugerir una cervicitis. La levadura o las seudohifas del género **Candida** se identifican con más facilidad en la muestra con KOH (fig. 146.8). La sensibilidad de la microscopía es de alrededor del 50% y requiere la evaluación inmediata del portaobjetos para lograr unos resultados óptimos. Por tanto, la ausencia de hallazgos no descarta la posibilidad de una infección. Entre las pruebas con mayor sensibilidad que se pueden utilizar en la consulta se encuentran la prueba rápida para tricomonas OSOM (Sekisui), que funciona con tecnología inmunocromatográfica de tira reactiva con flujo capilar, con una sensibilidad notificada del 83%. La prueba OSOM BVBLUE (Sekisui), que detecta en el líquido vaginal un aumento de la actividad de la sialidasa, una enzima producida por bacterias patógenas asociadas a la vaginosis bacteriana, como *Gardnerella*, *Bacteroides*, *Prevotella* y *Mobiluncus*, tiene una sensibilidad del 90%. Ninguna de estas dos pruebas requiere la aprobación CLIA y los resultados se obtienen en 10 min.

También existen pruebas para el diagnóstico de la vaginitis que deben realizarse en el laboratorio. La prueba Affirm VPIII, de complejidad moderada, utiliza una sonda de ácidos nucleicos, evalúa la presencia de *T. vaginalis*, *G. vaginalis* y *C. albicans*, tiene una sensibilidad del 63% y una especificidad $>99,9\%$, y sus resultados están disponibles en 45 min. Algunas PAAN para gonorroea y clamidias también ofrecen la posibilidad de diagnosticar *T. vaginalis* en la misma muestra obtenida para detectar *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*; se consideran la prueba de referencia para el diagnóstico de la infección por tricomonas.

Los signos objetivos de inflamación vulvar en ausencia de patógenos vaginales, junto con una mínima cantidad de secreción, sugieren la posibilidad

Tabla 146.4 Secreción vaginal patológica	
SECRECIÓN INFECCIOSA	OTRAS CAUSAS DE SECRECIÓN
CAUSAS FRECUENTES	CAUSAS FRECUENTES
<i>Microorganismos</i> <i>Candida albicans</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Enfermedades</i> Vaginosis bacteriana Enfermedad inflamatoria pélvica aguda Infección pélvica postoperatoria Sepsis después de aborto Sepsis puerperal	Tampón o preservativo retenido Irritación química Respuestas alérgicas Erosión cervical Pólipo endocervical Dispositivo intrauterino Cambios atróficos
CAUSAS MENOS FRECUENTES	CAUSAS MENOS FRECUENTES
<i>Ureaplasma urealyticum</i> Sífilis <i>Escherichia coli</i>	Traumatismo físico Tejido de granulación en la cúpula vaginal Fístula vesicovaginal Fístula rectovaginal Neoplasia Cervicitis

De Mitchell H: Vaginal discharge—causes, diagnosis, and treatment, BMJ 328:1306-1308, 2004.

de una irritación mecánica, química, alérgica o de otro tipo no infeccioso de la vulva (tabla 146.4).

El **diagnóstico definitivo de EIP** es difícil basándose solo en los hallazgos clínicos. El diagnóstico clínico es impreciso y ningún hallazgo de la anamnesis, la exploración o las pruebas de laboratorio por separado es lo bastante

Tabla 146.5 Evaluación de la enfermedad inflamatoria pélvica

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LOS CDC, 2015

Criterios mínimos

- Dolor a la movilización del cuello uterino
 -
- Dolor uterino
 -
- Dolor anexial

Criterios adicionales para aumentar la especificidad de los criterios mínimos

- Temperatura oral $>38,3^{\circ}\text{C}$
- Secreción cervical o vaginal mucopurulenta anormal*
- Presencia de abundantes leucocitos en la microscopia en suero salino de las secreciones vaginales*
- Aumento de la VSG o de la proteína C reactiva
- Documentación de las pruebas de laboratorio de infección cervical por *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*

Criterios más específicos para aumentar la especificidad de los criterios mínimos

- Presencia en la ecografía transvaginal o la RM de trompas engrosadas llenas de líquido con o sin líquido libre en la pelvis, o complejo tuboovárico, o eco-Doppler sugestiva de infección pélvica (p. ej., hiperemia tubárica)
- Biopsia endometrial con evidencia histopatológica de endometritis
- Anomalías laparoscópicas compatibles con EIP

Diagnóstico diferencial (lista parcial)

- Gastrointestinal: apendicitis, estreñimiento, diverticulitis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable
- Ginecológico: quiste ovárico (intacto, roto o torsionado), endometriosis, dismenorrea, embarazo ectópico, dolor intermenstrual, rotura de folículo, aborto séptico o amenaza de aborto, absceso tuboovárico
- Tracto urinario: cistitis, pielonefritis, uretritis, nefrolitiasis

*Si la secreción cervical tiene un aspecto normal y no se observan leucocitos en la preparación en fresco del exudado vaginal, el diagnóstico de EIP es improbable y deben investigarse causas alternativas del dolor.

VSG, velocidad de sedimentación globular.

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention (CDC): <https://www.cdc.gov/std/tg2015/screening-recommendations.htm>.

sensible y específico para el diagnóstico de EIP aguda. Los criterios clínicos tienen un valor predictivo positivo de tan solo el 65-90% en comparación con la laparoscopia. Aunque los profesionales sanitarios deberían tener un umbral bajo de sospecha para el diagnóstico de EIP, se pueden tener en cuenta otros criterios adicionales para aumentar la especificidad del diagnóstico, como la ecografía transvaginal (tabla 146.5).

El aislamiento en cultivo celular y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) son las pruebas de elección para detectar el VHS. La sensibilidad del cultivo del virus es baja, y la excreción intermitente produce falsos negativos. Las PAAN, como la PCR para detectar el ADN del VHS, son más sensibles y cada vez son más fáciles de obtener para diagnosticar el VHS genital. La prueba de Tzanck carece de sensibilidad y especificidad, y no debe considerarse fiable.

Los análisis serológicos para el VHS específicos de cada tipo se basan en unas glucoproteínas específicas del VHS: G2 para el VHS-2 y G1 para el VHS-1. Se dispone de ambas pruebas tanto para remitirlas a un laboratorio como para realizarlas al lado del paciente. Debido a que casi todas las infecciones por VHS-2 se adquieren por vía sexual, la presencia de anticuerpos contra el VHS-2 específicos de tipo implica una infección anogenital. La presencia de anticuerpos contra el VHS-1 de forma aislada es más difícil de interpretar debido a la frecuencia de la infección oral por VHS adquirida durante la infancia. Los análisis serológicos del VHS específicos de tipo podrían ser útiles en las siguientes situaciones: 1) síntomas genitales recidivantes o atípicos con cultivos de VHS negativos, 2) diagnóstico clínico de herpes genital sin confirmación de laboratorio y 3) paciente cuya pareja sufre herpes genital, sobre todo si se está planteando la administración de un tratamiento antiviral supresor para evitar el contagio.

Para el diagnóstico de la sífilis se recomiendan las pruebas no treponémicas, como la reagina plasmática rápida (RPR) o la Venereal Disease Research Laboratories (VDRL), y las treponémicas, como las pruebas de absorción

del anticuerpo treponémico fluorescente, la prueba de aglutinación pasiva de partículas de *T. pallidum* (TPPA) o distintos enzimoinmunoanálisis y pruebas de quimioluminiscencia (EIA/CIA). No obstante, muchos laboratorios clínicos han adoptado una secuencia inversa de cribado: primero se realiza una prueba treponémica EIA/CIA y después el análisis del suero reactivo mediante una prueba no treponémica (p. ej., RPR). Una prueba treponémica EIA o CIA positiva puede identificar los casos de *sífilis tratados previamente, los no tratados o los tratados de forma incompleta*. Pueden producirse falsos positivos, sobre todo en poblaciones con baja prevalencia de sífilis. En los pacientes con una prueba de cribado treponémico positiva debería realizarse una prueba estándar no treponémica con titulación (RPR o VDRL), para guiar las decisiones terapéuticas. Si los resultados de una prueba EIA/CIA y de la prueba RPR/VDRL se contradicen, el laboratorio tendrá que realizar una prueba treponémica diferente para confirmar los resultados de la primera prueba. Se considera que los pacientes que tengan unos resultados de EIA/CIA y RPR/VDRL contradictorios cuyo suero sea reactivo a la prueba TPPA han padecido sífilis en el pasado o la padecen en el momento actual; si el suero no reacciona al TPPA, es poco probable la presencia de sífilis (fig. 146.9).

Las pruebas rápidas de VIH, con disponibilidad de los resultados en 10-20 minutos, pueden ser útiles cuando es poco probable que los adolescentes vuelvan a recoger los resultados. Se dispone de pruebas para realizar al lado del paciente y que cumplen la CLIA que pueden realizarse con una muestra de sangre obtenida por punción de un dedo o con saliva. Los estudios clínicos han demostrado que el rendimiento de la prueba rápida para el VIH es comparable al de los EIA. Debido a que los resultados de algunas pruebas reactivas pueden ser falsos positivos, todos deben confirmarse.

TRATAMIENTO

Véase la parte XVI para consultar los capítulos sobre el tratamiento de los microorganismos específicos y las tablas de la 146.6 a la 146.8. Las pautas terapéuticas que emplean productos sin receta para la vaginitis candidásica y la pediculosis reducen las barreras económicas y de acceso para lograr un tratamiento rápido en los adolescentes, aunque los riesgos potenciales de que el autotratamiento sea inadecuado y de que surjan complicaciones por no tratar infecciones más graves han de considerarse antes de utilizar esta estrategia. Otras responsabilidades del médico consisten en minimizar la falta de cumplimiento terapéutico, informar y tratar a las parejas sexuales, ocuparse de los aspectos preventivos y de anticoncepción, ofrecer las vacunas disponibles para prevenir las ITS y hacer todo lo posible para preservar la fertilidad.

Se recomienda repetir las pruebas 3 meses después del tratamiento tanto en los varones como en las mujeres infectados por clamidias y gonococia, independientemente de si piensan que sus parejas sexuales han sido o no tratadas y de cuándo vuelvan a solicitar asistencia médica en los 12 meses siguientes al tratamiento inicial. Cuando se diagnostica una infección, se recomienda evaluar a la pareja, realizarle pruebas y aplicar tratamiento para los contactos sexuales mantenidos en los 60 días posteriores a los síntomas o al diagnóstico, o a la última pareja si el contacto se produjo hace más de 60 días, incluso aunque dicha pareja esté asintomática. Se aconseja la abstinenza durante al menos 7 días después del tratamiento del paciente y de la pareja. Debería realizarse una prueba de embarazo en todas las mujeres con sospecha de EIP, porque el resultado de esta prueba afectará al tratamiento. Se recomienda también repetir las pruebas 3 meses después del tratamiento en caso de infección por *Trichomonas*.

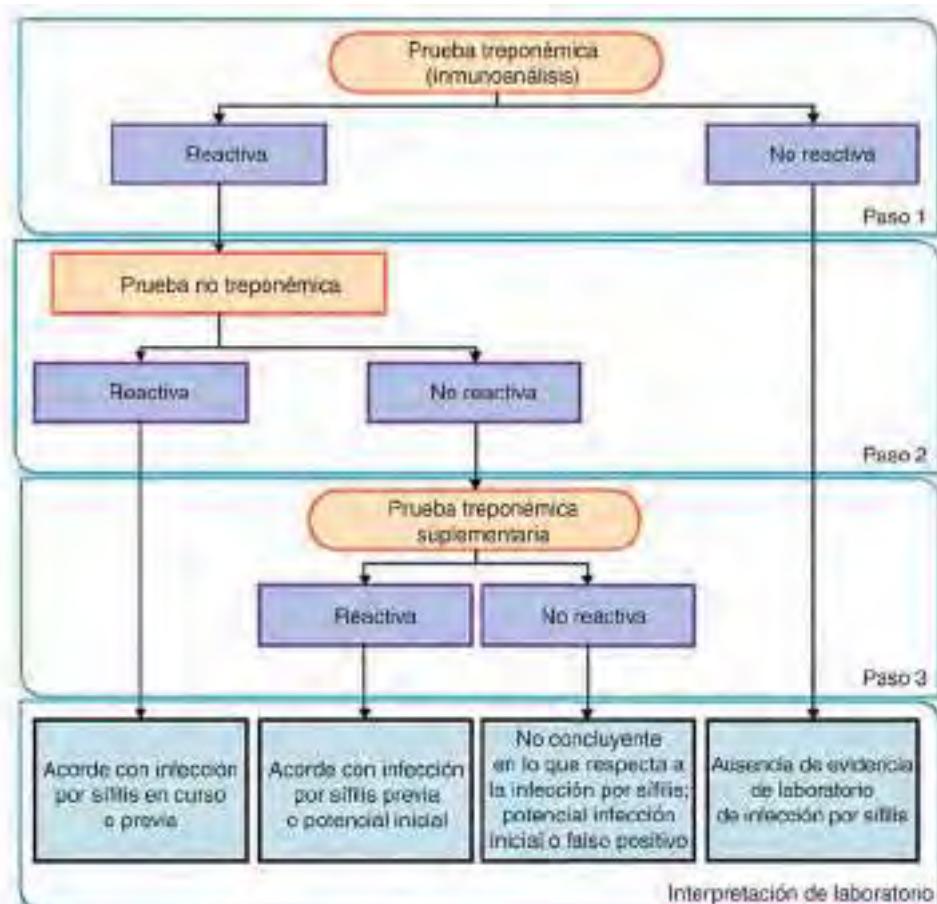
El diagnóstico y el tratamiento se desarrollan a menudo en el contexto de una relación **confidencial** entre el médico y el paciente. Por tanto, la necesidad de notificar ciertas ITS a las autoridades sanitarias debería aclararse al principio. Los departamentos sanitarios están exentos de cumplir la Ley de portabilidad y responsabilidad del seguro médico (HIPAA) y no violarán la confidencialidad. El papel del departamento sanitario es asegurar que se han llevado a cabo el tratamiento y la búsqueda de casos y que se ha notificado a las parejas sexuales su exposición a una ITS. El **tratamiento acelerado de la pareja (TAP)**, es decir, la práctica clínica de tratar a las parejas sexuales de pacientes con clamidiasis o gonococia proporcionando a los pacientes recetas o medicación para que su pareja comience el tratamiento sin que el profesional sanitario la examine previamente, es una estrategia para reducir aún más el contagio de la infección. En ensayos clínicos aleatorizados, el TAP ha reducido las tasas de infecciones persistentes o recidivantes por gonococia y clamidias. Las reacciones adversas graves son infrecuentes con las pautas terapéuticas para ambas infecciones, como doxiciclina, azitromicina y cefixima. Los efectos secundarios digestivos transitorios son más frecuentes, pero pocas veces causan una morbilidad grave. La mayoría de los estados autorizan expresamente el TAP o pueden permitir su práctica. Se dispone de recursos para obtener información sobre el TAP y las leyes estatales en la página web de los Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/std/upt/>).

PREVENCIÓN

Los profesionales sanitarios deberían integrar la **educación sobre la sexualidad** en la práctica clínica pediátrica desde la primera infancia hasta la adolescencia. Deberían asesorar a los adolescentes sobre las conductas sexuales asociadas con el riesgo de adquisición de ITS y educarlos utilizando estrategias preventivas basadas en la evidencia, que incluyan charlas sobre la abstinencia y otros métodos de reducción del riesgo, como el uso constante y correcto del preservativo. La Preventive Services Task Force estadounidense recomienda un **asesoramiento conductual** intensivo para prevenir las ITS

en todos los adolescentes sexualmente activos. La vacuna frente al VPH (Gardasil 9) se recomienda de forma sistemática para niños y niñas de 11 y 12 años como vacunación de rutina. La vacunación de actualización se recomienda para las mujeres de 13-26 años y para varones de 13-21 años que no han recibido o completado la serie vacunal; también se pueden vacunar los varones de 22-26 años.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



*La prueba treponémica suplementaria debe utilizar una plataforma y/o antígeno único, diferente de la primera prueba treponémica.

Fig. 146.9 Algoritmo recomendado por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) para el cribado de la sífilis por secuencia inversa: cribado con pruebas treponémicas seguido de confirmación con pruebas no treponémicas. (De Association of Public Health Laboratories: Suggested reporting language for syphilis serology testing, 2015.)

Tabla 146.6 Directrices terapéuticas para las ITS bacterianas no complicadas en adolescentes y adultos

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Azitromicina 1 g v.o. en dosis única o Doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días	En el embarazo: Azitromicina 1 g v.o. en dosis única Pautas alternativas: Eritromicina base 500 mg v.o. 4 veces al día durante 7 días o Eritromicina etilsuccinato 800 mg v.o. 4 veces al día durante 7 días o Levofloxacino 500 mg v.o. 1 vez al día durante 7 días o Ofloxacino 300 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días

Tabla 146.6 Directrices terapéuticas para las ITS bacterianas no complicadas en adolescentes y adultos (cont.)

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (cuello uterino, uretra y recto)	Ceftriaxona 250 mg i.m. en dosis única o Azitromicina 1 g v.o. en dosis única	Entre las pautas de cefalosporina inyectable en una dosis (diferentes de la de 250 mg i.m.), seguras y eficaces contra las infecciones gonocócicas urogenitales y anorrectales se cuentan las de ceftizoxina 500 mg i.m., cefoxitina 2 g i.m. con probenecid 1 g v.o., y cefotaxima 500 mg i.m. o Azitromicina 1 g v.o. en dosis única <i>Una posible alternativa si no es posible la vía i.m. es:</i> Cefixima 400 mg v.o. en dosis única o Azitromicina 1 g v.o. en dosis única <i>Si el paciente es alérgico a la azitromicina:</i> La doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días puede sustituir a la azitromicina como segundo antimicrobiano Alergia grave a las cefalosporinas: Gemifloxacino 320 mg v.o. más azitromicina 2 g v.o. en dosis única o Gentamicina 240 mg v.o. más azitromicina 2 g v.o. en dosis única
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (faringe)	Ceftriaxona 250 mg i.m. en dosis única o Azitromicina 1 g v.o. en dosis única	No están recomendados tratamientos alternativos Posiblemente puede aplicarse la pauta de gemifloxacino más azitromicina según se ha indicado para infecciones de cuello uterino, uretra o recto Los pacientes tratados con una pauta alternativa deben regresar a los 14 días para comprobar la curación mediante cultivo o PAAN.
<i>Treponema pallidum</i> (sífilis primaria y secundaria o sífilis precoz latente, es decir, infección <12 meses)	Penicilina G benzatina 2,4 millones de unidades i.m. en dosis única	Alergia a la penicilina: doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 14 días o tetraciclina 500 mg v.o. 4 veces al día durante 14 días. Datos limitados respaldan el uso de ceftriaxona 1-2 g/día i.m. o i.v. durante 10-14 días La azitromicina 2 g v.o. en dosis única ha resultado eficaz, aunque también se han documentado fracasos del tratamiento
<i>Treponema pallidum</i> (sífilis latente tardía o sífilis de duración desconocida)	Penicilina G benzatina 7,2 millones de unidades, en 3 dosis de 2,4 millones de unidades i.m., a intervalos de 1 semana	Alergia a la penicilina: doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 28 días, o tetraciclina 500 mg v.o. 4 veces al día durante 28 días, junto con un seguimiento serológico y clínico estrecho
<i>Haemophilus ducreyi</i> (chancroide: úlceras genitales, linfadenopatía)	Azitromicina 1 g v.o. en dosis única o Ceftriaxona 250 mg i.m. en dosis única o Ciprofloxacino 500 mg v.o. 2 veces al día durante 3 días o Eritromicina base 500 mg v.o. 3 veces al día durante 7 días	
<i>Chlamydia trachomatis</i> serovariiedades L1, L2 o L3 (linfogranuloma venéreo)	Doxiciclina 100 mg v.o. 2 veces al día durante 21 días	Alternativa: eritromicina base 500 mg v.o. 4 veces al día durante 21 días o Azitromicina 1 g v.o. 1 vez a la semana durante 3 semanas

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; PAAN, prueba de amplificación de ácidos nucleicos.

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR 64(RR-3), 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>.**Tabla 146.7** Directrices terapéuticas para diversas ITS no complicadas en adolescentes y adultos

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Metronidazol 2 g v.o. en dosis única o Tinidazol 2 g v.o. en dosis única	Metronidazol 500 mg v.o. 2 veces al día durante 7 días
<i>Phthirus pubis</i> (ladrilla)	Lavado con crema de permeterina al 1% aplicada en las zonas afectadas y aclarada a los 10 minutos o Piretrinas con piperonil butóxido aplicadas en las zonas afectadas y aclaradas a los 10 minutos Lavar la ropa de vestir y de cama	Loción de malatió al 0,5% aplicada durante 8-12 h y aclarada después o Ivermectina 250 µg/kg v.o., repetir en 2 semanas
<i>Sarcoptes scabiei</i> (sarna)	Crema de permeterina al 5% aplicada en todas las zonas del cuerpo desde el cuello a los pies; aclarar en 8-14 h o Ivermectina 200 µg/kg v.o., repetir en 2 semanas Lavar la ropa de vestir y de cama	Lindano (1%), aplicar 30 ml de loción o 30 g de crema en capa fina en todas las zonas del cuerpo desde el cuello a los pies; aclarar en 8 h

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, MMWR 64(RR-3), 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>.

Tabla 146.8 Directrices terapéuticas para verrugas genitales y herpes genital no complicados en adolescentes y adultos

PATÓGENO	PAUTAS RECOMENDADAS	PAUTAS ALTERNATIVAS Y CONSIDERACIONES ESPECIALES
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)		
Verrugas anogenitales externas (pene, ingle, escroto, vulva, periné, ano externo y periano)	<p>Aplicadas por el paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Crema de imiquimod al 3,75% autoaplicada en las verrugas al acostarse 3 veces a la semana durante hasta 16 semanas; aclarar a las 6-10 horas ○ Crema de imiquimod al 3,5% autoaplicada en las verrugas 1 vez al día al acostarse 3 veces a la semana durante hasta 16 semanas; aclarar a las 6-10 horas ○ Gel o solución de podofilox al 0,5% autoaplicado en las verrugas 2 veces al día durante 3 días consecutivos cada semana, seguido por 4 días sin tratamiento. Puede repetirse durante hasta 4 ciclos ○ Pomada de sinecatequinas al 15% autoaplicada 3 veces al día durante hasta 16 semanas. No es necesario aclarar. Evitar contacto sexual genital, anal y oral con la pomada sobre la piel <p>Administradas por el médico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda. Repetir las aplicaciones cada 1-2 semanas ○ Resección quirúrgica mediante electrocauterización, escisión tangencial con tijeras o bisturí o con láser de dióxido de carbono (CO_2) ○ Ácido tricloroacético (ATC) o bichloroacético (ABC) al 80-90%. Se debe aplicar una pequeña cantidad solo en las verrugas y dejar que se seque, tras lo que se produce una «escarcha» blanca. Se puede repetir semanalmente si es preciso 	<p>Administradas por el médico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Resina de podofilina al 10-25% en una tintura de benzoína compuesta aplicada sobre cada verruga y dejada secar al aire, lavando después a fondo tras 1-4 horas. Se puede repetir semanalmente. Se han notificado casos de toxicidad sistémica cuando la resina de podofilina se aplica en áreas extensas y no es aclarada en un plazo de 4 horas <p>Muchas personas con verrugas anales externas también presentan verrugas intraanales, por lo que puede estar indicada la inspección del conducto anal por tacto rectal, anoscopia estándar o anoscopia de alta resolución</p>
Verrugas cervicales	<ul style="list-style-type: none"> Crioterapia con nitrógeno líquido ○ Resección quirúrgica ○ Solución de ATC o ABC al 80-90% 	
Verrugas vaginales	<ul style="list-style-type: none"> El tratamiento debe incluir la consulta con un especialista Crioterapia con nitrógeno líquido. Evitar el uso de una criosonda ○ Resección quirúrgica ○ ATC o ABC al 80-90% aplicado a las verrugas. Se debe aplicar una pequeña cantidad solo en las verrugas y dejar que se seque, tras lo que se produce una «escarcha» blanca. Se puede repetir semanalmente si es preciso 	
Verrugas del meato uretral	<ul style="list-style-type: none"> Crioterapia con nitrógeno líquido ○ Resección quirúrgica 	
Verrugas intraanales	<ul style="list-style-type: none"> Crioterapia con nitrógeno líquido. Evitar el uso de una criosonda ○ Resección quirúrgica ○ ATC o ABC al 80-90% aplicado a las verrugas. Se debe aplicar una pequeña cantidad solo en las verrugas y dejar que se seque, tras lo que se produce una «escarcha» blanca. Se puede repetir semanalmente si es preciso 	Las verrugas intraanales deben tratarse incluyendo consulta con un especialista
VIRUS DEL HERPES SIMPLE (VHS; HERPES GENITAL)		
Primer episodio clínico	<p>Tratar durante 7-10 días con uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aciclovir 400 mg v.o. 3 veces al día Aciclovir 200 mg v.o. 5 veces al día Valaciclovir 1 g v.o. 2 veces al día Famциклovir 250 mg v.o. 3 veces al día 	<p>Se puede considerar la prolongación del tratamiento si la curación es incompleta tras 10 días del mismo</p>
Tratamiento episódico durante las recidivas	<p>Tratar con 1 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aciclovir 400 mg v.o. 3 veces al día durante 5 días Aciclovir 800 mg v.o. 2 veces al día durante 5 días Aciclovir 800 mg v.o. 3 veces al día durante 2 días Valaciclovir 500 mg v.o. 2 veces al día durante 3 días Valaciclovir 1.000 mg v.o. 1 vez al día durante 5 días Famцикловир 125 mg v.o. 2 veces al día durante 5 días Famцикловир 1.000 mg v.o. 2 veces al día durante 1 día Famцикловир 500 mg v.o. 1 vez y, después, 250 mg 2 veces al día durante 2 días 	<p>El tratamiento episódico eficaz de las recidivas requiere comenzarlo antes de pasado 1 día del inicio de la lesión o durante el pródromo que precede a algunos brotes. Se debería proporcionar al paciente el producto o una receta para el fármaco con instrucciones para iniciar el tratamiento de inmediato cuando comiencen los síntomas</p>
Tratamiento supresor para reducir la frecuencia de recidivas	<p>Tratar con 1 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aciclovir 400 mg v.o. 2 veces al día Valaciclovir 500 mg v.o. 1 vez al día o 1 g v.o. 1 vez al día* Famцикловир 250 mg v.o. 2 veces al día 	<p>Se debe aconsejar siempre sobre tratamiento supresor, con independencia del número de brotes anuales. Dado que la frecuencia de brotes se reduce con el tiempo en muchos pacientes, debe reconsiderarse periódicamente si continuar el tratamiento</p>

*El valaciclovir, 500 mg 1 vez al día, puede ser menos eficaz que otras pautas de valaciclovir o de aciclovir en pacientes con recidivas muy frecuentes (≥ 10 episodios al año). Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted disease: treatment guidelines, MMWR 64(RR-3), 2015. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/default.htm>.

Capítulo 147

Trastornos superpuestos de dolor crónico

Thomas C. Chelimsky
y Gisela G. Chelimsky

En los trastornos superpuestos de dolor crónico (TSDC), varios síntomas dolorosos que afectan a diferentes sistemas corporales coexisten sin una clara fisiopatología subyacente. Otros términos utilizados para los TSDC son **síntomas médicamente inexplicables, síndromes somáticos funcionales (SSF)** y **síndromes de sensibilización central**. Es probable que estos síndromes tengan una prevalencia elevada; por ejemplo, existen dos TSDC, el síndrome del intestino irritable (SII) y la migraña, que afectan, cada uno de ellos, a un 10-20% de la población. Los estudios sobre TSDC pediátricos suelen centrarse en poblaciones con un solo trastorno doloroso (dolores de cabeza) y trastornos psiquiátricos coexistentes, en lugar de hacerlo en las enfermedades somáticas concurrentes. La superposición de estos trastornos con afecciones psiquiátricas ha llevado al público y a los especialistas médicos a dicotomizar dichos trastornos de manera artificial en «físicos», entendidos implícitamente como trastornos «reales», y «psicológicos», entendidos como «no reales». Esta clasificación ignora la unidad que forman cerebro y cuerpo y dificulta el progreso en el conocimiento y la comprensión de estos trastornos. La denominación TSDC denota una posición neutra, que no presume nada ni atribuye ninguna supuesta fisiopatología al trastorno, a diferencia de otros términos, como «síndrome médicaamente inexplicable», que sugiere sutilmente un proceso psicológico, claramente implícito en el término «funcional».

PREVALENCIA

Se desconoce la prevalencia de los TSDC, que oscila entre el 20 y >50 %, dependiendo del síntoma que se esté valorando y del grado de superposición que exista entre los trastornos. Un amplio estudio llevado a cabo en 28 países (con alrededor de 400.000 participantes) determinó una prevalencia de cefalea del 54%, de dolor de estómago del 50% y de dolor de espalda del 37%, de presentación al menos 1 vez al mes durante un mínimo de 6 meses. La prevalencia de presentación de los tres dolores fue mayor en las mujeres que en los hombres; la prevalencia aumentaba con la edad. Estos tres síndromes dolorosos –cefalea, dolor de estómago y dolor de espalda– coexisten con frecuencia.

El SII y el dolor abdominal crónico afectan al 6-20% de los niños y adolescentes. El dolor musculoesquelético idiopático afecta aproximadamente al 16% de los estudiantes de 5 a 16 años y se asocia a menudo a trastornos del sueño, cefalea, dolor abdominal, cansancio diurno y sensación de tristeza (v. cap. 193). Las migrañas presentes durante >6 meses se registran aproximadamente en el 8% de la población (niños y adolescentes <20 años) (v. cap. 613.1). La **fibromialgia** está presente en el 1,2-6% (v. cap. 193.3). La prevalencia de fatiga crónica incapacitante aumenta durante la adolescencia de aproximadamente un 1,9% a los 13 años a un 3% a los 18 años (v. cap. 147.1). Como ocurre en la mayoría de los TSDC, la fibromialgia engloba numerosas alteraciones concomitantes, como trastornos del sueño, fatiga, cefalea, dolor de garganta, dolor en las articulaciones y dolor abdominal. La definición de fibromialgia del American College of Rheumatology incorpora algunos de estos trastornos coexistentes.

SUPERPOSICIÓN DE SÍNTOMAS/TRASTORNOS

Los criterios diagnósticos para muchos de estos trastornos se superponen entre sí, lo que hace que la diferenciación entre dos trastornos sea más una cuestión semántica que una diferenciación clínica. El **síndrome de fatiga crónica (SFC)**, que desde el punto de vista clínico supone el síntoma más preocupante, comparte con la fibromialgia muchos criterios diagnósticos. Los pacientes con un solo trastorno doloroso, como fibromialgia, SFC, SII, sensibilidad química múltiple (SQM), dolores de cabeza o trastorno de la articulación temporomandibular (TATM), tendrán de manera característica otro trastorno. Esta superposición de síntomas puede reflejar una fisiopatología compartida, posiblemente una disfunción del sistema nervioso central (SNC), como quedaba implícito en el término anterior «síndrome de sensibilización central». Una fisiopatología con origen en el SNC también explicaría la «invisibilidad» de estos trastornos cuando se utilizan

las herramientas habituales de detección sistemática, que casi siempre van dirigidas a un órgano final.

Los TSDC también engloban muchos síntomas que no se consideran estrictamente «dolor», aunque pueden ser igual de incapacitantes o más. Los adolescentes atendidos en consulta en un centro médico especializado por un **trastorno gastrointestinal funcional (TGIF)** manifiestan también mareos, náuseas crónicas, fatiga crónica y trastornos del sueño, así como migrañas. Hasta el 50% de los adolescentes refieren fatiga semanal, y el 15%, fatiga diaria.

Los dolores de cabeza de tipo migraña se asocian con frecuencia a ansiedad y depresión. La **ansiedad** también predice la persistencia de las migrañas. Las alteraciones del sueño y la migraña también interactúan estrechamente. Un sueño deficiente puede desencadenar una migraña o una cefalea en racimo; la cefalea migrañosa altera por sí sola el sueño. La fibromialgia juvenil se asocia a trastornos del sueño, como latencia prolongada del sueño, despertares frecuentes, menos tiempo total de sueño y movimientos periódicos de las extremidades. Los pacientes adultos con SII también presentan trastornos del sueño, relacionados con la ansiedad, la depresión y el estrés.

La comorbilidad de **hipermovilidad de Ehlers-Danlos (hEDS)** y **síndrome de taquicardia ortostática postural (STOP)** ha sido significativa. Los pacientes con hEDS refieren dolor generalizado y a veces debilitante al realizar alguna actividad o después de ella, fatiga intensa, dificultad para escribir a mano, «crujido» de las articulaciones, hinchazón articular, dislocación de las articulaciones, subluxación o dolor de espalda. El dolor crónico reduce la tolerancia al ejercicio, con una peor calidad de vida y un ciclo de empeoramiento continuo, porque el ejercicio es un elemento clave en el abordaje del cuadro. Los pacientes con TGIF pueden tener también hEDS, fibromialgia, dolores crónicos y puntuaciones más altas en cuanto a somatizaciones que los pacientes con trastornos gastrointestinales (GI) orgánicos.

El diagnóstico de **STOP pediátrico** se establece con un aumento de la frecuencia cardiaca >40 latidos/min en los primeros 10 minutos de la prueba de inclinación en posición erguida, junto con síntomas ortostáticos. El STOP se asocia, asimismo, a múltiples trastornos concurrentes, como alteraciones del sueño, dolor crónico, síntomas similares a Raynaud, anomalías gastrointestinales y, con menor frecuencia, dolores de cabeza, síncope y problemas urinarios. Los pacientes con STOP y hEDS suelen arrojar una mayor incidencia de migrañas y síncope que aquellos solo con STOP. La prevalencia de trastornos concurrentes en niños con TSDC es idéntica ya tengan SPOT o hEDS.

PATOLOGÍAS PSQUIÁTRICAS CONCOMITANTES

Muchos de estos trastornos coexisten con importantes trastornos psiquiátricos. La fibromialgia juvenil se asocia a trastornos de ansiedad y trastornos graves del estado de ánimo. Los niños con síntomas médicaamente inexplicables sufren generalmente más ansiedad y depresión que los niños con otros trastornos crónicos. Otros posibles trastornos asociados son conductas disruptivas, internalización de síntomas, miedo, mayor dependencia, hiperractividad y preocupación por la enfermedad.

FACTORES PREDISPONENTES

El género femenino y una mayor edad (adolescencia) suponen un aumento del riesgo de TSDC. Ciertos trastornos (p. ej., cefalea) son más frecuentes en los hombres o tienen una prevalencia similar en ambos géneros durante la infancia, pero la prevalencia en las mujeres aumenta después de la pubertad. Los traumas o el trastorno de estrés postraumático aumenta la incidencia de trastornos psicológicos coexistentes en la fibromialgia juvenil. Algunos estudios sugieren que la ansiedad predispone al dolor crónico. Un estudio de base poblacional en el que se realizó un seguimiento de niños desde los 18 meses hasta los 14 años de edad indicaba que la angustia psicológica materna en la primera infancia y las quejas de depresión y dolor en la preadolescencia aumentan el riesgo de dolor abdominal recurrente a los 14 años. El SII postinfeccioso es un factor identificable de riesgo de ansiedad de nueva aparición, depresión y trastornos del sueño en adultos. Es frecuente que los padres de niños con dolor abdominal recurrente tengan también dolor abdominal. No está claro si esta asociación se debe a un factor ambiental/genético común o a un comportamiento aprendido del niño que imita al progenitor.

EVOLUCIÓN NATURAL

No se conoce la evolución natural de los TSDC. La fatiga crónica incapacitante en la población general de adolescentes persiste entre 2 y 3 años en aproximadamente el 25% de los pacientes, pero solo el 8% de los jóvenes afectados a los 13 años sigue quejándose a los 16 y 18 años. Un metaanálisis

sugiere que el pronóstico del SFC en niños es en general bueno, persistiendo los síntomas incapacitantes solo en unos pocos casos. La creencia por parte del paciente de que tiene un trastorno físico subyacente y la presencia de trastornos psiquiátricos concurrentes son factores predictores de peor resultado.

En un estudio llevado a cabo en niños con TGIF, el resultado se mostró dependiente de variables concretas. Aquellos que percibían su dolor abdominal como más grave, con altos niveles de catastrofización del dolor y poca capacidad para afrontarlo debido a niveles reducidos de actividad, presentaron peores resultados. Este subgrupo de «perfil disfuncional de dolor elevado» era predominantemente femenino (70%), con una edad media de 12,2 años. Dos tercios de este subgrupo siguieron quejándose de TGIF durante el seguimiento, frente a aproximadamente un tercio de los de los otros grupos. Entre estos grupos había un grupo de «perfil adaptativo de elevado dolor», con niveles de dolor similares, pero mejores habilidades de adaptación y menor catastrofización, en su mayoría mujeres algo más jóvenes (11,8 años), y un grupo de «perfil adaptativo de bajo dolor», un poco más jóvenes (11,1 años), con equivalencia entre hombres y mujeres pero menos dolor abdominal, mejores mecanismos de afrontamiento y menor deterioro de las actividades diarias. En el grupo de perfil disfuncional de elevado dolor, el 41% presentaron TGIF y dolor crónico no abdominal durante el seguimiento, frente al 11% en el grupo adaptativo de elevado dolor y al 17% en el grupo adaptativo de bajo dolor. Otro estudio en el que se realizó un seguimiento de niños de entre 4 y 16,6 años con SII demostró la resolución de los síntomas en un 58%, generalmente sin medicación. Las diferencias entre estos estudios pueden deberse a la edad de los grupos, con mejores resultados en los pacientes más jóvenes, así como al número de trastornos concurrentes y al perfil psicológico.

FISIOPATOLOGÍA PROPUESTA

Puede que exista una disfunción en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, en los patrones circadianos, en las respuestas nerviosas autónomas, en ciertos aspectos del procesamiento del SNC, en la respuesta inflamatoria inmunitaria y en el sistema musculoesquelético. El tono vagal medido por la variabilidad de la frecuencia cardíaca disminuye en algunos niños con síntomas de TGIF y en niños con TSDC. Las alteraciones en el sistema nervioso autónomo pueden afectar al sistema inmunitario, así como a los patrones circadianos. La respuesta al estrés puede aumentar el tono muscular, lo que a su vez provoca dolores en el cuerpo y cefaleas tensionales. En la fibromialgia, la respuesta del cortisol se altera, con niveles más bajos de cortisol al despertar y durante todo el día. La **intolerancia ortostática** por anomalías neurovegetativas también puede contribuir a la baja concentración por hipoperfusión cerebral y acumulación de sangre en las extremidades inferiores.

La fisiopatología se ha estudiado mejor en la encefalomielitis miálgica (EM)/SFC (v. cap. 147.1). La EM/SFC se ha asociado a hipermovilidad articular, intolerancia ortostática, disminución de la amplitud de movimiento y actividad reducida. Estos pacientes muestran un exceso de activación glial, que da lugar a neuroexcitación, neuroinflamación y, en algunos casos, neurodegeneración. Es posible que estos aspectos contribuyan a los problemas cognitivos y a la fatiga presentes en este trastorno.

La neuroinflamación y otras alteraciones pueden dar lugar a vías del dolor inhibitorias descendentes anómalas, lo que conduce a dolor distal y «sensibilización central». La disfunción de las vías antinociceptivas descendentes permite que el dolor se extienda por el cuerpo, asociado a una mayor actividad de las vías facilitadoras nociceptivas. Estas vías facilitadoras se activan luego por factores psicológicos, como catastrofización, depresión, falta de aceptación y hipervigilancia. Otras señales, como las correspondientes a presión, ruido, calor y frío también son procesadas de manera aberrante, con la activación de áreas del cerebro que generalmente se activan solo por estímulos de dolor agudo, como la ínsula, la corteza prefrontal y la corteza cingular anterior, así como ciertas regiones que no suelen intervenir en el proceso del dolor.

TRATAMIENTO

Como regla general, el dolor crónico nunca debe tratarse con opioides, siendo la terapia cognitivo-conductual (TCC) y un programa de ejercicio gradualmente progresivo los fundamentos del tratamiento. La naturaleza compleja de la patología concomitante de los TSDC requiere generalmente un enfoque multidisciplinar. Dado que ni la TCC ni el ejercicio tendrán efecto alguno en ausencia del pleno compromiso y de la comprensión total por parte del paciente, el equipo debe contar en todo momento con la familia y el paciente y debe incluir a un psicólogo especializado en el área del dolor con experiencia en TCC, a un fisioterapeuta y al médico de atención primaria. Dependiendo de las enfermedades coexistentes, la reumatología, la neurología o la gastroenterología pueden tener un papel importante en el manejo de los síntomas y en un posible diagnóstico alternativo. Dependiendo, asimismo,

de la sintomatología inicial, el diagnóstico diferencial debe contemplar las siguientes patologías: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, trastornos autoinflamatorios, enfermedad de Fabry, porfirias, neuropatías sensitivas neurovegetativas hereditarias y síndrome de Ehlers-Danlos.

Cuando la evaluación exhaustiva de una causa estructural de los síntomas no resulta reveladora, el siguiente paso importante es **informar y educar** al paciente y a la familia. Esta tarea pasa por informar sobre la presentación habitual, sobre la previsión de que los «marcadores» para este tipo de trastornos estén ausentes, como es habitual, y sobre la disponibilidad de sólidas herramientas de abordaje, con una alta probabilidad de mejoría. Se debe animar a familias y pacientes a dejar de buscar un «diagnóstico y una cura mágicos» y a emprender el camino hacia la total recuperación. Sin este paso, no se producirá la esencial implicación del paciente en el tratamiento. En la práctica clínica, en ocasiones, nos referimos a los trastornos *funcionales* como un problema de «software», en contraposición a los problemas *estructurales*, en los que está implicado el «hardware». Explicamos que el tratamiento, para tener éxito, debe cambiar el software, no enmascarar los síntomas. Los planteamientos que logran tal objetivo incluyen TCC y un programa de rehabilitación que puede requerir fisioterapia, un plan de ejercicio intenso con entrenamiento a intervalos, meditación y/o yoga. A menudo, los pacientes se encuentran en deficiente forma física y es posible que deban comenzar por un nivel muy bajo de actividad física. Además, su tolerancia al ejercicio puede verse considerablemente mermada por un síndrome de intolerancia ortostática (p. ej., STOP). Por tales razones, con frecuencia recomendamos comenzar con un programa de ejercicios *aeróbicos en el agua*, que tiene varias ventajas: 1) se trabaja contra una fuerza gravitacional muy baja, de modo que el paciente puede entrenar con éxito, trabajando solo su forma física y sin tener que luchar al mismo tiempo contra un reto ortostático; 2) se fortalecen tanto las extremidades como la parte central del cuerpo (*core*), y 3) consta de ejercicios suaves con las articulaciones, idóneos para personas con artralgias o síndrome de hipermovilidad. Si no se dispone de instalaciones para realizar ejercicios en agua, recomendamos comenzar con un programa de ejercicios con la persona recostada, por ejemplo, con una bicicleta estática reclinada. En ambas circunstancias, se introducen luego poco a poco ejercicios aeróbicos en posición erguida en suelo, durante 2-3 meses. Los ejercicios de fuerza también son útiles. Una revisión Cochrane en adultos con trastornos dolorosos mostró que el ejercicio tiene efectos secundarios mínimos, mejora la funcionalidad, reduce el dolor y aumenta la calidad de vida. Los pacientes con fibromialgia que se sometieron a un programa multidisciplinar de 3 meses con fisioterapia y TCC 2 veces por semana mostraron efectos beneficiosos en cuanto al nivel funcional y de actividad física y, lo más importante, seguían haciendo ejercicio con regularidad al año de seguimiento. Las intervenciones farmacológicas tienen menor impacto que los tratamientos no médicos.

Cuando los niños faltan a la escuela o viven encerrados en casa, es importante trabajar estrechamente con el centro escolar para alentar el regreso a la escuela. Esto puede requerir modificar inicialmente el horario escolar, comenzando con menos horas lectivas y proporcionando más tiempo para hacer deberes en casa los días en que los niños no se encuentren bien.

Aunque, a menudo, se añaden al tratamiento fármacos como los antidepresivos tricíclicos, la mejoría con estos medicamentos en lo referente al dolor crónico es mínima, debiendo considerarse, por otra parte, los efectos secundarios. No obstante, a menudo se utiliza la **amitriptilina**, porque ayuda a tratar los dolores de cabeza y el dolor abdominal y mejora la calidad del sueño, un elemento esencial para controlar cualquier trastorno de dolor crónico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

147.1 Síndrome de fatiga crónica

Mark R. Magnusson

El síndrome de fatiga crónica (SFC), también conocido como **encefalomiéltis miálgica (EM)**, es una enfermedad compleja, diversa y debilitante caracterizada por fatiga crónica o intermitente, acompañada de determinados síntomas concretos y que afecta a niños, adolescentes y adultos. La combinación de la fatiga y otros síntomas interfiere de forma significativa en las actividades cotidianas y no tiene una explicación médica identificada (fig. 147.1). La fatiga no requiere esfuerzo por parte del paciente y el descanso no la alivia. Algunos expertos consideran el **malestar posterior al esfuerzo**, o el empeoramiento de la fatiga con síntomas adicionales tras realizar un esfuerzo físico o mental que dure >24 horas, como características del SFC. No se ha podido identificar ningún agente o proceso causal, aunque

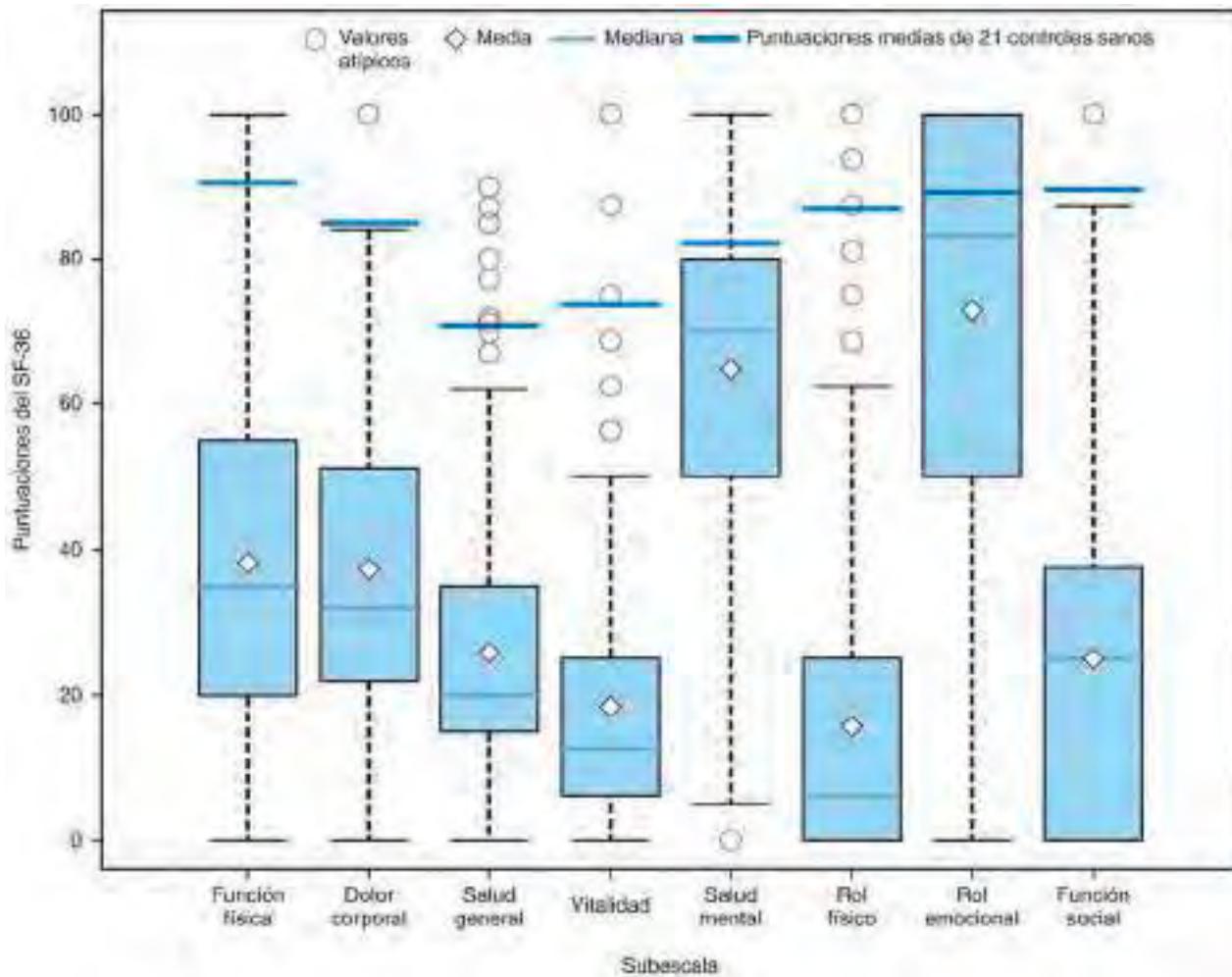


Fig. 147.1 Estado funcional* de 471 adscritos al estudio CDC Multisite Clinical Assessment[†] de ME/CFS[§]—EE.UU., septiembre de 2015. *Mediciones representadas en diagramas de caja en las 8 subescalas del cuestionario de la encuesta Short-Form Health Survey (SF-36) (percentiles 25 y 75 en las partes inferior y superior de la caja). Las puntuaciones del SF-36 oscilan entre 0 y 100, correspondiendo las mayores a la mejor función. [†]<https://www.cdc.gov/cfs/programs/clinical-assessment/index.html>. Los pacientes con §EM/SFC (encefalomiélitis miálgica/síndrome de fatiga crónica) muestran un significativo deterioro, particularmente en lo que respecta a las puntuaciones de las subescalas de vitalidad y función física, pero manteniéndose preservadas las de salud mental y rol emocional. (De Unger ER, Lin JMS, Brimmer DJ, et al: CDC Grand Rounds: Chronic fatigue syndrome—advancing research and clinical education, MMWR 65(50-51):1434–1438, 2016.)

el diagnóstico diferencial incluye enfermedades infecciosas, inflamatorias, metabólicas, genéticas y autoinmunes. Nuestros conocimientos sobre la enfermedad derivan en gran medida de los estudios realizados en adultos y adolescentes, siendo limitados los datos sobre las enfermedades causantes de fatiga crónica en niños más pequeños.

Esta enfermedad se definió formalmente en 1988 como *síndrome de fatiga crónica* debido a que la fatiga persistente e inexplicable se consideraba el síntoma físico principal e invariable. Se han utilizado otros nombres para describir la enfermedad, como mononucleosis crónica, infección crónica por el virus de Epstein-Barr (VEB), síndrome postinfeccioso o síndrome de disfunción inmunológica). Se han desarrollado varias definiciones de casos, que se utilizan tanto en contextos clínicos como de investigación (tabla 147.1).

Las recomendaciones del Institute of Medicine del año 2015 son aplicables a cualquier edad, y comprenden un enfoque especial centrado en el ámbito pediátrico. El IOM sugería unos nuevos criterios diagnósticos y un nuevo nombre, enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo (ESIE), para resaltar el criterio de malestar posterior al ejercicio físico y ayudar a comprender mejor la enfermedad. El más reciente informe de consenso entre expertos (junio de 2017), del International Writing Group for Pediatric ME/CFS, constituye un manual de referencia para el diagnóstico y el tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Según estudios realizados a nivel mundial, entre el 0,2 y el 2,3% de los adolescentes o niños sufren SFC. Casi todos los estudios epidemiológicos utilizan la definición de 1994. El SFC es más prevalente entre los adolescentes que entre los niños de menor edad. La variación en las estimaciones de la prevalencia

del SFC puede deberse a la variabilidad en la definición de los casos, la metodología de estudio y su aplicación, la composición de la población estudiada (de clínicas especializadas, consultas generales o la población general) y la recogida de datos (información proporcionada por los padres o por el propio paciente u obtenida mediante una evaluación clínica). La distribución por géneros en niños es diferente de la observada en los adultos, ya que se aprecia una distribución más equitativa entre los niños ≤15 años, mientras que entre los 15 y los 18 años la prevalencia es 2-3 veces mayor entre las mujeres. Existen pocos estudios que aporten datos sobre la incidencia del SFC entre niños <10 años, por lo que hay dudas al respecto en este grupo. Entre los adolescentes de los Países Bajos, la incidencia de SFC/EM según el diagnóstico del pediatra fue del 0,01%, mientras que en Reino Unido fue del 0,5%.

PATOGENIA

Aunque se desconocen la etiología y la fisiopatología del SFC, algunos pacientes y médicos relacionan la aparición de sus síntomas con un episodio reciente de infección viral, como la mononucleosis infecciosa (10-12%) (VEB; v. cap. 281). Se ha sugerido la posible relación fisiopatológica entre el SFC y la infección, debido a que los síntomas y marcadores biológicos provocados por las respuestas inespecíficas o innatas del huésped a las infecciones en general están presentes en el SFC. La aparición de un cuadro tipo SFC después de una mononucleosis infecciosa no se puede predecir por la viremia ni por una respuesta alterada del huésped a la infección por el VEB, pero sí se encuentra asociada a la gravedad de la infección primaria. Una amplia variedad de otras infecciones virales se han asociado a síndromes de fatiga postinfecciosos, sobre todo en adolescentes y adultos. Están en

Tabla 147.1

Perspectiva general de las definiciones de casos actuales de la enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo (ESIE) y las definiciones previas del síndrome de fatiga crónica o la encefalomieltitis miálgica

SÍNTOMA	ESIE	SFC	EM
Fatiga y deterioro de la funcionalidad diaria	≥6 meses	≥6 meses	≥6 meses
Inicio súbito	Sí	Sí	
Debilidad muscular		Sí	
Dolor muscular		Sí	
Síntomas posteriores al esfuerzo	Sí	Sí	Sí
Trastorno del sueño	Sí		Sí
Alteraciones de la memoria o cognitivas	Sí		Sí
Síntomas neurovegetativos			Sí
Dolor de garganta		Sí	
Afectación de ganglios linfáticos		Sí	
Síntomas cardiovasculares	Sí		
Cefaleas		Sí	
Artralgias	Sí	Sí	

EM, encefalomieltitis miálgica; SFC, síndrome de fatiga crónica.

Datos de Institute of Medicine: *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Redefining an Illness*. Washington, DC, National Academies Press 2015; Jason L, Evans M, Porter N, et al: The development of a revised Canadian myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome case definition. *Am J Biomed Biotechnol* 6:120 135, 2010; Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, et al: Chronic fatigue syndrome—a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med* 3:19, 2005.

Tabla 147.2

Criterios para el diagnóstico de encefalomieltitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC)

El paciente presenta cada uno de los 3 síntomas siguientes, al menos la mitad del tiempo y el un grado de moderado a grave:

- Sustancial reducción o deterioro de la capacidad para mantener los niveles previos a la enfermedad en las actividades laborales, educativas, sociales o personales, que persiste >6 meses y va acompañado de fatiga, a menudo intensa, es de inicio nuevo o definido (no es permanente a lo largo de la vida), no es consecuencia de un esfuerzo excesivo previo y no se ve aliviado de manera significativa por el descanso
- Malestar posterior al esfuerzo*
- Sueño no reparador*

Más al menos 1 de las 2 manifestaciones siguientes (crónicas, graves):

- Deterioro cognitivo*
- Intolerancia ortostática

*Es necesario valorar la frecuencia y gravedad de los síntomas. El diagnóstico de EM/SFC ha de cuestionarse si los pacientes no presentan estos síntomas al menos durante la mitad del tiempo, y con una intensidad moderada, sustancial o grave.

De Institute of Medicine: *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness*, Washington, DC, 2015, National Academies Press.

curso estudios destinados a determinar si las infecciones debidas a estos otros agentes son las causantes de la enfermedad.

Las similitudes entre los síntomas del SFC y los que experimentan los pacientes con enfermedades autoinmunes y otros trastornos inflamatorios indican la presencia de perturbación primaria de la función inmunitaria en la patogenia del SFC. En los adultos con SFC se han descrito alteraciones inmunológicas. En pacientes adultos con SFC se han notificado casos de hipo o hipergammaglobulinemia, deficiencias de subclases de inmunoglobulinas, cifras elevadas de inmunocomplejos circulantes, alteración del cociente entre linfocitos colaboradores/supresores, disfunción de los linfocitos citolíticos naturales, citocinas elevadas y disfunción de los monocitos. Estos hallazgos se contradicen en los distintos estudios. Mientras que el grupo de pacientes con SFC parece distinto de los controles sanos, aunque en la mayoría de los

estudios los valores de los parámetros inmunológicos no se encuentran fuera de los niveles de referencia.

Se ha sugerido la existencia de cambios en el sistema nervioso autónomo (SNA), debidos a la **intolerancia ortostática** (IO) que experimentan algunos pacientes con SFC. Los síndromes con disfunción circulatoria comprenden la **hipotensión mediada neuralmente** y el **síndrome de taquicardia postural** (STOP) (v. cap. 147), y se han observado en algunos pacientes, por lo que podrían contribuir al síndrome. Se desconoce la fisiopatología de estas manifestaciones en adolescentes con SFC, pero, en estados postinfecciosos, podrían estar asociadas a la falta de reposición de líquidos y minerales perdidos durante la infección o a lesiones mediadas inmunológicamente (autoanticuerpos dirigidos contra el SNA).

Debido a la semejanza del dolor musculosquelético generalizado presente en el SFC y el de la **fibromialgia** (v. cap. 193.3), y a que ambos con considerados en ocasiones como síndromes de solapamiento, tal vez comparten también similitudes en su patogenia. Otras hipótesis que se están investigando para explicar la base biológica del SFC son las alteraciones del metabolismo energético (p. ej., el de la mitocondria, sobre todo en lo que respecta a la intolerancia al ejercicio y el malestar después del esfuerzo), del sueño y de la respuesta al estrés, así como del eje hipotálamo-hipofisario. Es muy difícil comprender el SFC debido a que, probablemente, existe más de un mecanismo fisiopatológico subyacente. Al contemplar esta posibilidad, los estudios y directrices actuales intentan estratificar o formar subgrupos de pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma dominante que expresan los adolescentes y los adultos es una sustancial reducción o un pronunciado deterioro de la capacidad para mantener los niveles de actividad previos a la enfermedad, acompañados de fatiga (v. fig. 147.1). En los niños más pequeños, que normalmente no refieren los síntomas de forma espontánea, el ejercicio induce cambios conductuales que se manifiestan por la falta de la energía habitual y disminución de la participación en las actividades. En los adolescentes, la fatiga y el malestar después del ejercicio pueden dar lugar a una reducción en la participación en las actividades escolares y familiares y en el intercambio social.

El **deterioro cognitivo** comprende dificultad de concentración, frecuente e indicada por una menor participación en el ámbito escolar, dificultades para la realización de las tareas asignadas para casa y por la obtención de peores notas. El sueño puede verse alterado, no resultando con frecuencia reparador. Otros síntomas asociados al sueño son dificultad para conciliarlo o mantenerlo, mientras que los trastornos del sueño diagnosticados, como el síndrome de las piernas inquietas o la apnea del sueño, son menos habituales. La fatiga puede ir acompañada de mialgias y artralgias que dificultan el sueño. En algunos niños aparecen dolor laringeo y linfadenopatías dolorosas, que en ocasiones forman parte de la enfermedad desencadenante. Los adolescentes suelen referir con mayor frecuencia cefaleas, dolor abdominal, náuseas e hipersensibilidad a la luz y el ruido, con amplificación del dolor.

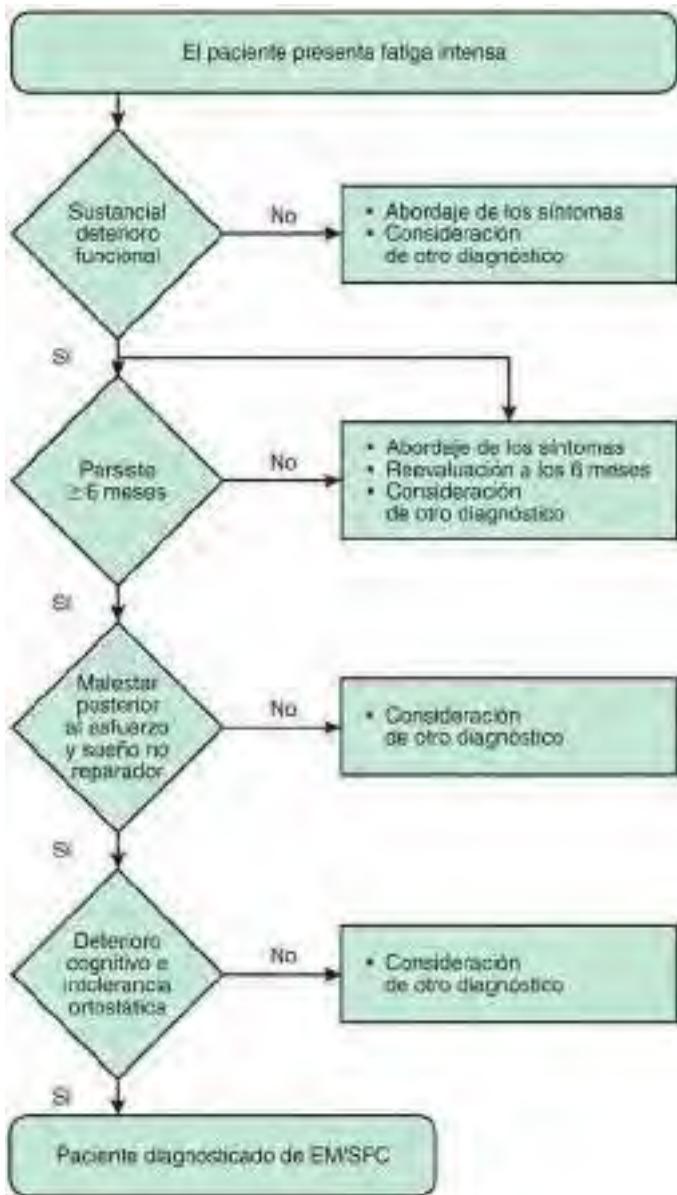
Los pacientes diagnosticados de SFC en las consultas de atención primaria son más propensos a referir una aparición brusca de los síntomas, a menudo como parte de una enfermedad inicial de tipo viral, mientras que, en los estudios poblacionales, los pacientes describen un inicio gradual de la enfermedad. El absentismo escolar es un problema social destacado. En un estudio se determinó que dos tercios de los adolescentes faltaron >2 semanas a clase a lo largo de un período de observación de 6 semanas, y un tercio necesitó un tutor a domicilio. A diferencia de la fobia escolar, la inactividad debida al SFC se mantiene durante los fines de semana y las vacaciones, con la misma intensidad que durante los días lectivos.

Aunque la fatiga y los síntomas que la acompañan son subjetivos, sí se puede medir la magnitud del deterioro en cada uno de los componentes mediante cuestionarios orientados al dolor y al rendimiento o, en caso de sospecha de inestabilidad ortostática, mediante un registro sistemático de la frecuencia cardiaca y la presión arterial en posición supina y bipedestación. La fatiga no debe descartarse como un problema menor. Se suele manifestar con la fatiga, agotamiento profundo, intolerancia al esfuerzo con fatigabilidad fácil y malestar general.

No suele haber hallazgos anómalos en la exploración física, y esto tranquiliza, al tiempo que desconcierta, tanto al médico como al paciente. La presencia de «síntomas alarmantes», como pérdida de peso, dolor torácico al realizar esfuerzos, parestesias, sequedad bucal y ocular, fiebre, diarrea, tos, diaforesis nocturna y exantema, es infrecuente y justifica la consideración de un diagnóstico distinto al SFC.

DIAGNÓSTICO

No existen signos ni pruebas diagnósticas patognomónicas de este síndrome. El diagnóstico se define clínicamente con una serie de criterios de inclusión y exclusión (fig. 147.2). Estos criterios diagnósticos se pueden aplicar a adultos y adolescentes >11 años por la necesidad actual de una anamnesis propia



del paciente. Mientras que la duración de los síntomas es de 3 a 6 meses, dependiendo de la edad, el abordaje de los síntomas no debe esperar a que se cumpla dicho criterio.

Resulta difícil diagnosticar el SFC en los niños que pueden tener dificultades para describir sus síntomas y articular sus preocupaciones. La anamnesis basada exclusivamente en el testimonio de los padres es una potencial fuente de confusión, ya que los padres pueden esforzarse por interpretar los síntomas y sentimientos de su hijo con el fin de proporcionar una información histórica precisa. Es más eficaz combinar la información aportada por el niño y por los padres. Es importante documentar el grado de actividad del niño y el agravamiento de los síntomas después de los esfuerzos físicos o mentales. La aparición de cambios en la participación en las actividades de ocio, familiares o sociales ayuda a identificar el impacto del SFC sobre la funcionalidad.

El diagnóstico de SFC solo se puede realizar tras descartar otras causas médicas y psiquiátricas de cansancio y otros síntomas, muchas de ellas tratables. Entre ellas destacan los problemas médicos que cursan con síntomas crónicos, como el hipotiroidismo, la insuficiencia suprarrenal, las alergias respiratorias y alimentarias, la apnea del sueño, la narcolepsia, el consumo de drogas, el trastorno de estrés posttraumático, los efectos farmacológicos adversos o la obesidad. Se debe considerar un trastorno médico previamente diagnosticado con una resolución incierta que pueda explicar la fatiga.

Algunas enfermedades (p. ej., la fibromialgia), el dolor amplificado y la depresión comparten síntomas con el SFC, pero no constituyen diagnósticos de exclusión. Hay que tenerlas en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial en algunos casos concretos. Existe cierta inquietud sobre la posibilidad de confundir un SFC con ciertos trastornos psiquiátricos, como los de ansiedad y estado del ánimo, aunque la evidencia indica que existen diferencias entre su presentación y la del SFC. No se debe diagnosticar un SFC en personas con diagnóstico previo de trastorno depresivo mayor y rasgos psicóticos o melancólicos, trastornos afectivos bipolares, esquizofrenia de cualquier tipo, trastornos delirantes de cualquier tipo, demencia de cualquier tipo, trastornos alimentarios de cualquier tipo o adicción al alcohol u otras sustancias tóxicas en los 2 años previos a la aparición del cansancio o de aparición posterior.

Aunque la valoración de cada paciente debe ser individualizada, las pruebas de laboratorio iniciales se deben limitar a las pruebas de cribado suficientes para tranquilizarle sobre la ausencia de una enfermedad médica grave. El resto de la evaluación va orientada a excluir enfermedades médicas susceptibles de tratamiento que se puedan plantear en función de la anamnesis, los síntomas, signos o hallazgos físicos detectados en pacientes específicos.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SFC consiste en aliviar los síntomas principales y más perjudiciales en cada paciente concreto. El criterio diagnóstico de 6 meses de duración de la enfermedad no debe hacer que se demore el estudio y el control de los síntomas, ya que el tratamiento puede iniciarse en cuanto el niño o adolescente acude con un cuadro que haga sospechar un SFC. Se pueden tratar los problemas del sueño animando a los padres a adoptar unos buenos hábitos mediante las técnicas comunes de higiene del sueño. Puede ser beneficioso remitir al paciente a un especialista en medicina del sueño para identificar y tratar los trastornos y las alteraciones del sueño. Una vez descartada la posible relación del dolor con enfermedades específicas, está indicado el tratamiento no farmacológico.

Una de las opciones no farmacológicas para controlar el dolor, la **terapia cognitivo-conductual** (TCC), también puede ayudar al paciente a abordar y hacer frente al SFC. A través de las explicaciones y de los cambios en la percepción de la enfermedad, la TCC puede ayudar a los pacientes y a sus familias a desarrollar habilidades de afrontamiento y apoyo emocional. Los métodos de afrontamiento perfeccionados permiten a algunos pacientes mejorar su funcionamiento y vivir con la enfermedad. Las patologías psiquiátricas concomitantes, como la ansiedad, requieren una evaluación y una intervención apropiadas. La terapia de ejercicio gradual guiada puede resultar beneficiosa cuando se añade a la TCC.

Aunque el objetivo general es ayudar a los pacientes con SFC a tolerar la actividad, los niños y adolescentes con SFC deben limitar los esfuerzos físicos o mentales que puedan agravar los síntomas. El retorno al colegio debe ser gradual, pero sistemático, con el objetivo de recuperar una asistencia a clase normal. Como alternativa temporal, se puede recurrir a un tutor a domicilio, a recursos de escolarización *online* y a asistencia parcial a las clases. Los padres y los médicos pueden colaborar con los profesores y gestores educativos para definir adecuadamente los objetivos de la actividad y del rendimiento de los niños con SFC. Ya que el aprendizaje de habilidades sociales es de vital importancia, hay que animar a los pacientes a que acudan a la escuela aunque sea durante períodos cortos, teniendo en cuenta que los intentos rápidos de movilización que suelen exacerbar los síntomas, por lo que deben evitarse.

La **empatía** y el **apoyo** continuos por parte del médico responsable son esenciales para poder mantener una relación médico-padres-paciente que permita controlar esta enfermedad. Hay que prestar especial atención a la dinámica familiar para identificar y resolver los posibles problemas familiares o los trastornos psiquiátricos que puedan contribuir a la forma en que el niño percibe sus síntomas.

PRONÓSTICO

La evolución natural del SFC es muy variable, y los pacientes y familiares deben ser conscientes de que los síntomas experimentarán mejorías y recaídas. Los niños y adolescentes con SFC parecen tener un mejor pronóstico que los adultos, ya que la evolución suele ser ondulante, con mejora gradual a lo largo de los años. En conjunto, se ha descrito un buen resultado funcional en hasta un 80% de los pacientes. Los factores de mal pronóstico comprenden la aparición gradual, el absentismo escolar prolongado, un menor nivel socioeconómico, los problemas crónicos de salud en la madre y los trastornos psiquiátricos concurrentes individuales y familiares no tratados. En cuanto a los factores de buen pronóstico, hay que citar el control por parte del paciente de su programa de rehabilitación, con un apoyo continuo por parte de los profesionales sanitarios y de los familiares, así como la mejoría de la intolerancia ortostática.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Sección 1

Evaluación del sistema inmune

Capítulo 148

Evaluación de una sospecha de inmunodeficiencia

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Los médicos de atención primaria deben mantener un elevado índice de sospecha para diagnosticar defectos del sistema inmunitario con la suficiente anticipación como para poder establecer un tratamiento adecuado antes de que aparezcan lesiones irreversibles. El diagnóstico puede ser difícil, ya que la mayoría de los pacientes afectados no tiene manifestaciones físicas anómalas. La manifestación más típica de la inmunodeficiencia en niños es la *infección recidivante sinopulmonar*. Aunque las infecciones son comunes en los niños en general, una infección que sobrepasa la frecuencia esperada y que normalmente involucra múltiples localizaciones puede indicar inmunodeficiencia. Una infección única, grave, oportunista o inusual puede también ser una forma de presentación de inmunodeficiencia (tabla 148.1). Cada vez se reconoce más la concurrencia de enfermedades autoinmunes o condiciones inflamatorias e infecciones recurrentes. En la mayoría de los estados se ha instituido la detección de linfopenia de células T en recién nacidos; esto ha llevado a la identificación de algunos bebés con inmunodeficiencia antes de cualquier manifestación clara, pero se limita a las deficiencias de células T. Pistas adicionales de la presencia de una inmunodeficiencia son: retraso del crecimiento con o sin diarrea crónica, infecciones persistentes tras recibir vacunas de microorganismos vivos y candidiasis oral o cutánea crónica (tablas 148.2 y 148.3).

Con más de 300 inmunodeficiencias primarias distintas, para enfocar el diagnóstico y las pruebas apropiadas, a menudo es útil considerar cinco categorías: trastornos de células T, trastornos de células B y anticuerpos, trastornos del complemento, trastornos fagocíticos y trastornos de células asesinas naturales (tabla 148.4 y fig. 148.1).

La evaluación inicial de la función inmunológica incluye una exhaustiva historia clínica, exploración física y historia familiar (tabla 148.5). Más de diez inmunodeficiencias están ligadas al cromosoma X y un número creciente son autosómicas dominantes con expresividad variable y/o penetrancia incompleta. Se debe prestar especial atención a los signos físicos de la enfermedad autoinmune o a los efectos finales de las infecciones recidivantes en los órganos afectados. El historial de infecciones debe incluir la edad de inicio, la gravedad, las ubicaciones involucradas y la evaluación de la causa microbiana subyacente. Las infecciones virales, bacterianas, fúngicas y micobacterianas requieren distintos brazos del sistema inmunológico para su erradicación; por tanto, la identificación de las causas microbiológicas de la infección puede ser extremadamente útil para definir los estados de deficiencia en personas con inmunodeficiencias primarias.

La mayoría de los defectos inmunitarios pueden excluirse con un coste mínimo eligiendo de forma adecuada las pruebas de detección selectiva, que deben ser muy informativas, fiables y coste-efectivas (tabla 148.6 y figs. 148.2 y 148.3). El hemograma completo (HC), con recuento diferencial, es el estudio inicial si se considera la neutropenia, pero está menos reconocido como prueba de cribado para defectos de las células T. La linfopenia se observa en la mayoría de los defectos de células T. Si el recuento de neu-

trófilos del niño aparece elevado de forma persistente sin ningún signo de infección, debe sospecharse una deficiencia en la adhesión leucocitaria. Los recuentos normales de linfocitos son más elevados en los niños pequeños que en épocas posteriores de la vida (fig. 148.4). El conocimiento de los valores normales de los recuentos absolutos de los linfocitos a diferentes edades en la lactancia y la infancia es crucial para detectar defectos de los linfocitos T. Las pruebas adicionales, aparte del HC, incluyen la ausencia de cuerpos de Howell-Jolly, lo cual es un argumento en contra de la asplenia congénita. El recuento y tamaño normales de las plaquetas excluyen el síndrome de Wiskott-Aldrich. Cuando se sospecha inmunodeficiencia, obtener los niveles de IgG, IgA, IgM e IgE puede ser una estrategia útil, debido a que los defectos de los anticuerpos son el tipo más común de inmunodeficiencias. Los niveles de inmunoglobulinas deben interpretarse dentro de un contexto de los datos normativos específicos para cada edad.

PRUEBAS AVANZADAS

Las pruebas adicionales deben centrarse y basarse en el fenotipo y la categoría de deficiencia inmunológica que se sospecha (tabla 148.7; v. figs. 148.2 y 148.3). En los pacientes con infecciones sinopulmonares recidivantes en los cuales se sospeche un defecto de los anticuerpos, poner especial atención en las pruebas de anticuerpos puede ser revelador. De forma adicional a los niveles de Ig, se debe también perseguir la respuesta a las vacunas en este contexto. Un pequeño pero significativo subgrupo de pacientes con deficiencias de anticuerpos tendrá niveles de Ig normales pero un funcionamiento anómalo, como se puede detectar por la baja respuesta a las vacunas que presentan. Cuando se detecta hipogammaglobulinemia es importante determinar si es primaria o secundaria. Los pacientes que reciben corticoides o que presentan estados de pérdida de proteínas (síndrome nefrótico, enteropatía con pérdida de proteínas) tienen a menudo concentraciones séricas bajas de IgG, pero producen una respuesta normal a las vacunas. Por ello, si el nivel de las Ig es bajo, es crucial antes de comenzar el tratamiento con reemplazo inmunoglobulínico medir los títulos de anticuerpos frente a las vacunas. Los títulos de anticuerpos no son interpretables después de que el paciente ha recibido una transfusión sanguínea, plasma fresco congelado o terapia inmunoglobulínica.

Una prueba útil de la función del linfocito B es determinar la presencia y el título de **isohemaglutininas**, o anticuerpos naturales frente a los antígenos polisacáridos de los hematíes de los tipos A y B. Esta prueba mide sobre todo los anticuerpos IgM. Las isoantihemaglutininas pueden faltar normalmente en el primero o dos primeros años de vida, y siempre faltan si el paciente tiene el tipo sanguíneo AB.

Como la mayoría de los lactantes y niños están vacunados de difteria-tétanos-toxina ferina (dTP), *Haemophilus influenzae* conjugado del tipo b y vacunas de conjugados neumocócicos, a menudo es útil estudiar la presencia de anticuerpos específicos frente a la difteria, el tétanos, el fosfato de polirribosa de *H. influenzae* y los antígenos neumocócicos. Si los títulos son bajos, la medida de los anticuerpos frente a los toxoides tétánico o diftérico antes de pasadas 2-8 semanas de una dosis de recuerdo infantil de dTP o dT es útil para evaluar la capacidad de formar anticuerpos IgG frente a antígenos proteínicos. Para evaluar la capacidad del paciente de responder a antígenos polisacáridos pueden medirse anticuerpos antineumocócicos antes de pasadas 4-8 semanas de la vacunación con 23-valentes no conjugadas de polisacárido neumocócico en pacientes de 2 años o más. Los anticuerpos detectados en estas pruebas son el isotipo IgG. Estos estudios de anticuerpos pueden realizarse en diferentes laboratorios, pero es importante elegir uno fiable y usar el mismo laboratorio para los títulos previos y posteriores a la vacunación.

Los pacientes con defectos en la maduración de las células B debido a defectos por cambio de clase no producen IgA ni IgG de forma normal. La IgM está normal o elevada. La respuesta a las vacunas es baja de forma homogénea. Si la respuesta de los anticuerpos a las vacunas es normal y los niveles de IgG son bajos, deben realizarse estudios para evaluar una posible pérdida de inmunoglobulinas por la vía urinaria o el tubo digestivo (síndrome nefrótico, enteropatías con pérdida de proteínas, linfangiectasia intestinal). Otro factor de confusión común es el uso de rituximab o corticoides, lo que lleva a la hipogammaglobulinemia. Las concentraciones séricas muy altas de una o más clases de Ig hacen pensar en una infección por el VIH, una enfermedad granulomatosa crónica, inflamación crónica o un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.

Tabla 148.1 Predisposición a infecciones específicas en los seres humanos

MICROORGANISMO PATÓGENO	PRESENTACIÓN	GEN/REGIÓN CROMOSÓMICA AFECTADA	COMENTARIOS
BACTERIAS			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Enfermedad invasora	<i>IRAK4, MyD88, C1QA, C1QB, C1QC, C4A⁺C4B, C2, C3</i>	También sensible a otras bacterias encapsuladas
<i>Neisseria</i>	Enfermedad invasora	<i>C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, properdina</i>	Enfermedad recidivante común
<i>Burkholderia cepacia</i>	Enfermedad invasora, sin invasión pulmonar	<i>CYBB, CYBA, NCF1, NCF2</i>	También sensible a infecciones fúngicas y por estafilococo
<i>Nocardia</i>	Enfermedad invasiva	<i>CYBB, CYBA, NCF1, NCF2</i>	También sensible a infecciones estafilocócicas y fúngicas
VIRUS			
Micobacterias	Normalmente micobacterias no tuberculosas	IL12B, IL12RB1, IKBKG, IFNGR1, IFNGR2, STAT1 (pérdida de función)	También sensible a infecciones por <i>Salmonella typhi</i>
Virus del herpes simple	Encefalitis por herpes simple	TRAF3, TRIF, TBK, UNC93B1, TLR3, STAT1	El año de inicio se encuentra normalmente fuera del periodo neonatal
Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa grave, síndrome hemofagocítico	SH2D1A, XIAP, ITK, CD27, PRF1, STXBP2, UNC13D, LYST, RAB27A, STX11, AP3B1	Mononucleosis fulminante, trastornos linfoproliferativos malignos y no malignos, gammaglobulinemia, autoinmunidad
Papilomavirus	Verrugas	RHOH, EVER1, EVER2, CXCR4, DOCK8, GATA2, STK4, SPINK5	Las verrugas progresan a menudo a pesar de la terapia
Susceptibilidad global a las infecciones víricas	Infecciones virales progresivas graves	Todo tipo de deficiencias inmunes graves combinadas, IFNAR2	La presentación depende del virus y del órgano infectado
HONGOS			
<i>Candida</i>	Candida mucocutánea	AIRE, STAT1 (ganancia de función), CARD9, STAT3, IL17F, IL17RC, IL17RA, ACT1	Las deficiencias de AIRE se asocian con endocrinopatías y STAT1 (GOF) se asocia con autoinmunidad
Dermatofito <i>Aspergillus</i>	Invasión de tejido	CARD9	Autosomal recesivo
Hongos ambientales	Infecciones profundas	CYBB, CYBA, NCF1, NCF2	
	Infecciones profundas	CYBB, CYBA, NCF1, NCF2, GATA2, STAT1 (ganancia de función)	
		CD40L	

Tabla 148.2 Patrones clínicos característicos en algunas enfermedades por inmunodeficiencias primarias

MANIFESTACIONES	DIAGNÓSTICO
EN RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES PEQUEÑOS (0-6 MESES)	
Hipocalcemia, cara y pabellones auriculares inusuales, cardiopatía Desprendimiento tardío del cordón umbilical, leucocitosis, infecciones recurrentes	Síndrome de delección 22q11.2, anomalía de DiGeorge Defecto de la adhesión del leucocito
Candidiasis oral persistente, retraso del crecimiento, neumonía, diarrea Heces sanguinolentas, otorrea, eczema atópico	Inmunodeficiencia combinada grave Síndrome de Wiskott-Aldrich
EN LACTANTES Y NIÑOS PEQUEÑOS (6 MESES-5 AÑOS)	
Abscesos estafilocócicos recurrentes, neumonía estafilocócica con formación de neumatoceles, cara tosca, dermatitis pruriginosa Candidiasis oral, distrofia ungueal, endocrinopatías Estatura corta, pelo fino, varicela grave Albinismo oculocutáneo, infección recurrente, síndrome hemofagocítico	Síndrome de hiper-IgE, deficiencia PGM3 Poliendocrinopatía autoinmune, candidiasis, displasia ectodérmica Hipoplasia de cartílago y pelo con enanismo de miembros cortos Síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli, síndrome de Hermansky-Pudlak

La medida de las subclases de IgG es raramente útil para evaluar la función inmunitaria en los niños pequeños con infecciones recidivantes. Los niños pequeños están fuertemente regulados desde el punto de vista del desarrollo, con una producción muy variable en la primera infancia. Resulta difícil conocer el significado biológico de las diferentes deficiencias leves a moderadas de las subclases de IgG, sobre todo cuando se han descrito ausencias totales de IgG1, IgG2, IgG4 y/o IgA1 en individuos completamente asintomáticos debido a delecciones genéticas de las cadenas pesadas de Ig. Muchos niños sanos que tienen concentraciones bajas de IgG2 responden de forma normal a los抗原os polisacáridos cuando se les vacuna. En niños más mayores y adultos, una IgG2 baja puede ser un antecedente encontrado antes de evolucionar a una **inmunodeficiencia común variable (IDCV)**. Las respuestas específicas a vacunas suelen ser mucho más útiles que las determinaciones de las subclases de IgG.

A los pacientes que tienen **agammaglobulinemia** se les debe contar los linfocitos B sanguíneos mediante **citometría de flujo** utilizando anticuerpos monoclonales frente a抗原os CD específicos del linfocito B, habitual-

mente CD19 o CD20. Por lo general, alrededor del 5-10% de los linfocitos circulantes son linfocitos B. Estas células faltan en la agammaglobulinemia ligada al X (ALX) y en distintas enfermedades autosómicas recesivas muy inusuales, pero están habitualmente presentes en la IDCV, el déficit de IgA y los síndromes con hipergammaglobulinemia M. Esta distinción es importante porque los niños con hipogammaglobulinemia por ALX e IDCV pueden tener diferentes problemas clínicos y los dos trastornos implican claramente patrones de herencia diferentes. Los pacientes con IDCV tienen más problemas relacionados con las enfermedades autoinmunitarias y la hiperplasia linfoide. Las pruebas moleculares para la ALX y otros defectos de los linfocitos B (cap. 150.1) están indicadas en casos de pacientes que carecen de antecedentes familiares para ayudar a hacer el consejo genético.

Los **linfocitos T** y las **subpopulaciones de estos linfocitos** puedenarse mediante **citometría de flujo** utilizando anticuerpos monoclonales conjugados con pigmentos que reconocen抗原os CD presentes en los linfocitos T (es decir, el CD2, el CD3, el CD4 y el CD8). Esta es una prueba particularmente importante que debe realizarse en cualquier lactante

Tabla 148.3 Ayudas clínicas al diagnóstico de la inmunodeficiencia

SUGERENTE DE DEFECTO DE LAS CÉLULAS B (INMUNODEFICIENCIA HUMORAL)	SUGERENTE DE DISFUNCIÓN DE MACRÓFAGOS
Infecciones bacterianas recidivantes de las vías respiratorias superiores e inferiores	Infección micobacteriana atípica diseminada, infección recidivante por <i>Salmonella</i>
Infecciones cutáneas recidivantes, meningitis, osteomielitis secundaria a bacterias encapsuladas (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>)	Infección fatal después de la vacunación con BCG
Parálisis después de la vacunación con poliovirus atenuado vivo	Síndromes congénitos con inmunodeficiencia
Niveles reducidos de inmunoglobulinas	Ataxia-telangiectasia: ataxia, telangiectasia
SUGERENTE DE DEFECTO DE CÉLULAS T (INMUNODEFICIENCIA COMBINADA)	Síndrome poliglandular autoinmune: hipofunción de uno o más órganos endocrinos, candidiasis mucocutánea crónica
Enfermedad sistémica después de la vacunación con cualquier virus vivo o bacilo Calmette-Guérin (BCG)	Hipoplasia del cartílago-cabello: enanismo con extremidades cortas, pelo escaso, neutropenia
Complicación inusual potencialmente mortal después de la infección con virus benignos (neumonía de células gigantes con sarampión; neumonía por varicela)	Síndrome de Wiskott-Aldrich: trombocitopenia, género masculino, eczema
Candidiasis oral crónica después de los 6 meses de edad	Síndrome de Chédiak-Higashi: albinismo oculocutáneo, nistagmo, infecciones bacterianas recidivantes, neuropatías periféricas
Candidiasis mucocutánea crónica	Síndrome de DiGeorge (síndrome de delección 22q): facies inusual, defecto cardíaco, hipocalcemia
Enfermedad de injerto contra huésped después de una transfusión de sangre	SUGERENTE DE ASPLENIA
Reducción de los recuentos de linfocitos para la edad	Heterotaxia, cardiopatía congénita compleja, cuerpos Howell-Jolly en frotis de sangre, anemia drepanocítica
Niveles bajos de inmunoglobulinas	
Ausencia de ganglios linfáticos y amígdalas	
Timo pequeño	
Diarrea crónica	
Retraso en el desarrollo	
Infecciones recidivantes con organismos oportunistas	

De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editores: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, p 750.

Tabla 148.4 Manifestaciones características de las enfermedades por inmunodeficiencia primaria

CARACTERÍSTICA	DEFECTO PREDOMINANTE DE LINFOCITO T	DEFECTO PREDOMINANTE DE LINFOCITO B	DEFECTO DE GRANULOCITOS	DEFECTO CITOLÍTICO	DEFECTO DEL COMPLEMENTO
Edad al comienzo de la infección	Comienzo temprano, habitualmente a los 2-6 meses	Comienzo después de reducción de anticuerpos maternos, habitualmente pasados los 5-7 meses, infancia tardía a fase adulta	Más frecuentemente, comienzo temprano	Generalmente comienzo en la infancia	Comienzo a cualquier edad
Microorganismos patógenos específicos	Bacterias: bacterias grampositivas y gramnegativas y micobacterias frecuentes Virus: CMV, VEB, adenovirus, parainfluenza 3, varicela, enterovirus Hongos: <i>Candida</i> y <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Bacterias: neumococos, estreptococos, estafilococos, <i>Haemophilus</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Mycoplasma</i> Virus: enterovirus*	Bacterias: estafilococos, <i>Serratia</i> , <i>Salmonella</i> , micobacterias No generalmente	No normalmente CMV, VEB	Bacteria: organismos encapsulados (C1, C4, C2, C3), <i>Neisseria</i> (FP, FD, FH, FI, C3, C5, C6, C7, C8, C9) No generalmente
Órganos afectados	Candidiasis mucocutánea extensa, pulmones, detención del crecimiento, diarrea prolongada	Infecciones sinopulmonares recurrentes, síntomas digestivos crónicos, malabsorción, artritis, meningoencefalitis por enterovirus*	Piel: abscesos, impétigo, celulitis Ganglios linfáticos: adenitis supurativa Cavidad oral: gingivitis, úlceras bucales Órganos internos: abscesos, osteomielitis	El síndrome hemofagocítico puede afectar a cualquier órgano	Infecciones profundas o sistémicas
Manifestaciones especiales	Enfermedad de injerto contra huésped causada por linfocitos T maternos o transfusión de sangre no irradiada BCG o varicela diseminadas tras vacunación Autoinmunidad común en defectos moderados de las células T	Autoinmunidad Neoplasia maligna linforreticular: linfoma, timoma	Unión prolongada del cordón umbilical, mala curación de las heridas	SLE (C1, C4, C2), glomerulonefritis (C3), síndrome hemolítico urémico atípico (FH, FI, MPC, C3, FB)	

*Agammaglobulinemia ligada al X (Bruton).

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; CMV, citomegalovirus; LES, lupus eritematoso sistémico; VEB, virus de Epstein-Barr.

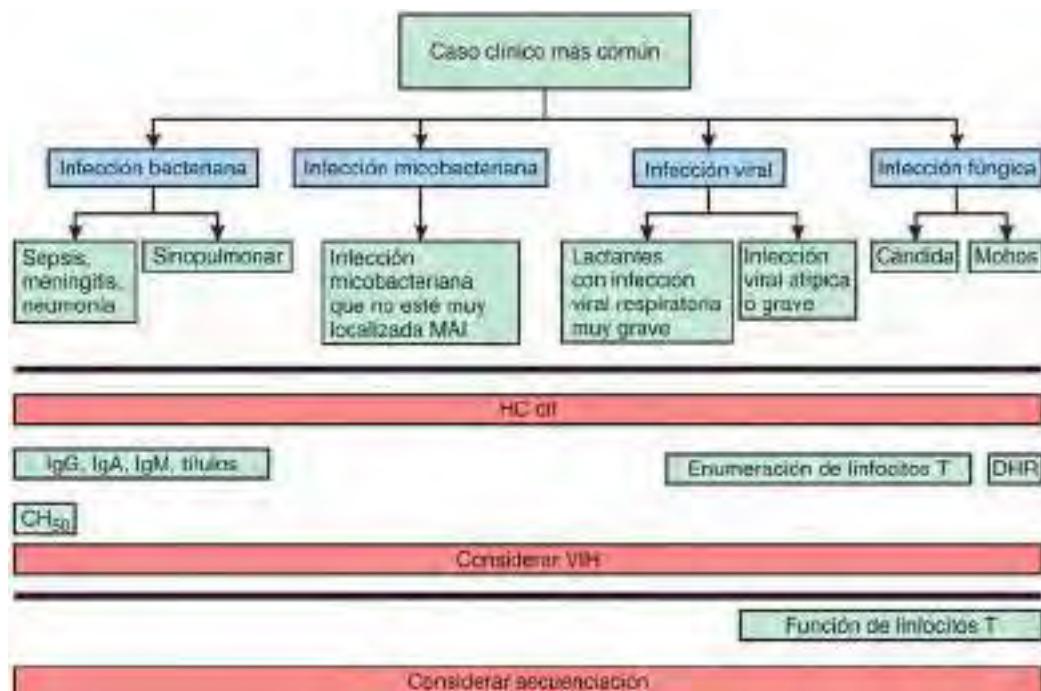


Fig. 148.1 Algoritmo de pruebas diagnósticas para las enfermedades por inmunodeficiencias primarias. Los casos clínicos más comunes se enumeran en la parte superior. El primer nivel de pruebas se encuentra debajo de cada categoría entre las líneas oscuras. El segundo nivel de pruebas se encuentra debajo de la segunda línea oscura. DHR, dihidrorrodamina; HC, hemograma completo; MAI, infección por *Micobacterium avium* intracelular.

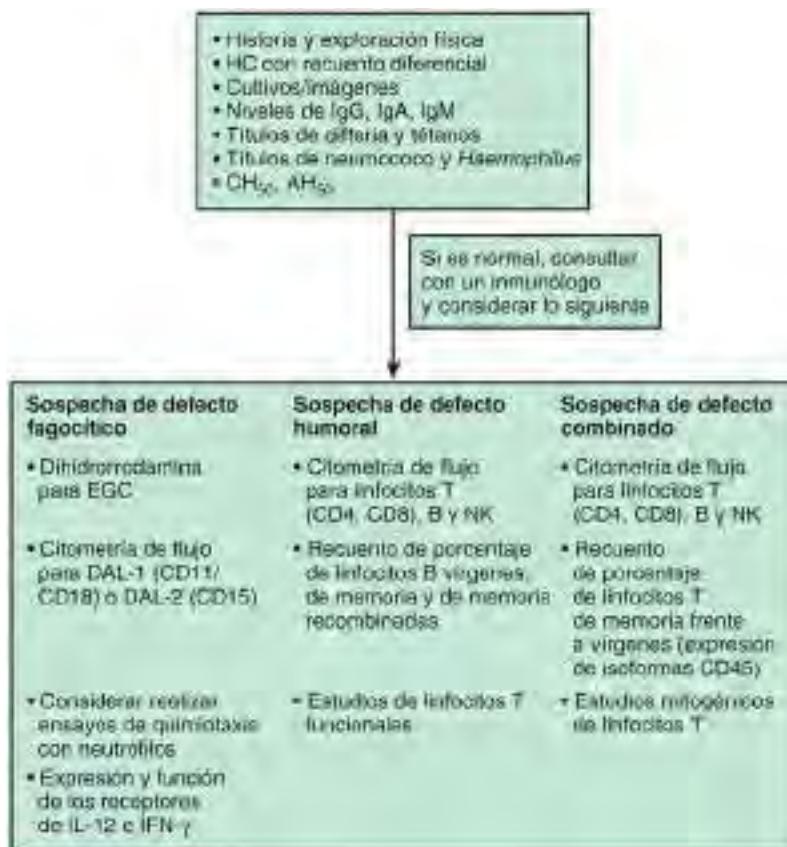


Fig. 148.2 Estudios iniciales y de seguimiento de pacientes con sospecha de inmunodeficiencia. Se recomienda consultar con un inmunólogo clínico para guiar las pruebas avanzadas e interpretar los resultados. DAL, deficiencia de la adhesión del leucocito; EGC, enfermedad granulomatosa crónica; HC, hemograma completo; IFN, interferón; IL, interleucina; NK, linfocitos natural killer. (De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors: Nelson pediatric symptom-based diagnosis, Philadelphia, 2018, Elsevier, p 753.)

Tabla 148.5 Características físicas especiales asociadas a las enfermedades por inmunodeficiencia

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	TRASTORNOS
CUTÁNEAS	
Eczema	Síndrome de Wiskott-Aldrich, IPEX, síndromes de hipergammaglobulinemia E, síndromes con hipereosinofilia, deficiencia de IgA
Pelo escaso o hipopigmentado	Hipoplasia de pelo y cartílago, síndrome de Chédiak-Higashi, síndrome de Griscelli
Telangiectasias oculares	Ataxia-telangiectasia
Albinismo oculocutáneo	Síndrome de Chédiak-Higashi
Dermatitis grave	Síndrome de Omenn
Eritrodermia	Síndrome de Omenn, IDCG, enfermedad de injerto contra huésped, síndrome de Comel-Netherton
Abscesos recurrentes con neumatoceles pulmonares	Síndrome de hiper-IgE
Granulomas recurrentes en órganos o abscesos, en especial en pulmón, hígado o recto	EGC
Abscesos o celulitis recurrentes	EGC, síndrome de hiper-IgE, defecto de adhesión del leucocito
Granulomas cutáneos	Telangiectasia atáxica, IDCG, IDCV, deficiencia de RAG
Úlceras orales	EGC, IDCG, neutropenia congénita
Periodontitis, gingivitis, estomatitis	Defectos del neutrófilo
Candidiasis oral o ungueal	Defectos de linfocitos T, defectos combinados (IDCV); candidiasis mucocutánea; síndromes de hiper-IgE; deficiencias de IL-12, IL-17, IL-23; deficiencia de CARD9; deficiencia de STAT1
Vitílico	Defectos de linfocitos B, candidiasis mucocutánea
Alopecia	Defectos de linfocitos B, candidiasis mucocutánea
Conjuntivitis crónica	Defectos de linfocitos B
EXTREMIDADES	
Acropaquias	Enfermedad pulmonar crónica causada por defectos de anticuerpos
Artritis	Defectos de anticuerpos, síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de hiper-IgM
ENDOCRINOLÓGICAS	
Hipoparatiroidismo	Síndrome de DiGeorge, candidiasis mucocutánea
Endocrinopatías (autoinmunitarias)	Candidiasis mucocutánea
Diabetes, hipotiroidismo	IPEX y síndromes de tipo IPEX
Deficiencia de hormona de crecimiento	Agammaglobulinemia ligada al X
Disgenesia gonadal	Candidiasis mucocutánea
SANGUÍNEAS	
Anemia hemolítica	Defectos de linfocitos B y T, SLPA
Trombocitopenia, plaquetas pequeñas	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Neutropenia	Síndrome de hiper-IgM, variante de Wiskott-Aldrich, EGC
Trombocitopenia inmunitaria	Defectos de linfocitos B, SLPA
ESQUELÉTICAS	
Enanismo de miembros cortos	Enanismo de miembros cortos con defectos de linfocitos T o B
Displasia ósea	Deficiencias de ADA, hipoplasia de cartílago y hueso

ADA, adenosina desaminasa; EGC, enfermedad granulomatosa crónica; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; IDCV, inmunodeficiencia común variable; IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; SLPA, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.

De Goldman L, Ausiello D: *Cecil textbook of medicine*, ed 22, Philadelphia, 2004, Saunders, p 1599.

Tabla 148.6 Pruebas inmunológicas de detección inicial en el niño con infecciones recurrentes

RECUENTO SANGUÍNEO COMPLETO, DIFERENCIAL Y TASA DE SEDIMENTACIÓN DE ERITROCITOS	PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DEFECTOS DE CÉLULAS T Recuento absoluto de linfocitos (los resultados normales van en contra del defecto de células T) Recuento absoluto de neutrófilos (los resultados normales van en contra de la neutropenia congénita o adquirida y [normalmente] ambas formas de deficiencia de la adhesión leucocitaria, en las cuales se presentan recuentos elevados incluso entre infecciones) Recuento de plaquetas (el resultado normal excluye el síndrome de Wiskott-Aldrich) Cuerpos Howell-Jolly (la ausencia va en contra de la asplenia) Tasa de sedimentación de eritrocitos (el resultado normal indica que es improbable que haya una infección bacteriana o micótica crónica)	PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DEFECTOS CELULARES FAGOCÍTICOS Microscopia (anómala en algunas neutropenias) Ensayo de ráfagas respiratorias (anómala en la enfermedad granulomatosa crónica)	PRUEBA DE DETECCIÓN DE LA DEFICIENCIA DEL COMPLEMENTO CH_{50} (casi ausente en la vía clásica y en las deficiencias de los componentes terminales) AH_{50} (casi ausente en la vía alternativa y en las deficiencias de los componentes terminales)
PRUEBAS DE DETECCIÓN DE DEFECTOS DE LAS CÉLULAS B IgG, IgA, IgM (bajo en la mayoría de los defectos de los anticuerpos) Isohemaglutininas (baja en agammaglobulinemia) Títulos de anticuerpos: tétanos, difteria, <i>Haemophilus influenzae</i> y neumococo (bajo en la mayoría de los defectos de los anticuerpos)			

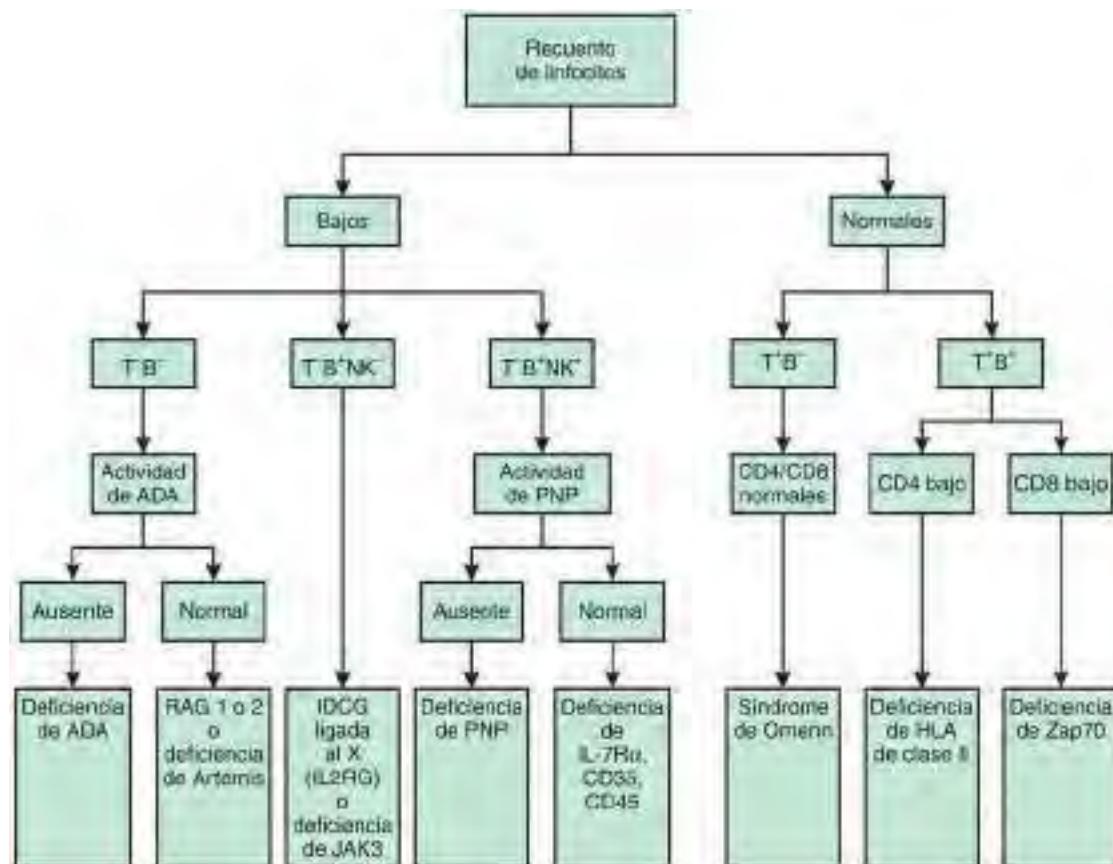


Fig. 148.3 Algoritmo para evaluar las deficiencias más comunes de la inmunidad celular. ADA, adenosina deaminasa; PNP, purina nucleósido fosforilasa. (De Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA, et al, editors: Pediatric allergy: principles and practice, ed 3, St Louis, 2016, Elsevier, p. 68.)

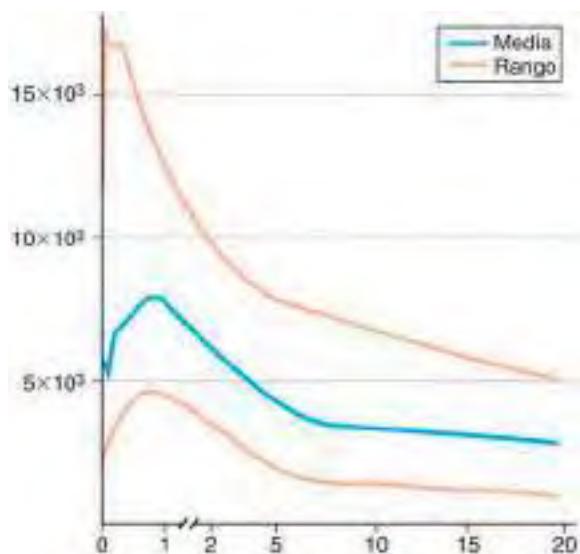


Fig. 148.4 Número absoluto de linfocitos en un sujeto normal durante la maduración. (Gráfica de datos tomada de Altman PL: Blood and other body fluids. Prepared under the auspices of the Committee on Biological Handbooks, Washington, DC, 1961, Federation of American Societies for Experimental Biology.)

linfopénico, porque los linfocitos T CD3+ suelen constituir el 70% de los linfocitos periféricos. En lo que se refiere al tipo molecular, los lactantes con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) son incapaces de producir linfocitos T, de manera que son linfopénicos en el momento del nacimiento. La citometría de flujo en los lactantes con sospecha de IDCG también debe incluir anticuerpos monoclonales frente a los linfocitos T vírgenes (CD45RA) y de memoria (CD45RO). En los lactantes normales, más del

95% de los linfocitos T son linfocitos T CD45RA+ (vírgenes). Si el lactante tiene una IDCG podrían detectarse linfocitos T maternos transferidos a través de la placenta mediante citometría de flujo, pero deberían ser sobre todo linfocitos T CD45RO+. La IDCG es una urgencia pediátrica que puede tratarse con éxito mediante un trasplante de células madre hematopoyéticas en más del 90% de los casos si se diagnostica antes de que se produzcan infecciones graves e intratables. En general, hay alrededor del doble de linfocitos T CD4+ (cooperadores) que de CD8+ (citotóxicos). Debido a que algunas inmunodeficiencias graves tienen linfocitos T con fenotipo normal, las pruebas de función del linfocito T pueden ser de utilidad. Los linfocitos T pueden estimularse directamente con **mitógenos** como la fitohemaglutinina, la concanavalina A o el mitógeno *Phytolacca americana*. Tras 3-5 días de incubación con el mitógeno se mide la proliferación de linfocitos T. Otros estimuladores que pueden utilizarse para evaluar la función del linfocito T en el mismo tipo de análisis son los antígenos (*Candida* o toxoide tetánico) y células alógenas.

Los **linfocitos natural killer (NK)** pueden contarse mediante citometría de flujo usando anticuerpos monoclonales frente a los antígenos CD específicos de estos linfocitos CD16 y CD56. La función NK se evalúa midiendo la destrucción de las células diana y la citometría de flujo para CD107a, un marcador de desgranulación.

La **enfermedad granulomatosa crónica** debe sospecharse en todo paciente que presente abscesos estafilocócicos recidivantes o infecciones por hongos. La enfermedad granulomatosa crónica puede evaluarse mediante pruebas de detección sistemática que midan el estallido respiratorio del neutrófilo tras la estimulación con éster de forbol. Los **deficiencias de la adhesión de los leucocitos (DAL)** pueden diagnosticarse fácilmente mediante análisis citométricos de flujo de linfocitos o neutrófilos sanguíneos, empleando anticuerpos monoclonales frente a CD18 o CD11 (DAL-1) o frente a CD15 (DAL-2). Los **defectos de neutrófilos** están normalmente asociados a neutropenia con anomalías morfológicas que se pueden observar al microscopio. Por tanto, un HC con diferencial, evaluación microscópica y la citometría de flujo descrita anteriormente, a menudo dan como resultado un diagnóstico. Esto mismo no es aplicable a **defectos de macrófagos**, que se encuentran generalmente asociados con susceptibilidad a micobacterias, y las pruebas requieren análisis funcionales avanzados o secuenciación.

Tabla 148.7 Pruebas de laboratorio en inmunodeficiencia

PRUEBAS DE CRIBADO	PRUEBAS AVANZADAS	PRUEBAS DE INVESTIGACIÓN O ESPECIALES
DEFICIENCIA DE LINFOCITO B Concentraciones de IgG, IgM, IgA e IgE Títulos de isoanticuerpos Respuesta de Ac a抗原os de vacunas (p. ej., tétanos, difteria, neumococos, <i>Haemophilus influenzae</i>)	Número de linfocitos B (CD19 o CD20) Respuestas de Ac a vacunas de refuerzo o vacunas nuevas	Fenotipificación avanzada de linfocitos B Biopsias (p. ej., ganglios linfáticos) Respuesta de Ac a抗igenos especiales (p. ej., bacteriófago ϕ X174), análisis de mutación
DEFICIENCIAS DE LINFOCITO T Recuento de linfocitos Radiografía de tórax para estudio de tamaño del timo* TREC	Número de subgrupos de linfocitos T (CD3, CD4, CD8) Respuesta proliferativa a mitógenos,抗igenos, células alógenas Análisis de la delección 22q11.2	Citometría de flujo avanzada Análisis enzimáticos (p. ej., ADA, PNP) Análisis de la mutación, estudios de activación de linfocitos T
DEFICIENCIA DE FAGOCITOS Recuento y forma de leucocitos Análisis de estallido respiratorio	Análisis de moléculas de adhesión (p. ej., CD11b/CD18, ligando de selectina) Análisis de mutación	Análisis de mutación Análisis de la función de los macrófagos
DEFICIENCIA DEL COMPLEMENTO Actividad CH ₅₀	AH ₅₀ , actividad	Análisis de componentes específicos

*Solo en lactantes.

Ac, anticuerpo; ADA, adenosina desaminasa; C, complemento; CH, complemento hemolítico; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; HLA, antígeno leucocitario humano; Ig, inmunoglobulina; MPO, mieloperoxidasa; NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; PNP, purina nucleósido fosforilasa; TREC, círculo de escisión de reordenamiento del receptor del linfocito T; ϕ X, antígeno de fago.

Cuando las infecciones invasivas por organismos encapsulados o *Neisseria* llevan a sospechar un defecto en el complemento, se debe obtener un **análisis de CH₅₀**. Este análisis biológico mide la integridad de toda la vida del complemento y ofrece resultados anómalos si la vía clásica o los componentes finales están desapareciendo. Los déficits génicos del sistema del complemento habitualmente tienen un CH₅₀ casi ausente, aunque la causa más frecuente de un CH₅₀ bajo es un transporte inadecuado de la muestra. Las proteínas del complemento son extremadamente lábiles y deben ser transportadas en hielo. Los ensayos de factores específicos están disponibles en los laboratorios de referencia. Entre las causas raras de susceptibilidad a *Neisseria* se incluyen los defectos en la vía alternativa del complemento, y la prueba para este defecto es el **análisis de AH₅₀**. Es importante identificar la deficiencia de un componente específico en el tipo de herencia para el consejo genético. El déficit de properdina está ligado al cromosoma X, y otras deficiencias son autosómicas recesivas o autosómicas dominantes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Sección 2

Los sistemas de linfocitos T, B y natural killer

Capítulo 149

Desarrollo y función linfocitarios

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

inmunitario. El **sistema inmunitario** de los vertebrados integra dos mecanismos de respuesta fundamentales. La **inmunidad innata (espontánea)** es rápida y utiliza receptores codificados en la línea germinal. Las defensas innatas comprenden respuestas intrínsecas de las células a infecciones virales, respuestas leucocitarias a patógenos y mediadores solubles como las proteínas del complemento. La **inmunidad adquirida (adaptativa)** es específica para las células T y B. Estas células se someten a la recombinación del ADN para generar receptores y requieren un proceso de educación para minimizar las células autorreactivas. Además, hay subconjuntos de linfocitos que son innatos por naturaleza y que no requieren recombinación del ADN o utilizan un solo evento de recombinación para generar un receptor monoespecífico.

LINFOPOYESIS EN EL FETO

Las células madre hematopoyéticas pluripotenciales aparecen primero en el saco uterino a las 2,5-3 semanas de edad gestacional, emigran al hígado fetal en la 5.^a semana de gestación y después residen en la médula ósea, donde permanecen durante toda la vida (fig. 149.1). Las células madre linfocitarias se desarrollan y se diferencian a los linfocitos T, B o *natural killer* (NK), según los órganos o tejidos a los cuales se dirigen las células madre. El desarrollo de los **órganos linfáticos primarios** (timo y médula ósea) comienza en la mitad del primer trimestre de gestación y evoluciona con rapidez. El desarrollo de los **órganos linfáticos secundarios** (bazo, ganglios linfáticos, amígdalas, placas de Peyer y lámina propria) acontece poco después. Estos órganos continúan sirviendo de zonas de diferenciación de los linfocitos T, B y NK a partir de las células madre a lo largo de la vida. La organogénesis inicial y la diferenciación continua de células son el resultado de la interacción de una gran cantidad de moléculas de superficie de las células linfocitarias y ambientales y proteínas segregadas por las células implicadas. Los **grupos de diferenciación** (CD, *clusters of differentiation*) hacen referencia a proteínas celulares (tabla 149.1), mientras que las **citocinas** y **quimiocinas** hacen referencia a mediadores solubles de la función inmune (tabla 149.2).

Desarrollo y diferenciación del linfocito T

El rudimento tímico primitivo se forma del ectodermo de la tercera hendidura branquial y del endodermo de la tercera bolsa branquial en la 4.^a semana de gestación. Los rudimentos derecho e izquierdo en la 7.^a-8.^a semana se fusionan en la línea media. Los precursores del linfocito T vehiculizados por la sangre desde el hígado fetal comienzan entonces a colonizar el mesénquima peritímico en la 8.^a semana de gestación y entre las 8-8,5 semanas de gestación se mueven dentro del timo. Las primeras células que entran en el timo se encuentran en la región subcapsular y no expresan CD3, CD4, CD8 ni otro tipo de receptor del linfocito T (TCR). Estos precursores de las células linfocíticas se activan para proliferar y convertirse en timocitos mediante interacciones con el estroma tímico. Las células se detienen en este estadio hasta que reorganizan de forma productiva la cadena β del TCR. La cadena β se une entonces con la cadena sustituta pre-T α . Este proceso com-

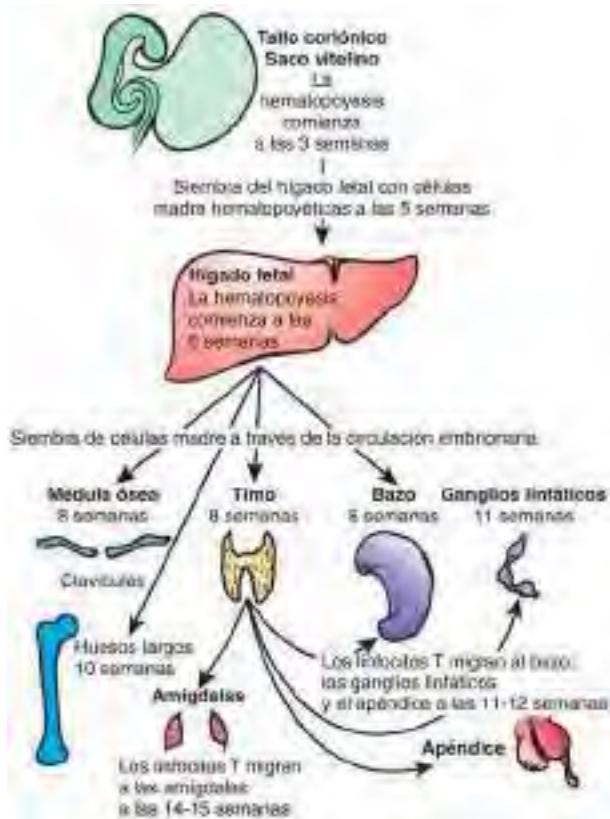


Fig. 149.1 Patrones de migración de las células madre hematopoyéticas y de los linfocitos maduros durante el desarrollo fetal humano. (De Haynes BF, Denning SM: Lymphopoiesis. En Stamatoyannopoulos G, Nienhuis A, Majerus P, editors: Molecular basis of blood diseases, ed 2, Philadelphia, 1994, Saunders.)

prueba la función de la cadena β , y si se produce la señalización, la reorganización de las cadenas β cesa. En ese momento, el CD4 y el CD8 se expresan simultáneamente (p. ej., son timocitos con doble positividad). Los timocitos corticales fetales están entre las células que se dividen con más rapidez en el cuerpo y aumentan de número más de 100.000 veces en 2 semanas después de que los citoblastos entren en el timo. A medida que estas células proliferan y maduran, migran hacia la parte más profunda de la corteza tímica. Los timocitos con doble positividad empiezan la reordenación eficiente del locus de la cadena α . El reordenamiento del gen del TCR se produce mediante un proceso en el cual se unen grandes bloques no contiguos de ADN. Los bloques V (**variable**), D (**diversidad**) y J (**unión, joining**) existen en familias de segmentos mínimamente diferentes. Las combinaciones aleatorias de los segmentos dan lugar a una enorme diversidad de TCR que hace posible que los seres humanos reconozcan millones de antígenos diferentes. El reordenamiento de los genes del TCR requiere la presencia de los **genes activadores de recombinasa**, RAG1 y RAG2, así como otros componentes de la recombinasa.

A medida que los timocitos corticales inmaduros comienzan a expresar TCR tiene lugar el proceso de selección positiva y negativa. La **selección positiva** se produce en timocitos inmaduros, reconociendo los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) presentes en las células epiteliales tímicas corticales. Algunas células se seleccionan para madurar y convertirse en células con una sola positividad CD4 o CD8. La **selección negativa** se produce después en la médula tímica en las células del epitelio medular tímico. Las células autorreactivas sufren apoptosis y mueren. Los linfocitos T comienzan a emigrar del timo hasta el bazo, los ganglios linfáticos y el apéndice en las semanas 11.^a-12.^a de la vida embrionaria, y a las amígdalas en las semanas 14.^a-15.^a. Dejan el timo a través del torrente sanguíneo y se distribuyen por todo el cuerpo, con concentraciones más intensas en las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos, las áreas periorientales del bazo y el conducto linfático torácico. Los emigrantes tímicos recientes coexpresan las isoformas de CD45RA y CD62L (L-selectina).

La reordenación del locus del TCR durante el desarrollo intratímico del linfocito T da lugar a la escisión del ADN y los elementos escindidos

forman episomas circulares. Estos **círculos de escisión de la recombinación del TCR** pueden detectarse en los linfocitos T que son emigrantes tímicos recientes. Los círculos de escisión de la recombinación del TCR detectados en gotas secas de sangre recogidas de los lactantes poco después del nacimiento es la prueba de cribado utilizada en los recién nacidos para la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). En la 12.^a semana de gestación, los linfocitos T pueden proliferar en respuesta a lectinas vegetales, como la fitohemaglutinina y la concavalina A. Se han encontrado linfocitos T antigeno-específicos en la 20.^a semana de gestación. Los **corpúsculos (cuerpos) de Hassall**, que son espirales de células epiteliales medulares diferenciadas, se ven por primera vez en la médula tímica en la 16.^a-18.^a semana de la vida embrionaria.

Desarrollo y diferenciación del linfocito B

El desarrollo del linfocito B comienza en el hígado fetal sobre la 7.^a semana de gestación. Las células madre CD34 del hígado fetal se siembran en la médula ósea de las clavículas en la 8.^a semana de vida embrionaria y en la de los huesos largos en la 10.^a semana (v. fig. 149.1). A medida que los linfocitos B se diferencian a partir de los citoblastos primitivos, prosiguen a través de estadios caracterizados por el reordenamiento secuencial de segmentos de genes de inmunoglobulinas para generar un repertorio diverso de receptores para el antígeno. El **prolinfocito B** inicial es el primer descendiente de la célula troncal pluripotencial comprometida en la línea B y en este estadio se reordena primero el locus de la cadena pesada. En el prolinfocito B inicial, los reordenamientos D-J se hacen en los dos cromosomas. En el prolinfocito B final, el segmento V se reordena hacia un segmento génico D-J. La siguiente fase es la del **prelinfocito B**, durante la cual los genes de la cadena ligera de las inmunoglobulinas (Ig) se reordenan. El prelinfocito B se distingue por la expresión de cadenas pesadas μ citoplasmáticas pero no de IgM de superficie (IgMs), porque todavía no se ha producido ninguna cadena ligera de inmunoglobulina. Despues viene la fase de **linfocito B inmaduro**, durante la cual los genes de la cadena ligera ya se han reordenado y se expresa IgM pero no IgD. Los linfocitos B inmaduros salen de la médula ósea para dirigirse a los órganos linfoides secundarios. La última fase de desarrollo del linfocito B que no depende del antígeno es el **linfocito B maduro virgen**, que coexpresa IgMs e IgDs. Los prelinfocitos B pueden encontrarse en la vida fetal en la 7.^a semana de gestación, los linfocitos B IgMs+ e IgGs+ a la 7.^a-11.^a semana y los linfocitos B IgDs+ e IgAs+ en la 12.^a-13.^a semana. En la 14.^a semana de vida embrionaria, el porcentaje de linfocitos circulantes que expresan IgMs e IgDs es el mismo que en la sangre del cordón, y algo superior al de la sangre de los adultos.

Los **estadios dependientes del antígeno** del desarrollo del linfocito B son los que se producen tras el estímulo de la célula B madura por un antígeno en los órganos linfoides secundarios. Una vez que la estimulación antigénica ha tenido lugar, los linfocitos B maduros pueden convertirse en linfocitos B de memoria o plasmablastos. Ambos resultados requieren la presencia de linfocitos T colaboradores.

Existen cinco **isotipos de inmunoglobulinas**, que se definen por cadenas pesadas únicas: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. La IgG y la IgM, los únicos isotipos fijadores del complemento, son las inmunoglobulinas más importantes de la sangre y de otros líquidos internos que nos protegen ante microorganismos infecciosos. La IgM se limita sobre todo al compartimento intravascular debido a su gran tamaño, mientras que la IgG está presente en todos los líquidos corporales internos. La IgA es la principal inmunoglobulina protectora de las secreciones externas en los aparatos digestivo, respiratorio y urogenital, pero también está presente en el torrente sanguíneo. La IgE, que se encuentra en líquidos corporales internos y externos, participa en la defensa del anfitrión frente a los parásitos. Pero, debido a los receptores de afinidad alta de la IgE presentes en los basófilos y los mastocitos, la IgE es el principal mediador de las reacciones alérgicas del tipo inmediato. Todavía no está clara la función de la IgD. Existen también **subclases de inmunoglobulinas**, incluidas cuatro subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) y dos subclases de IgA (IgA1 e IgA2). Cada una de estas subclases desempeña funciones biológicas diferentes. Se han observado IgM e IgE en la 10.^a semana de gestación e IgG en la 11.^a-12.^a semana.

Aunque estas fases de desarrollo del linfocito B se han descrito en el contexto de la ontogenia del linfocito B dentro del útero, es importante saber que a lo largo de la vida posnatal continúa el desarrollo de linfocitos B a partir de células madre pluripotenciales. Las células plasmáticas no suelen encontrarse en los tejidos linfáticos del feto hasta la 20.^a semana de gestación, y luego aparecen muy rara vez debido a que el útero constituye un ambiente estéril. El desarrollo linfóide intestinal ocurre relativamente tarde. Se han hallado placas de Peyer en un número significativo en el 5^o mes de vida intrauterina y se han visto células plasmáticas en la lámina propia en la 25.^a semana de gestación. Antes del nacimiento puede haber

Tabla 149.1

Clasificación CD de algunas moléculas de superficie del linfocito

NÚMERO CD	TEJIDO/LÍNEA	FUNCIÓN
CD1	Timocitos corticales; células de Langerhans	Presentación del antígeno a linfocitos RLT- $\gamma\delta$
CD2	Linfocitos T y NK	Se une a LFA-3 (CD58); vía alternativa de activación del linfocito T
CD3	Linfocitos T	Asociado al RLT; transduce señales desde el RLT
CD4	Subgrupo de linfocitos T cooperadores	Receptor para antígenos HLA de la clase II; asociado a tirosina cinasa p56 lck
CD7	Linfocitos T y NK y sus precursores	Mitogénico para linfocitos T
CD8	Subgrupo de linfocitos T citotóxicos; también en el 30% de linfocitos NK	Receptor para antígenos HLA de la clase I; asociado a tirosina cinasa p56 lck
CD10	Progenitores del linfocitos B	Escisión de péptidos
CD11a	Linfocitos T, B y NK	Con CD18, ligando para ICAM 1, 2 y 3
CD11b, c	Linfocitos NK	Con CD18, receptores para C3bi
CD16	Linfocitos NK	FcR para IgG
CD19	Linfocitos B	Regula la activación del linfocito B
CD20	Linfocitos B	Media la activación del linfocito B
CD21	Linfocitos B	C3d, también receptor para VEB; CR2
CD25	Linfocitos T, B y NK	Media transmisión de señales por IL-2
CD34	Células troncales	Se une a selectina L
CD38	Linfocitos T, B y NK y monocitos	Se asocia al ácido hialurónico
CD40	Linfocitos B y monocitos	Inicia cambio de isotipo cuando se une a su ligando
CD44	Médula ósea estromal y muchas otras células	Molécula de adhesión a la matriz
CD45	Todos los leucocitos	Tirosina fosfatasa que regula la activación linfocitaria; isoforma CD45R0 en linfocitos T de memoria, isoforma CD45RA en linfocitos T vírgenes
CD56	Linfocitos NK	Media adhesión homotípica de NK
CD62L	Marcadores de los emigrantes tímicos recientes También se encuentran en otros leucocitos	Molécula de adhesión celular
CD69	Linfocitos T y linfocitos NK	Marcador de activación temprana
CD73	Linfocitos T y B	Se asocia a AMP
CD80	Linfocitos B	Coestimulador con CD28 en los linfocitos T para aumentar el receptor para la IL-2 de afinidad alta
CD86	Linfocitos B	Coestimulador con CD28 en los linfocitos T para aumentar el receptor para la IL-2 de afinidad alta
CD117	Prolinfocitos B, timocitos con doble negatividad	Receptor para el factor del citocromo
CD127	Linfocitos T	Media transmisión de señales de IL-7
CD132	Linfocitos T, B y NK	Media transmisión de señales de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21
CD154	Linfocitos T CD4 ⁺ activados	Se une al CD40 en los linfocitos B e inicia el cambio de isotipo
CD278	Linfocitos T	Interactúa con B7-H2

AMP, adenosina monofosfato; ICAM, molécula de adhesión intracelular; IL, interleucina; LFA, antígeno activante de la función del leucocito; NK, natural killer; TCR, receptor del linfocito T; VEB, virus de Epstein-Barr.

folículos primarios en los ganglios linfáticos, pero no suele haber folículos secundarios.

Un feto humano comienza a recibir cantidades significativas de IgG materna a través de la placenta alrededor de la 12.^a semana de gestación, y la cantidad aumenta de forma constante hasta que, en el nacimiento, la concentración sérica de IgG en el suero sanguíneo del cordón es comparable o superior a la materna. La IgG es la única clase que atraviesa la placenta en un grado significativo. Las cuatro subclases de IgG la atraviesan, pero la IgG2 con menor eficacia. En el suero sanguíneo del cordón se encuentran cantidades pequeñas de IgM (un 10% en la concentración en adultos) y algunos nanogramos de IgA, IgD e IgE. Como ninguna de estas proteínas atraviesa la placenta, se cree que tienen un origen fetal. Estas observaciones sugieren que ciertos estímulos antigenicos atraviesan normalmente la placenta para provocar respuestas, incluso en fetos no infectados. Algunos lactantes atópicos tienen, en ocasiones, anticuerpos IgE frente a antígenos, como la clara del huevo, a los cuales no se han expuesto, al menos de forma conocida,

durante la vida posnatal, lo que indica que la síntesis de estos anticuerpos IgE podría haberse inducido en el feto por antígenos ingeridos por la madre.

Desarrollo de los linfocitos natural killer

Se encuentra actividad NK en células fetales hepáticas humanas a la 8.^a-11.^a semana de gestación. Los linfocitos NK también derivan de precursores de la médula ósea. No es necesario el procesamiento tímico para el desarrollo de los linfocitos NK, aunque estas células se han encontrado en el timo. Tras su liberación de la médula ósea, los linfocitos NK entran en la circulación o emigran al bazo, y muy pocos se quedan en los ganglios linfáticos. En los sujetos normales, los linfocitos NK representan el 8-10% de los linfocitos. Ciertos tejidos albergan un gran contenido de linfocitos NK.

Al contrario que los linfocitos T y B, los linfocitos NK no reordenan los genes del receptor del antígeno durante su desarrollo, sino que se definen por su capacidad funcional para mediar la citotoxicidad no específica frente al antígeno. Los linfocitos NK tienen receptores inhibidores de la citólisis que

Tabla 149.2 Citocinas más comunes

CATEGORÍA	CITOCINA	FUNCIÓN
Interferones	IFN- α	Defensa antiviral
	IFN- β	Defensa antiviral
	IFN- γ	Defensa antiviral
Respuesta innata	TNF	Regulación de las moléculas de adhesión endotelial para el reclutamiento de neutrófilos; activa los macrófagos
	IL-1 β IL-12	Impulsa la respuesta inflamatoria, fiebre Diferencia los linfocitos T a Th1, activa linfocitos NK
Regulación linfocítica	IL-2	Factor clave del crecimiento de los linfocitos T
	IL-4	Diferencia los linfocitos T a Th2
	IL-6	Factor de crecimiento para linfocitos B
	IL-7	Factor homeostático de linfocitos T
	IL-10	Factor de crecimiento para linfocitos B, inmunosupresor
	IL-12	Diferencia los linfocitos T a Th1, activa linfocitos NK
	IL-17	Diferencia los linfocitos T a Th17, estimula la expresión del péptido antimicrobiano
	IL-21	Apoya los cambios de clase de los linfocitos B

IL, interleucina; NK, natural killer; Th, T colaborador; TNF, factor de necrosis tumoral.

reconocen ciertos antígenos MHC e inhiben la lisis de tejidos propios. Los receptores activadores de NK reconocen la proteína del estrés, y el equilibrio entre la activación y la inhibición de los receptores determina la acción de los linfocitos NK. Si una infección viral reduce la expresión de MHC de clase I, la pérdida de la función inhibitoria provoca citotoxicidad. Los altos niveles de proteínas de estrés, típicamente observados en infecciones virales, también pueden activar la citotoxicidad.

Coreografía de linfocitos

La principal función de los linfocitos T es enviar señales a los linfocitos B para que sinteticen anticuerpos para matar las células infectadas por virus o las células tumorales y activar los macrófagos para la muerte de microorganismos intracelular. El subconjunto de **linfocitos T reguladores (Treg)** es crucial en la prevención de respuestas autoinmunes. Las células T son activadas por el antígeno presentado por las **células presentadoras de antígenos (APC)**. Estas son usualmente células dendríticas, macrófagos o linfocitos B. Para que esta unión sea de afinidad alta, varias moléculas de los linfocitos T, además del TCR, se adhieren a las moléculas de las APC o las células diana. La molécula CD4 se une directamente a las moléculas de la clase II del MHC en las APC. El CD8, presente en los linfocitos T citotóxicos, se une a la molécula de la clase I del MHC en la célula diana. El antígeno 1 asociado a la función del linfocito (LFA-1) en el linfocito T se une a una proteína llamada **ICAM-1** (molécula de adhesión intercelular 1), denominada **CD54**, en las APC. CD2 en los linfocitos T se une a LFA-3 (CD58) en las APC. Con la adhesión de los linfocitos T a las APC (la sinapsis inmunitaria), los linfocitos T cooperadores (Th) se estimulan para que produzcan interleucinas y aumenten la expresión en su superficie de moléculas como el ligando de CD40 (CD154), que ayuda a los linfocitos B y a los linfocitos T citotóxicos a destruir sus objetivos. Una red de seguridad clave para garantizar la activación adecuada de las células T en el contexto de una amenaza real es el requisito de la coestimulación de las células T. Las APC que han encontrado un patógeno expresan CD80 y CD86. El compromiso de estas moléculas proporciona una segunda señal coestimulante. Sin la coestimulación, la célula T se convertirá en *anárgica* o no funcional.

En la **respuesta primaria de anticuerpos**, el antígeno original es transportado hasta un ganglio linfático de drenaje, capturado por el complemento, es captado por células especializadas llamadas **células dendríticas foliculares (FDC, follicular dendritic cells)** y expresado en su superficie. Los linfocitos B maduros que expresan IgMs específica frente a ese antígeno se unen entonces al antígeno presente en la superficie de las FDC. Si la afinidad del anticuerpo IgMs del linfocito B por el antígeno presente en las FDC es lo suficientemente fuerte, y si los linfocitos T activados proporcionan otras señales, el linfocito B evoluciona hacia un linfocito B de memoria o una célula plasmática productora de anticuerpos. Las señales procedentes de

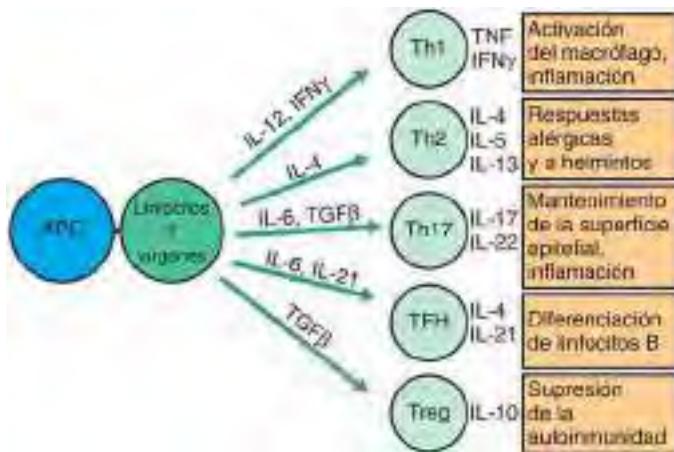


Fig. 149.2 La diferenciación de las células T en subconjuntos de memoria está estrictamente regulada por citocinas. Los subconjuntos específicos tienen funciones distintas en la defensa del huésped. APC, célula presentadora de antígenos; IFN, interferón; IL, interleucina; TFH, célula T ayudante folicular; TGF, factor de crecimiento transformante; Th, célula T ayudante; TNF, factor de necrosis tumoral.

los linfocitos T activados incluyen varias citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e IL-21) que secretan (v. tabla 149.2) y una molécula de superficie de linfocitos T, el ligando de CD40 o CD154, que tras el contacto del linfocito T CD4 con el linfocito B, se une al CD40 de la superficie del linfocito B. La unión del CD40 de los linfocitos B por el CD154 de los linfocitos T en presencia de ciertas citocinas hace que los linfocitos B proliferen e inicien la síntesis de inmunoglobulinas. En la respuesta inmunitaria primaria solo suelen producirse anticuerpos IgM, y la mayoría de ellos con una afinidad relativamente baja. Algunos linfocitos B se convierten en linfocitos B de memoria durante la respuesta inmunitaria primaria. La **respuesta secundaria del anticuerpo** tiene lugar cuando estos linfocitos B de memoria se encuentran otra vez con el antígeno. Las células B en desarrollo cambian sus genes de Ig de forma que sintetizan anticuerpos IgG, IgA e IgE con una mayor afinidad ante la exposición secundaria al mismo antígeno. Se forman de nuevo células plasmáticas igual que en la respuesta primaria, pero se generan muchas más células y con mayor rapidez y se sintetizan anticuerpos IgG, IgA e IgE. Además, los cambios en los genes de las Ig (hipermutación somática) aumentan la afinidad de estos anticuerpos.

El patrón exacto de respuesta de isotipo frente al antígeno en los sujetos normales varía según el tipo de antígeno y las citocinas presentes en el microambiente. Tanto los cambios de clase como la hipermutación somática dependen completamente de la ayuda de las células T colaboradoras. Por tanto, las células T representan una especie de guardián para la producción de anticuerpos específicos.

COMPORTAMIENTO LINFOCITARIO POSNATAL

Casi todos los linfocitos T de la sangre del cordón expresan la isoforma CD45RA (virgen), y persiste un predominio de linfocitos CD45RA sobre los CD45RO durante la infancia. Después de la mitad de la vida adulta, las células T CD45RO (de memoria) son las predominantes. Los linfocitos CD4 pueden subdividirse a su vez de acuerdo con las citocinas que producen cuando se activan. Los **linfocitos Th1** producen interleucina (IL)-2 e interferón (IFN)- γ , que favorecen las respuestas de hipersensibilidad retardada o del linfocito T citotóxico, mientras que los **linfocitos Th2** producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e IL-21 (v. tabla 149.2), que favorecen la respuesta de los linfocitos B y la sensibilización alérgica, los linfocitos **Th17** producen IL-17 y los **Treg** producen IL-10 (fig. 149.2). La diferenciación en estos subconjuntos de memoria viene dictada por el entorno de las citocinas que regula los factores de transcripción específicos y los cambios epigenéticos. *In vivo*, estos subconjuntos son en gran medida estables, pero en algunas circunstancias pueden cambiar a un subconjunto diferente. La importancia de estos subconjuntos es que las células de memoria responden a los antígenos más rápidamente y están preparados para producir las citocinas, lo que llevará más probablemente a la eliminación de los patógenos.

Los recién nacidos tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones por microorganismos gramnegativos, porque los anticuerpos IgM, potentes opsoninas que aumentan la fagocitosis, no atraviesan la placenta. La otra gran opsonina, C3b, también es menor en el suero del recién nacido que en el del adulto. Estos factores son probablemente responsables de que los polimorfonucleares del recién nacido no fagociten bien algunos microorganismos. Los

anticuerpos IgG transmitidos desde la madre sirven de manera adecuada para la mayoría de las bacterias grampositivas y los anticuerpos IgG frente a los virus aportan protección contra estos agentes. No obstante, debido a que existe una deficiencia relativa de la subclase IgG2 en la infancia, puede haber una deficiencia de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos capsulares. Dado que los lactantes prematuros han recibido menos IgG materna en el momento del nacimiento que los lactantes a término, la actividad opsonizadora del suero es baja frente a todos los tipos de microorganismos.

Los recién nacidos comienzan a sintetizar anticuerpos de la clase IgM a una velocidad mayor muy pronto después del nacimiento, en respuesta al inmenso estímulo antigenico de su nuevo ambiente. Los recién nacidos prematuros parecen tan capaces de hacer esto como los nacidos a término. Alrededor del 6.^o día después del nacimiento, la concentración sérica de IgM aumenta con rapidez. Este aumento continúa hasta conseguir las concentraciones del adulto aproximadamente al 1.^{er} año de edad. El suero del cordón del recién nacido normal no infectado no contiene IgA detectable. La IgA sérica se detecta normalmente por primera vez alrededor del 13.^{er} día de la vida posnatal pero se mantiene baja a lo largo de la infancia. La sangre del cordón contiene concentraciones de IgG comparables o mayores a las del suero materno. La IgG materna desaparece gradualmente durante los primeros 6-8 meses de vida, mientras aumenta la síntesis de IgG por parte del niño (IgG1 e IgG3 antes que IgG2 e IgG4 durante el primer año) hasta conseguir la concentración de IgG total del adulto alrededor de los 7-8 años. La IgG1 y la IgG4 alcanzan en primer lugar las concentraciones del adulto, seguidas de la IgG3 a los 10 años y de la IgG2 a los 12 años. La IgG sérica en los lactantes suele alcanzar su nivel más bajo alrededor del 3.^{er}-4.^o mes después del nacimiento. La tasa de desarrollo de la IgE, en general, sigue al de la IgA.

Después de alcanzarse las concentraciones del adulto de las tres principales inmunoglobulinas, estos valores permanecen constantes para un sujeto normal. La capacidad de producir anticuerpos específicos frente a antígenos proteínicos se encuentra intacta en el nacimiento, pero los lactantes no suelen producir anticuerpos frente a antígenos polisacáridos hasta pasados los 2 años de edad, a no ser que el polisacárido esté conjugado con un transportador proteínico, como en el caso de las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* del tipo b y de *Streptococcus pneumoniae*.

El porcentaje de linfocitos NK en la sangre del cordón suele ser menor que en la sangre de los niños y adultos, pero el número absoluto de linfocitos NK es aproximadamente el mismo debido al mayor número de linfocitos. La capacidad de los linfocitos NK de la sangre del cordón de mediar la lisis de las dianas en análisis de los linfocitos NK o en análisis de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos es alrededor de dos tercios la de los adultos.

Desarrollo de los órganos linfáticos

El tejido linfático es en proporción pequeño, pero está bien desarrollado en el nacimiento y madura con rapidez en el periodo posnatal. El timo es más grande respecto al tamaño del cuerpo durante la vida fetal, y en el momento del nacimiento suele tener dos tercios de su peso maduro, que alcanza durante el primer año de vida. No obstante, llega a tener una masa máxima justo antes de la pubertad y después involuciona de manera gradual. Al año de edad, todas las estructuras linfáticas están maduras desde el punto de vista histológico. Los recuentos absolutos de linfocitos en la sangre periférica también alcanzan un máximo durante el primer año de vida (v. fig. 149.2). El bazo, sin embargo, aumenta gradualmente su masa durante la maduración y no alcanza su peso completo hasta la fase adulta. El número medio de placas de Peyer en el nacimiento es la mitad que en la adultez, y aumenta en forma gradual hasta que el número medio del adulto se supera durante los años de la adolescencia.

HERENCIA DE LAS ALTERACIONES EN EL DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS T, B Y NK

Se han descrito más de 300 síndromes de inmunodeficiencia. Se han identificado defectos moleculares específicos para la mayoría de las enfermedades. La mayoría son rasgos recessivos con pérdida de función autosómica dominante ligada al cromosoma X, y también se observa una ganancia de función autosómica dominante. Entre los defectos se incluyen aquellos asociados con la ausencia de un tipo de célula, ya sea un linaje (p. ej., ausencia de células T en la IDC), ausencia de un subconjunto de células (p. ej., ausencia de Treg en el síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendo-crinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X) o disfunción de una célula (p. ej., los trastornos de linfohistiocitosis hemofagocítica). En algunos casos, se ven afectados múltiples tipos de células y, en algunos síndromes, el exceso de un determinado tipo o función celular altera el equilibrio crítico necesario para la homeostasis inmunitaria.

Capítulo 150 Defectos primarios de la producción de anticuerpos

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Entre las inmunodeficiencias primarias, las más prevalentes son las que afectan a la producción de anticuerpos. La falta selectiva de IgA es el defecto más frecuente, con cifras que van de 1 de cada 333 a 1 de cada 18.000 personas en diferentes razas y etnias. A los pacientes con déficit de anticuerpos se les suele reconocer porque sufren infecciones recidivantes por bacterias encapsuladas, sobre todo en las vías respiratorias superiores e inferiores. Algunos sujetos con déficits selectivos de IgA o lactantes con hipogammaglobulinemia transitoria pueden no tener infecciones, o presentar muy pocas. Estas enfermedades tienen una herencia poligénica compleja y probable, como el síndrome de inmunodeficiencia común variable (IDCV). Se han identificado los defectos genéticos en muchos trastornos de la producción de anticuerpos primarios (tabla 150.1) y algunos se han localizado (fig. 150.1). A veces el defecto no está en el propio linfocito B, sino en los linfocitos T necesarios para la función del linfocito B. Algunos trastornos están causados por factores desconocidos o son secundarios a una enfermedad subyacente o a su tratamiento (tabla 150.2).

AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X

Los pacientes con agammaglobulinemia ligada al X (ALX), o **agammaglobulinemia de Bruton**, tienen un defecto profundo en el desarrollo de los linfocitos B que da lugar a una hipogammaglobulinemia grave, ausencia de linfocitos B circulantes, amígdalas pequeñas o ausentes y falta de ganglios linfáticos palpables.

Genética y patogenia

El gen anómalo en la ALX se sitúa en el q22, en el brazo largo del cromosoma X, y codifica las tirosina cinasas de proteínas de linfocito B **BTK** (tirosina cinasa de Bruton). La BTK es miembro de la familia Tec de tirosina cinasas citoplasmáticas y se expresa en concentraciones elevadas en todas las líneas de células B, incluidos los prelinfocitos B. Algunos prelinfocitos B se encuentran en la médula ósea, pero el porcentaje de linfocitos B en la sangre periférica es inferior al 1%. El porcentaje de linfocitos T está aumentado, las subpoblaciones de linfocitos T son normales y la función del linfocito T se encuentra intacta. El timo es normal.

Se ha visto que **siete defectos autosómicos recessivos** dan lugar a la **agammaglobulinemia con falta de linfocitos B circulantes** (v. tabla 150.3), incluidas mutaciones de los genes que codifican: 1) el gen de la cadena pesada μ , 2) la Ig α y 3) las moléculas transductoras de señales Ig β , 4) una proteína adaptadora ligadora del linfocito B (BLNK), 5) el sustituto de la cadena ligera λ 5/14.1, 6) las repeticiones ricas en leucina 8 (LRRC8) y 7) la subunidad p85 α de la fosfatidilinositol-3-cinasa. Estas mutaciones son raras, pero son clínicamente indistinguibles de la forma ligada al cromosoma X.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los niños varones afectados por la ALX no experimentan problemas durante los primeros 6-9 meses de vida debido a los anticuerpos IgG transmitidos desde la madre. Después adquieren infecciones por microorganismos piogénicos extracelulares, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, a no ser que se les administren antibióticos o inmunoglobulinas profilácticas. Las infecciones comprenden la sinusitis, la otitis media, la neumonía o, con menor frecuencia, la septicemia o la meningitis. También son especialmente problemáticas las infecciones por *Mycoplasma*. No suelen verse infecciones micóticas crónicas; la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es rara. Las infecciones víricas suelen tratarse de la manera normal, con la excepción de los virus de la hepatitis y los enterovirus. Hubo varios ejemplos de **parálisis** cuando se administró la vacuna de la poliomielitis viva a estos pacientes, y se han producido infecciones del sistema nervioso central (SNC) crónicas, y a veces mortales, por varios virus ECHO y Coxsackie en un número significativo de pacientes. Se ha observado

Tabla 150.1 Base génica de los trastornos por déficits primarios de anticuerpos

GEN	FENOTIPO	TRASTORNO
BAFFR	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CD19	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CD20	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CD21	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CD81	IDCV	Hipogammaglobulinemia
CTLA4	IDCV	Hipogammaglobulinemia, pronunciada linfoproliferación y autoinmunidad
ICOS	IDCV	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad, neoplasia
LRBA	IDCV	Hipogammaglobulinemia, pronunciada linfoproliferación y autoinmunidad
NFKB2	IDCV	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad
NFKB1	IDCV	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad
PIK3CD	IDCV	Hipogammaglobulinemia, adenopatía
PI3KR1 (AD)	IDCV	Hipogammaglobulinemia
TNFRSF13B	IDCV	Hipogammaglobulinemia, baja penetrancia de la enfermedad
Desconocido	IDCV	Hipogammaglobulinemia, autoinmunidad La mayoría de pacientes con IDCV no tiene defectos genéticos conocidos
Desconocido	Deficiencia de subclase de IgG	Asociación variable con infecciones
Desconocido	Deficiencia específica de anticuerpos	Niveles de inmunoglobulinas normales con poca respuesta a las vacunas
Desconocido	Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia	La respuesta a las vacunas está generalmente conservada y la mayoría de los niños las superan a los 3 años
Desconocido	Deficiencia selectiva de IgA	IgA baja o ausente: concentraciones bajas de todas las inmunoglobulinas y de linfocitos B de memoria comutados en IDCV
BLNK	Agammaglobulinemia	Ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
BTK	Agammaglobulinemia	Ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B, agammaglobulinemia ligada a X
CD79A	Agammaglobulinemia	Pérdida de la Igα requerida para la transducción de señales, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
CD79B	Agammaglobulinemia	Pérdida de la Igβ requerida para la transducción de señales, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
IGHM	Agammaglobulinemia	Pérdida de la cadena pesada, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
IGLL1	Agammaglobulinemia	Pérdida de sustituto de la cadena ligera, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
PI3KR1 (AR)	Agammaglobulinemia	Pérdida de transducción de señal a través del receptor de linfocitos B, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
TCF3	Agammaglobulinemia	Pérdida de un factor clave para la transducción a través del receptor de linfocitos B, ausencia de producción de anticuerpos, falta de linfocitos B
AID	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE
CD40	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE, susceptibilidad a <i>Pneumocystis</i> y <i>Cryptosporidium</i>
CD154	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE, susceptibilidad a <i>Pneumocystis</i> y <i>Cryptosporidium</i>
INO80	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE
MSH6	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE, tumores malignos
UNG	Defecto de cambio de clase	Fallo para producir anticuerpos IgG, IgA e IgE
SH2D1A	Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X	Fenotipos variados entre los que se incluye la hipogammaglobulinemia
XIAP	Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X	Fenotipos variados entre los que se incluye la hipogammaglobulinemia
CD27	Linfoproliferación del VEB	Deficiencia de linfocitos B de memoria Hipogammaglobulinemia
NEMO	Displasia anhidrótica ectodérmica con inmunodeficiencia	Fenotipo altamente variable pero que incluye deficiencias específicas de anticuerpos y IDCV

IDCV, inmunodeficiencia común variable; VEB, virus de Epstein-Barr.

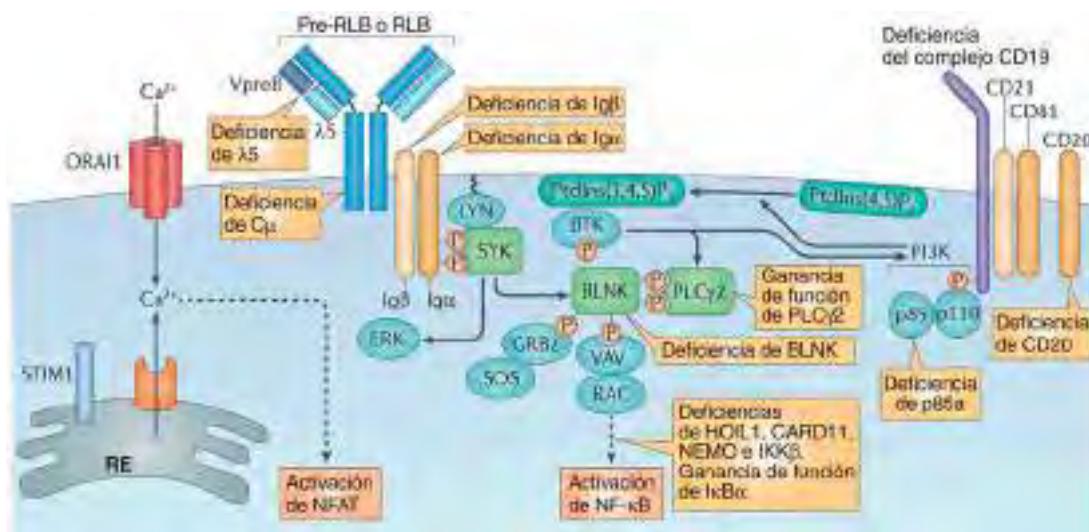


Fig. 150.1 El prelinfocito B recibe señales de proliferación y diferenciación a través del pre-receptor del linfocito B (RLB) y los correceptores Ig α e Ig β . En la transmisión de las señales del pre-RLB participan las estructuras tirosinicas de activación del receptor inmunitario (ITAM) de los correceptores Ig α e Ig β , que activan a la tirosina cinasa SYK. SYK activa o la vía de la cinasa reguladora de la señal extracelular (ERK) o fosforila (P) (junto a LYN) la proteína adaptadora ligadora del linfocito B (BLNK) y la tirosina cinasa de Bruton (BTK), lo que lleva a la activación de la fosfolipasa C γ 2 (PLC γ 2) y a la vía de la fosfoinositol 3-cinasa (PI3K). Los defectos en esta vía afectan al pre-RLB (en Cu o la pseudocadena ligera λ 5), a las moléculas de transducción de señales del pre-RLB Ig α e Ig β , a las moléculas situadas a continuación BTK, BLNK y PI3K, a los componentes del complejo coestimulador CD19 (CD19, CD21 y CD81) y al marcador del linfocito B CD20. El RLB activa la vía del factor nuclear κB canónico (NF-κB) a través de la proteína de apoyo CARD11 y la activación del complejo de la cinasa IκB (IKK) (que incluye IKK α , IKK β y NEMO [modulador esencial de NF-κB]). La activación de IKK lleva a la fosforilación y la degradación del inhibidor α del NF-κB (IκB α) y a la liberación consiguiente del heterodímero p50-p65 NF-κB, que entonces pasa al núcleo para regular la transcripción génica (no se muestra). Despues de la unión del antígeno a los receptores para el antígeno (como el RLB), se agotan los depósitos de Ca $^{2+}$ en el retículo endoplásmico, se activa STIM1 y se abren los canales del Ca $^{2+}$ activados por la liberación de Ca $^{2+}$ ORAI1, lo que da lugar a la entrada de Ca $^{2+}$ operada por los depósitos. Este influjo provoca la activación del factor de transcripción NFAT (factor nuclear del linfocito T activado). Las flechas con puntos indican los acontecimientos posteriores que participan en la transmisión de la señal. PtdIns(3,4,5)P₃, fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato; PtdIns(4,5)P₂, fosfatidilinositol-4,5-bifosfato; RE, retículo endoplásmico. (De Durandy A, Kracker S, Fischer A. Primary antibody deficiencies. Nat Rev Immunol 13:521, 2013.)

Tabla 150.2 Otros trastornos asociados a la inmunodeficiencia humoral

TRASTORNOS GÉNICOS	
Defectos de linfocitos T	La mayoría de los defectos de linfocitos T pueden tener déficit secundarios de imunoglobulinas
Síndromes complejos	Déficit de transcobalamina II e hipogammaglobulinemia, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, etc.
Anomalías cromosómicas	Síndrome del cromosoma 18q Deleción 22q11.2 Trisomía 8 y trisomía 21
TRASTORNOS SISTÉMICOS	
Neoplasia	Leucemia linfocítica crónica Inmunodeficiencia con timoma Linfoma de linfocitos T
Pérdida metabólica o física	Inmunodeficiencia causada por hipercatabolismo de inmunoglobulinas Inmunodeficiencia causada por pérdida excesiva de inmunoglobulinas y linfocitos
EXPOSICIONES AMBIENTALES	
Inducidas por fármacos	Fármacos antipalúdicos Captopril Carbamazepina Glucocorticoides Fenclofenaco Sales de oro Imatinib Penicilamina Fenitoína Sulfasalazina
Enfermedades infecciosas	Rubéola congénita Infección congénita por citomegalovirus Infección congénita por <i>Toxoplasma gondii</i> Virus de Epstein-Barr Virus de la inmunodeficiencia humana

un enterovirus que asocia una **miositis** parecida a la dermatomiositis. La **neutropenia** normalmente se detecta al diagnóstico cuando tiene lugar la infección, y puede asociarse a infecciones por pseudomonas o estafilococicas.

Diagnóstico

El diagnóstico de la ALX debe sospecharse si se encuentra una **hipoplasia linfática** en la exploración física (con escaso o ningún tejido amigdalino y ningún ganglio linfático palpable) y concentraciones séricas de IgG, IgA, IgM e IgE muy por debajo del límite del 95% de confianza respecto de controles con una raza y edad similares, habitualmente con menos de 100 mg/dl de inmunoglobulinas totales. En la ALX son anormalmente bajas las concentraciones de anticuerpos espontáneos frente a antígenos polisacáridos de hematies del tipo A y B (isoantígenos) y de los anticuerpos frente a antígenos que se administran en general en las vacunas, mientras que son típicamente normales en la hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia. La **citometría de flujo** es una prueba importante para demostrar la **falta de linfocitos B circulantes**, lo que distingue a la ALX de la mayoría de formas de la IDCV, del síndrome de la hipergammaglobulinemia M y de la hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia.

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE

La IDCV es un síndrome caracterizado por hipogammaglobulinemia. La IgG sérica debe ser menor de dos desviaciones estándar por debajo de la norma ajustada para la edad, con niveles de IgA e IgM bajos. Los pacientes con una IDCV pueden tener unas manifestaciones clínicas similares a los de la ALX en cuanto a los tipos de infecciones experimentadas y microorganismos implicados; sin embargo, la meningoencefalitis por enterovirus es rara en los pacientes con IDCV (tabla 150.3). Al contrario de lo que sucede en la ALX, la distribución por sexos en la IDCV es prácticamente igual, la edad a la que comienza es posterior y las infecciones pueden ser menos graves. La IDCV es el defecto de anticuerpos más común.

Genética y patogenia

La IDCV tiene un diagnóstico fenotípico con herencia poligénica en la mayoría de los casos. Los genes conocidos actualmente como causantes del fenotipo de la IDCV cuando han mutado son el déficit de ICOS (coestimulador inducible), SH2D1A (responsable de la enfermedad linfoproliferativa

Tabla 150.3 Fenotipos principales de las deficiencias primarias de anticuerpos

FENOTIPO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES	CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DEL LINFOCITO B
Agammaglobulinemia	Infecciones bacterianas (en la vía respiratoria) e infecciones por enterovirus	Ausencia de linfocitos B CD19
Inmunodeficiencia común variable (IDCV)	Infecciones bacterianas (de la vía respiratoria y del intestino), autoinmunidad, cáncer e incremento del riesgo de granulomas	Altamente variable; pueden verse linfocitos B de memoria disminuidos
Defectos del cambio de clase	Infecciones bacterianas y oportunistas	Disminuye la frecuencia de linfocitos B de memoria
Deficiencia selectiva de IgA	Con más frecuencia asintomática	Normal
Deficiencia selectiva de subclase IgG	Infecciones bacterianas frecuentes, diagnóstico después de los 2 años	Subgrupos de linfocitos B normales
Deficiencia selectiva de anticuerpos contra polisacáridos	Infecciones bacterianas (después de los 2 años)	Concentraciones normales de IgG (entre ellas IgG2 e IgG4) Subgrupo de linfocitos B normales

ligada al X [LPX]), *CD19*, *CD20*, *CD21*, *CD81*, *BAFF-R* (receptores del factor activador del linfocito B de la familia del factor de necrosis tumoral) y *TACI* (activador transmembranario e interactuador con el modulador de calcio y ligando de la ciclofilina). Estas mutaciones suponen en conjunto menos del 10% de los casos de IDCV. El manejo de la IDCV no depende de un diagnóstico genético, menos en algunas excepciones. En el caso de infecciones atípicas o autoinmunidad, puede ser útil realizar un diagnóstico genético, ya que algunas etiologías genéticas pueden tener un mal pronóstico, por lo que debe tenerse en cuenta el trasplante.

A pesar del número normal de linfocitos B circulantes en muchos pacientes y de la presencia de folículos corticales linfáticos, los linfocitos B sanguíneos de los pacientes con IDCV no se diferencian en células productoras de anticuerpos. Estos pueden tener una deficiencia de reordenamiento de linfocitos B de memoria.

Manifestaciones clínicas

La inmunoglobulina sérica y las deficiencias de anticuerpos en la IDCV están asociadas con infecciones sinopulmonares recurrentes. Las infecciones pulmonares repetidas pueden producir bronquiectasias. La sepsis y la meningitis con bacterias encapsuladas son más frecuentes que en la población general. Los pacientes con infecciones recidivantes como única manifestación normalmente tienen una expectativa de vida normal y les va bien con el reemplazo de inmunoglobulina. La presencia de enfermedades autoinmunes o linfoproliferación confiere un mal pronóstico. Los pacientes con IDCV forman a menudo autoanticuerpos y tienen amígdalas y ganglios linfáticos de tamaño normal o aumentado; alrededor del 25% presenta esplenomegalia. La IDCV también se ha asociado a una enteropatía de tipo esprúe, con o sin hiperplasia linfática nodular intestinal. Otras de las enfermedades autoinmunes que se incluyen son la alopecia areata, anemia hemolítica, trombocitopenia, atrofia gástrica, aclorhidria y anemia perniciosa. También se producen neumonía intersticial linfática, neumopatía intestinal, pseudolinfoma, linfomas de células B, amiloidosis y granulomas sarcoides no caseificantes en los pulmones, el bazo, la piel y el hígado. Existe un riesgo aumentado de linfomas.

DÉFICIT SELECTIVO DE IgA

Una falta aislada o una presencia mínima (menos de 5 mg/dl) de IgA sérica y secretora constituye la inmunodeficiencia más frecuente y mejor definida, con una frecuencia de la enfermedad de hasta el 0,33% en la misma población. Los pacientes pueden ser asintomáticos o pueden desarrollar infecciones sinopulmonares o gastrointestinales (GI) (especialmente *Giardia*). La deficiencia de IgA también está asociada con la enfermedad celíaca y con trastornos autoinmunes. El diagnóstico no se puede hacer hasta aproximadamente los 4 años de edad, cuando los niveles de IgA deben madurar a los niveles de los adultos.

El defecto básico que provoca el déficit de IgA es desconocido. Hay linfocitos B sanguíneos con un fenotipo normal. Este defecto ocurre a menudo en familias que tienen miembros con IDCV. De hecho, el déficit de IgA puede evolucionar hacia una IDCV. Se observa un déficit de IgA en pacientes tratados con los mismos fármacos que se asocian con la IDCV (difenilhidantoína, D-penicilamina, oro y sulfasalazina), lo que indica que los factores ambientales también pueden desencadenar esta enfermedad en personas con predisposición genética.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones se producen, sobre todo, en los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario. Las bacterias responsables son las mismas que en los

otros síndromes de déficit de anticuerpos. La giardiasis intestinal es común. Las concentraciones séricas de otras inmunoglobulinas suelen ser normales en los pacientes con un déficit selectivo de IgA, aunque se ha descrito una deficiencia de la subclase IgG2 (y otras).

Se han descrito anticuerpos séricos frente a la IgA en hasta el 44% de los pacientes con déficit selectivo de IgA. Estos anticuerpos pueden provocar reacciones transfusionales no hemolíticas. A los pacientes con déficit de IgA se les deben administrar los eritrocitos lavados (a los hematíes congelados se les suele hacer esto de forma rutinaria) o hemoderivados de sujetos que tengan un déficit de IgA. Muchos preparados de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) contienen IgA suficiente para provocar reacciones. Sin embargo, la administración de IGIV, que tiene más del 99% de IgG, no está indicada porque la mayoría de los pacientes con deficiencias de IgA sintetiza normalmente anticuerpos IgG.

DÉFICIT DE SUBCLASES DE IgG

Algunos pacientes tienen déficit de una o más de las cuatro subclases de IgG, a pesar de presentar concentraciones séricas de IgG total normales o elevadas. Algunos pacientes con concentraciones nulas o muy bajas de IgG2 también tienen déficit de IgA. Otros pacientes con déficit de la subclase IgG evolucionan a una IDCV, lo que indica que la presencia de déficit de subclases de IgG puede ser un marcador de una disfunción inmunitaria generalizada. El significado biológico de los numerosos déficits moderados de las subclases de IgG que se han descrito es difícil de evaluar. La medida de las subclases de IgG no es coste-efectiva en la evaluación de la función inmunitaria de los niños con infecciones recidivantes. El aspecto más relevante lo constituye la capacidad del paciente para sintetizar anticuerpos específicos frente a antígenos proteínicos y polisacáridos, porque se han observado déficits profundos en anticuerpos frente a polisacáridos, incluso en presencia de concentraciones normales de IgG2. No debe administrarse IGIV a los pacientes con deficiencia de subclases de IgG, a no ser que se demuestre que presentan deficiencia de anticuerpos frente a una amplia variedad de antígenos.

ELIMINACIONES DE LAS CADENAS PESADA Y LIGERA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Algunos sujetos completamente asintomáticos presentan una ausencia total de IgG1, IgG2, IgG4, IgA1 o de combinaciones de ellas como resultado de eliminaciones génicas. Estos pacientes ilustran la importancia de evaluar la formación de anticuerpos específicos antes de decidir el inicio del tratamiento con IGIV en pacientes con deficiencia de subclases de IgG.

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA TRANSITORIA EN LA INFANCIA

La hipogammaglobulinemia transitoria es un hallazgo de laboratorio común en los lactantes, y representa un retraso en el desarrollo de la producción de inmunoglobulina. Se cree que ocurre en hasta 1 de cada 1.000 niños. La mayoría de los lactantes comienzan a producir IgG en los primeros 3 meses de vida, y la cantidad producida aumenta a lo largo de la infancia. Por razones que no se entienden completamente, un pequeño número de lactantes comienzan tarde o no aumentan su producción como se esperaba. Esta condición se resuelve sin intervención pero representa una fuente de confusión diagnóstica. Una distinción clave es que las respuestas a las vacunas generalmente se conservan en esta condición, mientras que, en las demás, las respuestas serán bajas o inexistentes.

DEFECTOS EN EL CAMBIO DE CLASE

El síndrome de la hipergammaglobulinemia M tiene un origen genético heterogéneo y se caracteriza por concentraciones séricas de IgM normales o elevadas asociadas a concentraciones séricas bajas o nulas de IgG, IgA e IgE, lo que indica un defecto en el proceso de recombinación para el cambio de clase (RCC). Se han identificado mutaciones causales en el gen del CD40 ligando del cromosoma X y en tres genes de cromosomas autosómicos, el gen de la citidina desaminasa inducida por la activación (AID), el gen de la uracilo ADN-glucosilasa (UNG) y el gen de CD40 en el cromosoma 20. Las manifestaciones clínicas distintivas permiten sospechar el tipo de mutación de estos pacientes, lo que ayuda a dirigir el tratamiento adecuado. A todos estos pacientes se les debe realizar un análisis molecular para estar seguros del gen afectado con el fin de hacer un asesoramiento genético adecuado, detectar portadores y decidir un tratamiento definitivo.

Hipergammaglobulinemia M ligada al cromosoma X debida a mutaciones en el gen del ligando de CD40

La hipergammaglobulinemia IgM ligada al X se debe a mutaciones en el gen que codifica el ligando de CD40 (CD154, CD40L), que expresan los linfocitos T cooperadores activados. Los niños con este síndrome presentan concentraciones séricas muy bajas de IgG e IgA, con una concentración habitualmente normal y a veces elevada de IgM policlonal; pueden tener o no amigdalas pequeñas, no suelen tener ganglios linfáticos palpables y a menudo tienen neutropenia profunda.

Genética y patogenia

Los linfocitos B son, en realidad, normales en esta enfermedad, y el defecto se encuentra en los linfocitos T. El CD40L es el ligando de CD40; se encuentra presente en los linfocitos B y en los monocitos. El CD40L está regulado en las células T activadas. Las mutaciones dan lugar a una incapacidad de los linfocitos B para hacer el cambio de isotipo, y por ello los linfocitos B solo producen IgM. La falta de interacción de los linfocitos T con los linfocitos B mediante su pareja receptor-ligando también limita el aumento de las moléculas de superficie CD80 y CD86 en el linfocito B y el monocito que interaccionan con el CD28/CTLA4 en los linfocitos T, lo que impide la «comunicación» entre las células del sistema inmunitario.

Manifestaciones clínicas

De forma similar a los pacientes con ALX, los niños con el defecto del ligando de CD40 se hacen sintomáticos durante el 1.^{er} y 2.^o año de vida con infecciones piógenas recurrentes, incluidas la otitis media, sinusitis, neumonía y amigdalitis. Tienen marcadores de predisposición a la neumonía por *P. jirovecii* y pueden ser neutropénicos. A nivel histológico, los ganglios linfáticos muestran una formación abortada de centros germinales con una eliminación intensa y anomalías fenotípicas de las células dendríticas foliculares. Estos pacientes presentan un número normal de linfocitos B circulantes, pero disminuye la frecuencia de linfocitos B CD27+ de memoria. También hay linfocitos T circulantes en un número normal y las respuestas en el laboratorio a los mitógenos son, asimismo, normales, pero existe una reducción de la función de los linfocitos T específicos frente al antígeno. Además de infecciones oportunistas, como la neumonía por *P. jirovecii*, hay una mayor incidencia de verrugas vulgares extensas, enteritis por *Cryptosporidium*, hepatopatía posterior y un mayor riesgo de neoplasias malignas.

Tratamiento

Debido a su mal pronóstico, el tratamiento de elección es un trasplante de células madre hematopoyéticas de un sujeto con un HLA idéntico a una edad temprana. Otro tratamiento es la infusión mensual de IgIV. En los pacientes con una neutropenia intensa se ha mostrado beneficioso el factor estimulante de colonias de granulocitos.

Hipergammaglobulinemia M autosómica recesiva

Genética y patogenia

Al contrario de lo que sucede en los pacientes con el defecto del CD40L, sus linfocitos B no son capaces de hacer el cambio de células secretoras de IgM a células secretoras de IgG, IgA o IgE, incluso cuando se cocultivan con células T normales. Los defectos son intrínsecos a la célula B. El defecto autosómico recesivo más común es en un gen que codifica la AID. La AID desamina la citosina en uracilo en el ADN objetivo, al que sigue la eliminación del uracilo por parte de UNG. Se encontró un grave deterioro de la RCC en tres pacientes con hiper-IgM que informaron tener deficiencia de UNG. Sus características clínicas eran similares a las de los pacientes con deficiencia de AID, con una mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas y a la hiperplasia linfoide.

El estudio histológico de los ganglios linfáticos aumentados de tamaño revela la presencia de centros germinales (CG) gigantes (5-10 veces mayor de lo normal) llenos de células B altamente proliferantes. La hiper-IgM autosómica recesiva puede ser causada por defectos en CD40. Las manifestaciones clínicas incluyeron infecciones sinopulmonares recurrentes, neumonía por *P. jirovecii* e infecciones por *Cryptosporidium parvum*, muy similares a las manifestaciones observadas en el síndrome de hipergammaglobulinemia IgM ligada al cromosoma X.

Manifestaciones clínicas

Las concentraciones de IgG, IgA e IgE séricas son muy bajas en el déficit de AID, UNG Y CD40. Pero, al contrario que en el defecto de ligando de CD40, la concentración sérica de IgM en los pacientes con déficit de AID suele estar muy elevada y ser policlonal. Los sujetos con mutaciones en AID y UNG tienen hiperplasia linfática, son generalmente mayores cuando la enfermedad debutá, no son susceptibles a la neumonía por *P. jirovecii*, tienen a menudo isohemaglutininas y es mucho menos probable que presenten neutropenia, a no ser que se deba a un origen autoinmunitario. Pero tienen tendencia a padecer trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, como diabetes mellitus, poliartritis, hepatitis autoinmunitaria, anemia hemolítica, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad de Crohn y uveítis crónica.

Tratamiento y pronóstico

Con un diagnóstico precoz e infusiones mensuales de IgIV, así como con un buen tratamiento de las infecciones con antibióticos, los pacientes con mutaciones de AID y UNG tienen, generalmente, una evolución más benigna que los niños con el defecto del CD40 o del CD40 ligando. Las deficiencias de CD40 son raras pero parecen imitar las manifestaciones de CD40L de forma muy similar.

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA LIGADA AL CROMOSOMA X

Existen dos formas de enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (tabla 150.4). Tienen características clínicas distintivas pero comparten la susceptibilidad al virus de Epstein-Barr (VEB) y el desarrollo de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH).

Genética y patogenia

El gen defectuoso en la LPX tipo 1 se localizó en Xq25, se clonó, y al producto genético se le denominó en principio SAP (*SLAM-associated protein*), pero ahora se le conoce oficialmente como SH2D1A. SLAM (molécula de activación del linfocito para la transducción de señales) es una molécula de adhesión que se expresa en los linfocitos T y B ante la infección y otros estímulos. La ausencia de SH2D1A puede provocar una respuesta inmunitaria descontrolada de linfocitos T citotóxicos frente al VEB. La proteína SH2D1A se asocia de forma permisiva con 2B4 en los linfocitos natural killer (NK); por consiguiente, el trastorno selectivo de la activación de los linfocitos NK mediado por 2B4 también contribuye a la inmunopatología de la LPX.

La LPX del tipo 2 está causada por una mutación en XIAP (inhibidor de la proteína de la apoptosis ligado al X). Las manifestaciones de la enfermedad son parecidas a las de la LPX. El papel preciso de la proteína en la susceptibilidad al VEB no ha sido descubierto.

Manifestaciones clínicas

Los varones afectados pueden estar sanos hasta que sufren una infección por VEB. La edad media de presentación es inferior a 5 años. Existen tres fenotipos clínicos principales: 1) la mononucleosis infecciosa fulminante, a veces mortal (50% de los casos); 2) los linfomas, sobre todo de la línea B (25%), y 3) la hipogammaglobulinemia adquirida (25%). Otra manifestación menos frecuente es la vasculitis del SNC. Se produce una acentuada alteración en la producción de anticuerpos frente al antígeno nuclear del VEB, mientras que los títulos de anticuerpos frente al antígeno de la cápside vírica varían desde un valor nulo a encontrarlos muy elevados. La LPX tiene un pronóstico desfavorable a no ser que existan antecedentes familiares de LPX, y es difícil hacer el diagnóstico antes de que comiencen las complicaciones, porque los sujetos afectados son inicialmente asintomáticos.

En dos árboles genealógicos descritos, a los niños de una rama de cada uno de ellos se les diagnosticó IDCV, mientras que los de las otras ramas tuvieron mononucleosis infecciosa fulminante. Los miembros de la familia con IDCV nunca refirieron el antecedente de mononucleosis infecciosa. Pero todos los miembros afectados de los dos árboles genealógicos tenían la misma mutación SH2D1A, a pesar de mostrar fenotipos clínicos diferentes. Debido a que la mutación de SH2D1A era la misma pero el fenotipo varió en estas familias, debemos considerar la LPX en todos los varones con un

Tabla 150.4 Características de las deficiencias de SAP (SH2D1A) y XIAP

CARACTERÍSTICA	DEFICIENCIA DE SAP (XLP)	DEFICIENCIA DE XIAP
MANIFESTACIONES CLÍNICAS		
LHH	Sí	Sí
Hipogammaglobulinemia	Sí	Sí
Linfoma	Sí	No
Anemia aplásica	Sí	No
Vasculitis	Sí	No
GENÉTICA		
Gen causante	SH2D1A	XIAP
Locus genético	Xq25	Xq25
Proteína encriptada	SAP	XIAP
Efecto de la mutación	Expresión de la proteína ausente o reducida	Proteína ausente, reducida o incompleta
FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS INMUNES		
Citotoxicidad o desgranulación de linfocito natural killer T (NKT)	Reducido	Normal
Recuento de NKT (sangre)	Ausente	Variable
Muerte inducida por reestimulación	Reducido	Aumentado
Número de linfocitos B de memoria	Reducido	No informado
OPCIONES DE TRATAMIENTO		
LHH	Inmunosupresión y/o quimioterapia (etopósido) Considerar rituximab	Inmunosupresión y/o quimioterapia (etopósido)
Deficiencia humoral	Infusión intravenosa de IgG	Considerar rituximab para casos positivos en VEB Infusiones intravenosas de IgG
Linfoma	Quimioterapia estándar	
Terapia curativa	Trasplante de células madre	Trasplante de células madre

LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; SAP, proteína asociada a SLAM; VEB, virus de Epstein-Bar; XIAP, inhibidor ligado al X de la apoptosis proteica.

De Rezaei N, Mahmoudi E, Aghamohamadi A, et al: X-linked lymphoproliferative syndrome: a genetic condition typified by the triad of infection, immunodeficiency and lymphoma, *Br J Haematol* 152:14, 2010.

diagnóstico de IDCV, sobre todo si hay más de un miembro de la familia afectado con este fenotipo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

150.1 Tratamiento de los defectos del linfocito B

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Excepto para el defecto del ligando de CD40 y la LPX, en los que se recomienda el trasplante de células madre, los únicos tratamientos eficaces para los trastornos primarios del linfocito B son el uso prudente de antibióticos para tratar las infecciones demostradas y la administración de inmunglobulinas. Las formas más frecuentes de tratamiento sustitutivo son con inmunoglobulinas tanto intravenosas como subcutáneas (IGIV O IGSC). Debe demostrarse una deficiencia de anticuerpos amplia antes de iniciar el tratamiento. La razón para utilizar las IGIV o las IGSC es proporcionar los anticuerpos que faltan, no elevar la concentración sérica de IgG ni de sus subclases. La obtención de preparados de inmunoglobulinas seguros y eficaces constituye un avance importante en el tratamiento de los pacientes con déficit de anticuerpos graves, aunque es cara y con frecuencia escasa en Estados Unidos. Casi todos los preparados comerciales se aíslan a partir del plasma normal mediante el método de fraccionamiento con alcohol de Cohn o una modificación de este. La fracción II de Cohn se trata después para eliminar los agregados de IgG. Se añaden sustancias estabilizadoras adicionales, como azúcares, glicina y albúmina para evitar una nueva agregación y proteger a la molécula de IgG durante la liofilización. El etanol utilizado en la preparación de las inmunoglobulinas inactiva el VIH, y la adición de un disolvente orgánico/detergente inactiva a los virus de la hepatitis B y C. Algunos preparados también se nanofiltran para eliminar microorganismos infecciosos. La mayoría de los lotes comercializados se produce a partir del plasma procedente de 10.000 a 60.000 donantes y, por tanto, contienen un amplio espectro de anticuerpos. Cada mezcla debe contener concentraciones adecuadas de anticuerpos frente a抗genos de diferentes vacunas, como el tétanos y el sarampión. Sin embargo, no existe ningún tipo de estandarización basada en los títulos de anticuerpos frente a microorganismos más relevantes, como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* del tipo b.

Los preparados de IGIV e IGSC disponibles en Estados Unidos tienen una eficacia y seguridad similares. En el pasado se produjeron algunos casos raros de transmisión del virus de la hepatitis C, pero esto se ha resuelto mediante un tratamiento adicional. No se ha demostrado ninguna transmisión del VIH con ninguno de estos preparados. La IGIV o la IGSC en dosis de 400 mg/kg por mes consiguen concentraciones de IgG cercanas a los límites normales. En pacientes con infecciones respiratorias crónicas o graves están indicadas dosis más altas. Pueden producirse reacciones sistémicas, aunque rara vez constituyen verdaderas reacciones anafilácticas. La neutropenia asociada con defectos de las células B ha respondido al factor de estimulación de colonias granulocíticas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 151

Defectos primarios de la inmunidad celular

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Los defectos en la inmunidad celular, que históricamente se referían a defectos en los linfocitos T, comprenden un gran número de inmunodeficiencias diferentes. Las manifestaciones generalmente incluyen infecciones virales prolongadas, infecciones oportunistas micobacterianas o micóticas y una predisposición a la autoinmunidad. Para facilitar la conceptualización de esta categoría grande y compleja, este capítulo describe inmunodeficiencias en las que el defecto afecta principalmente a las células T y aquellas en las que el defecto altera la función de muchos tipos de células. En el capítulo 152.1 se describe la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Estos trastornos se abordan más a fondo clínicamente al considerar si existen o no características no hematológicas.

SÍNDROME DE DELECIÓN DEL CROMOSOMA 22Q11.2

El síndrome de delección del cromosoma 22q11.2 es el más común de los trastornos de células T, y ocurre en aproximadamente 1 de cada 3.000 nacimientos en Estados Unidos. La delección del cromosoma 22q11.2 interrumpe el desarrollo en la 3.^a y la 4.^a bolsa faríngea durante la primera fase de la embriogenia que provoca una hipoplasia o aplasia del timo y de las glándulas paratiroides. También se ven afectadas con frecuencia otras estructuras que se forman en la misma edad, lo que da lugar a anomalías de los vasos grandes (arco aórtico derecho), atresia esofágica, úvula bifida, cardiopatías congénitas (defectos no truncales, auriculares y del tabique interventricular), surco subnasal corto en el labio superior, hipertelorismo, inclinación antimongoloide de los ojos, hipoplasia mandibular y pabellones auriculares con rotación posterior (v. caps. 98 y 128). Las crisis hipocalcémicas durante el periodo neonatal suelen sugerir el diagnóstico.

Genética y patogenia

Las delecciones del cromosoma 22q11.2 se producen con mucha frecuencia porque las secuencias complejas de repetición que flanquean la región representan un desafío para la ADN polimerasa. Esta afección se hereda de manera autosómica dominante y ocurre con una frecuencia comparable en todas las poblaciones. Dentro de la región eliminada, la haplosuficiencia del factor de transcripción TBX1 parece subyacer a la mayoría del fenotipo. El fenotipo es muy variable; un subconjunto de pacientes tiene un fenotipo que también se ha denominado **síndrome de DiGeorge**, **síndrome velocardiofacial** o **síndrome facial de anomalía conotruncal**.

La hipoplasia variable del timo aparece en el 75% de los pacientes con esta delección, que es más frecuente que la aplasia total; la aplasia está presente en menos del 1% de los pacientes con el síndrome de delección 22q11.2. Algo menos de la mitad de los pacientes con aplasia tímica completa son hemicigóticos en el cromosoma 22q11.2. Alrededor del 15% nace de madres diabéticas. Otro 15% de los niños no tiene factores de riesgo identificables. Aproximadamente, una tercera parte de los lactantes con un síndrome de DiGeorge completo tiene la **asociación CHARGE** (coloboma, defectos cardíacos [del inglés heart], atresia de coanas, retraso del crecimiento o del desarrollo, hipoplasia genital y anomalías óticas [del inglés ear] incluida la sordera). Se encuentran mutaciones en el gen de la proteína 7 ligadora de ADN con dominio helicasa y cromodomino (CHD7) en el cromosoma 8q12.2 en alrededor del 60-65% de los sujetos con el síndrome CHARGE; una minoría presenta mutación en SEMA3E.

Los recuentos absolutos de linfocitos suelen ser solo moderadamente bajos para la edad. Los recuentos de linfocitos T CD3 están reducidos de forma variable, en correspondencia con el grado de hipoplasia tímica. Las respuestas de los linfocitos a la estimulación con mitógeno son nulas, reducidas o normales, dependiendo del grado de deficiencia tímica. Los niveles de inmunoglobulinas son con frecuencia normales, pero existe un incremento de la frecuencia de deficiencia de IgA, niveles bajos de IgM y algunos pacientes desarrollan progresivamente hipogammaglobulinemia.

Manifestaciones clínicas

Los niños con **hipoplasia** parcial pueden tener pocos problemas con las infecciones y crecen con normalidad. Los pacientes con **aplasia** tímica se parecen a los que padecen IDCG en su susceptibilidad a las infecciones por microorganismos patógenos oportunistas o poco agresivos, incluidos hongos, virus y *Pneumocystis jirovecii*, y a la enfermedad de injerto contra anfitrión cuando reciben transfusiones sanguíneas no irradiadas. Los pacientes con un síndrome de DiGeorge completo pueden presentar un fenotipo atípico en el que aparezcan poblaciones oligoclonales de linfocitos T en la sangre asociados a un exantema y una linfadenopatía. Estos pacientes atípicos tienen un fenotipo parecido al de los pacientes con el **síndrome de Omenn** o el injerto de linfocitos T maternos.

Es muy importante verificar que un lactante tiene aplasia tímica en el momento oportuno porque esta enfermedad es mortal sin tratamiento. Debe obtenerse un recuento de linfocitos T en todos los lactantes nacidos con hipoparatiroidismo primario, síndrome CHARGE y anomalías cardíacas con rasgos sindrómicos. Algunos lactantes están siendo identificados mediante la detección de IDCG en recién nacidos, y cuando se sospecha la delección del 22q11.2 se debe obtener un nivel de calcio en el momento de la evaluación de las células T. Las tres manifestaciones con la mayor morbilidad en la primera infancia son la inmunodeficiencia profunda, la anomalía cardíaca grave y las convulsiones por hipocalcemia. Por tanto, un enfoque temprano en estas manifestaciones está justificado incluso antes de que se confirme el diagnóstico. Los pacientes afectados pueden

desarrollar citopenias autoinmunes, artritis idiopática juvenil, atopia y tumores malignos (linfomas).

Tratamiento

La inmunodeficiencia en la aplasia tímica es corregible mediante **tránsplantes de tejido tímico** cultivado de sujeto no emparentado. Algunos lactantes con aplasia tímica han recibido trasplantes de médula ósea no fraccionada y no irradiada o de sangre periférica de un hermano con el antígeno leucocítico humano idéntico, con la consiguiente mejora de la función inmunitaria debido a la inmunidad de linfocitos T transferidos por el donante. Los lactantes y niños con recuentos bajos de linfocitos T, pero no lo suficientemente bajos como para considerar el trasplante, deben ser monitorizados para detectar defectos en la evolución de la inmunoglobulina; tienen un riesgo más alto de atopia, que puede complicar las infecciones; y las defensas del huésped pueden permitir la persistencia de la infección. Las intervenciones van desde la higiene de las manos, los probióticos, los antibióticos profilácticos y el manejo de riesgos hasta el reemplazo de inmunoglobulina para el tratamiento de los que hayan demostrado una inmunidad humorla defectuosa.

DEFECTOS EN LA ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T

Los defectos en la activación de linfocito T se caracterizan por la presencia de números elevados o normales de linfocitos T en la sangre que parecen tener un fenotipo normal, pero que no proliferan ni producen citocinas normalmente en respuesta a la estimulación con mitógenos, antígenos u otras señales enviadas al receptor del linfocito T (TCR), esto se debe a una transducción de señal defectuosa desde el TCR hasta las vías metabólicas intracelulares (fig. 151.1). Estos pacientes tienen problemas similares a los de los sujetos que presentan deficiencias en los linfocitos T, y algunas personas con defectos de activación graves del linfocito T pueden presentar un cuadro similar a los pacientes con IDCG (tabla 151.1). En algunos casos, la susceptibilidad a un solo patógeno o a un número limitado de patógenos domina el fenotipo clínico. La susceptibilidad al virus de Epstein-Barr, al citomegalovirus y al virus del papiloma es común en este conjunto de defectos de linfocitos T. La mayoría de las personas con defectos significativos de activación de células T requerirán un trasplante de células madre hematopoyéticas. Aunque cada infección puede ser manejable en las primeras etapas de la vida, el pronóstico a largo plazo no es favorable en muchas de estas afecciones.

CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEA CRÓNICA

La candidiasis mucocutánea crónica (CMC) es un síndrome caracterizado por el deterioro de la respuesta inmunitaria a *Candida*. Algunos de estos defectos genéticos con CMC presentan el **síndrome de la poliendocrinopatía autoinmunitaria del tipo 1 (APS1)**, o poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y displasia ectodérmica [APECED]). Uno de los otros tipos genéticos de CMC se asocia con autoinmunidad y predisposición a otras infecciones (mutaciones por ganancia de función STAT1). Sin embargo, la mayoría de los tipos de CMC genéticamente específicos tienen solamente susceptibilidad a *Candida*. Este tipo de CMC se relaciona con defectos en la vía de los linfocitos Th17. La deficiencia autosómica recesiva en la cadena A del receptor de la interleucina 17 y una deficiencia autosómica dominante de la citocina IL-17F están asociadas con predisposición a *Candida*. Otras inmunodeficiencias en las que aparece *Candida* en el contexto de otra infección también tienen una afectación de los linfocitos Th17. Otro tipo genético de CMC, causado por una mutación en CARD9, tiene una fuerte predisposición a *Candida*, pero también por otros hongos.

Aunque los defectos genéticos subyacentes son variables, la presentación clínica de la CMC es generalmente similar. Los síntomas pueden empezar en el primer mes de vida o no presentarse hasta la 2.^a década de vida. El trastorno se caracteriza por infecciones mucosas y cutáneas crónicas y graves por *Candida*. Los pacientes no suelen presentar la enfermedad sistémica por *Candida* excepto lo que se indica más adelante. El tratamiento antimicótico tópico puede proporcionar una mejoría limitada al inicio de la evolución de la enfermedad, pero generalmente son necesarios los tratamientos sistémicos con azoles, y la resistencia a los antimicóticos se desarrolla en un momento más adelante de la vida. La infección suele responder temporalmente al tratamiento pero no se erradica y recurre. Los pacientes con mutaciones del gen CARD9 tienen una predisposición a las infecciones micóticas más grave que los pacientes con la CMC típica. Se han descrito dos pacientes con mutaciones del CARD9 que sufrieron septicemias micóticas además de CMC; también hubo una infección profunda por dermatofitos.

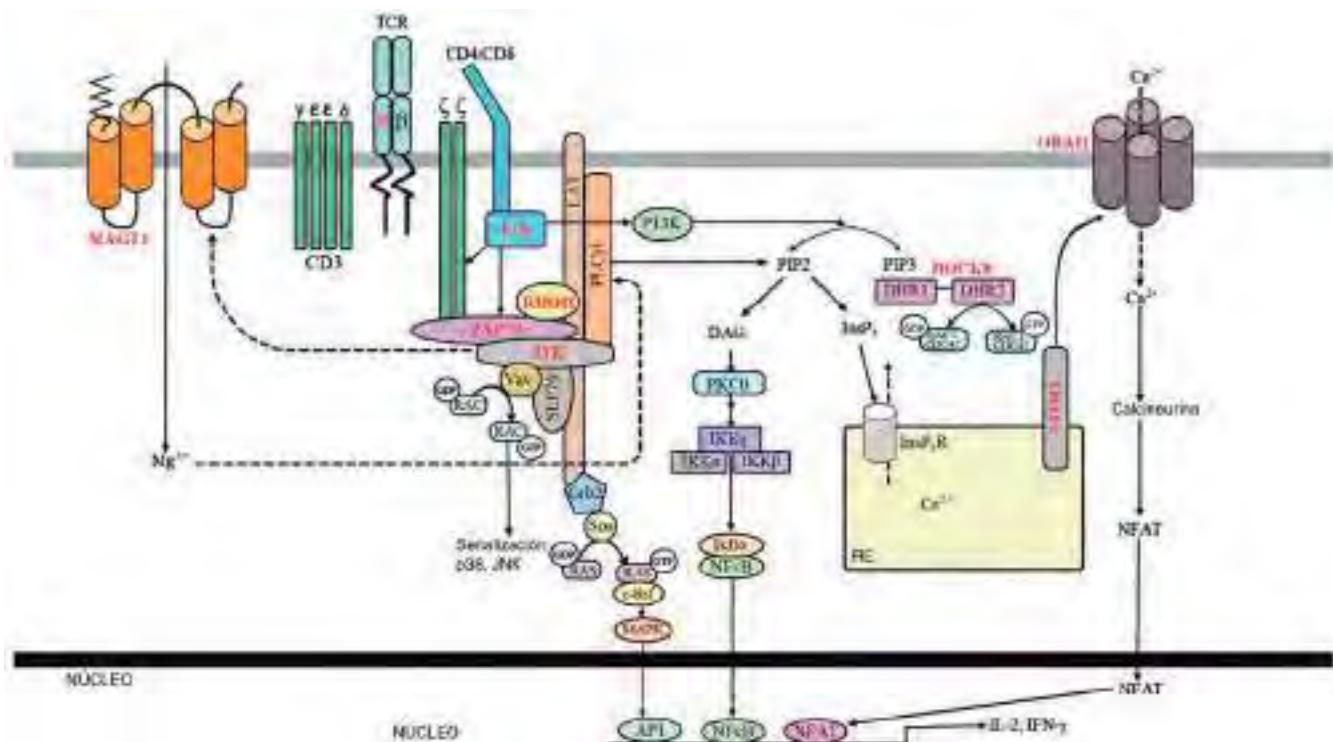


Fig. 151.1 Representación esquemática de la transmisión de señales desde el complejo del receptor del linfocito T CD3. Las moléculas cuyas mutaciones se han asociado a defectos parciales en el desarrollo del linfocito T y al deterioro de la función del linfocito T se indican en rojo y se resaltan en negrita. AP1, proteína activadora 1; DHR, región homóloga a DOCK; Grb2, proteína unida al receptor para el factor de crecimiento 2; IKK, cinasa IkB; JNK, cinasa N-terminal de c-Jun; MAPK, proteína-cinasa activada por el mitógeno; NFAT, factor nuclear de los linfocitos T activados; NFkB, factor nuclear kB; PI3K, fosfoinositol 3-cinasa; PIP3, fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato; RE, retículo endoplásmico. (De Notarangelo L: Partial defects of T-cell development associated with poor T-cell function, J Allergy Clin Immunol 131:1299, 2013.)

Tabla 151.1 Base génica de las enfermedades por inmunodeficiencia celular primaria

PRODUCTO GÉNICO	EFFECTO EN LOS LINFOCITOS T	SUSCEPTIBILIDAD A INFECCIONES
Lck	↓ CD4 CD8	Infecciones virales de forma predominante
CD8α	↓ Déficit de CD8	Infecciones virales de forma predominante
ZAP-70	Déficit de CD8	Infecciones virales de forma predominante
RhoH	↓ Linfocitos CD4 ⁺ vírgenes	Verrugas
ITK	↓ Linfocitos CD4 ⁺ vírgenes Ausencia de linfocitos NKT	Virus de Epstein-Barr
Deleción 22q11.2	Hipoplasia tímica (síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial)	Altamente variable
CD3γ y	Déficit de CD3	Infecciones virales de forma predominante
TRAC	Déficit de linfocitos con TCR-αβ	Similar a IDCG
Coronina 1A	↓ CD4 ↓ CD8	Similar a IDCG
MST1/STK4	↓ Linfocitos T vírgenes Número bajo de emigrantes tímicos recientes, repertorio restringido de linfocitos T	Verrugas
AIRE	APECED, candidiasis mucocutánea crónica, autoinmunidad paratiroides y suprarrenal	Cándida
TBX1	Hipoplasia tímica	Fenotipo similar al de la delección 22q11.2

AIRE, regulador autoinmunitario; APECED, poliendoocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y displasia ectodérmica; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; Ig, inmunoglobulina; ITK, déficit de tirosina cinasa inducible por IL-2; MST1, factor estimulador del macrófago 1; NKT, linfocito T natural killer; RhoH, miembro H de la familia homóloga a Ras; TCR, receptor del linfocito T; STK4, treonina y serina cinasa 4; TRAC, región constante de la cadena α del receptor del linfocito T; ZAP-70, proteína 70 asociada a zeta.

POLIENDOCRINOPATÍA AUTOINMUNITARIA, CANDIASIS Y DISPLASIA ECTODÉRMICA

Los pacientes con este síndrome presentan una CMC y una poliendocrinopatía autoinmunitaria, lo que desarrolla habitualmente un hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison antes de la edad adulta. Características adicionales son el hipogonadismo en hombre y mujer, la hepatitis crónica activa, la alopecia, el vitíligo, la anemia perniciosa, la hipoplasia del esmalte, la diabetes del tipo 1, asplenia, malabsorción, nefritis intersticial, hipotiroidismo, hipopituitarismo y el síndrome de Sjögren. El APECED, o APS1, está causado por una mutación en el gen regulador autoinmunitario (*AIRE*) (v. tabla 151.1). El producto génico, *AIRE*, se expresa en cantidades altas en células estromales purificadas de médula tímica humana y se cree que regula la expresión en la superficie celular de proteínas específicas del tejido, como insulina y tiroglobulina. La expresión de estas proteínas propias permite la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos durante su desarrollo. Que no se produzca esta selección negativa provoca la destrucción autoinmunitaria específica del órgano.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 152

Inmunodeficiencias que afectan a múltiples tipos celulares

Jennifer R. Heimall, Jennifer W. Leiding,
Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Las manifestaciones de inmunodeficiencias que afectan a múltiples tipos de células van desde graves a leves; estas afecciones pueden presentarse con infección grave, infecciones recurrentes, infecciones inusuales o autoinmunidad. El trastorno más grave es la inmunodeficiencia combinada grave. Otras inmunodeficiencias combinadas incluyen defectos de la inmunidad innata y defectos que conducen a la desregulación inmunitaria; esta última categoría se asocia típicamente con la autoinmunidad grave. Las inmunodeficiencias combinadas se caracterizan por una predisposición a las infecciones virales, y las inmunodeficiencias innatas son susceptibles a una serie de bacterias.

152.1 Inmunodeficiencia combinada grave

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) está causada por diversas mutaciones genéticas que dan lugar a la ausencia de función de los linfocitos T y B. Los pacientes con este grupo de trastornos tienen la inmunodeficiencia más grave.

PATOGENIA

La IDCG se debe a mutaciones en genes cruciales para el desarrollo de la célula linfoides (tabla 152.1 y fig. 152.1). Todos los pacientes con IDCG tienen timos muy pequeños que no contienen timocitos, no se distingue en ellos la corteza de la médula y carecen de corpúsculos de Hassall. El epitelio tímico tiene un aspecto histológico normal. Las áreas folicular y paracortical del bazo están desprovistas de linfocitos. Los ganglios linfáticos, las amígdalas, las adenoides y las placas de Peyer están ausentes o muy poco desarrolladas.

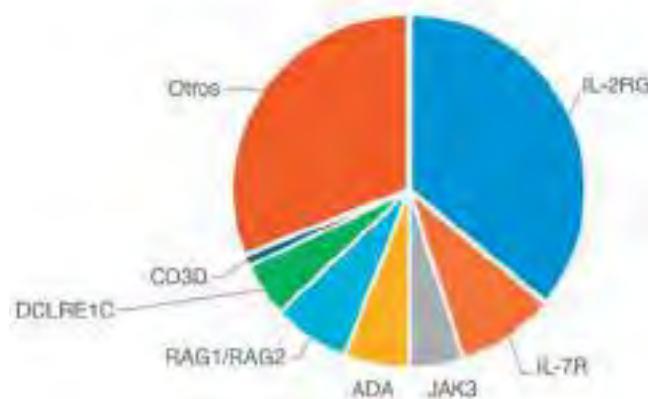
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La IDCG está incluida en el programa de evaluación del recién nacido en muchos estados. Por tanto, los lactantes son identificados antes de los síntomas, lo que ha mejorado drásticamente la supervivencia de los lactantes con IDCG. Unos pocos tipos genéticos de IDCG no se detectan por el cribado en el recién nacido, y hay algunos estados donde la revisión del recién nacido para IDCG todavía no se realiza.

Cuando los bebés con IDCG no son detectados a través del cribado en el recién nacido, con mayor frecuencia debutan con **infección**. Diarrea, neumonía, otitis media, sepsis e infecciones cutáneas son presentaciones comunes. Infecciones con una variedad de organismos oportunistas, ya sea por exposición directa o inmunización, pueden llevar a la muerte. Los riesgos potenciales incluyen *Candida albicans*, *Pneumocystis jirovecii*, el virus de la parainfluenza 3, el adenovirus, el virus respiratorio sincitial (VRS), la vacuna de rotavirus, el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la varicela-zóster, el virus del sarampión, los virus de la vacuna MMRV (sarampión, parotiditis, rubéola, varicela) o el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Los lactantes afectados también carecen de la capacidad de rechazar tejido extraño y tienen, por tanto, el riesgo de sufrir una **enfermedad de injerto contra huésped (EICH)** grave o mortal por los linfocitos T de los productos sanguíneos no irradiados o una EICH menos grave por linfocitos T inmunocompetentes maternos que atraviesan la placenta mientras el lactante está dentro del útero. Esta devastadora presentación se caracteriza por la expansión de las células alogénicas, erupción, hepatosplenomegalia y diarrea. Una tercera presentación se denomina a menudo **síndrome de Omenn**, en el que unas pocas células generadas en el lactante se expanden y causan un cuadro clínico similar al de la EICH (fig. 152.2). La diferencia en este caso es que las células son las propias del lactante.

Una característica clave de la IDCG es que casi todos los pacientes tendrán un recuento bajo de linfocitos. Una combinación de infecciones oportunistas y un recuento persistentemente bajo de linfocitos es una indicación

Tipos de IDCG identificados en un estudio de cohortes retrospectivo



Tipos de IDCG identificados en cribado neonatal

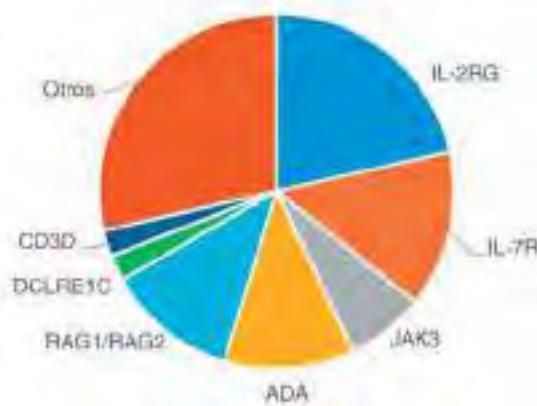


Fig. 152.1 Frecuencias relativas de diferentes tipos génicos de inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). ADA, adenosina desaminasa; IL-7R, receptor de la interleucina 7; Jak, cinasa Janus; RAG, gen activador de la recombinasa.

ENFERMEDAD	HERENCIA	POSSIBLE PATOGENIA	CARACTERÍSTICAS ADICIONALES	TRATAMIENTO
Disgenesia reticular	AR	Deterioro del metabolismo de la energía mitocondrial y la diferenciación leucocitaria	Neutropenia grave, sordera. Mutaciones en la adenilato cinasa 2	G-CSF, TCMH
Déficit de adenosina desaminasa	AR	Acumulación de nucleosídicos purínicos tóxicos	Anomalías neurológicas, hepáticas, renales, pulmonares y óseas y de la médula ósea	TCMH, PEG-ADA, genoterapia
Déficit de IL-2Rγ	Ligado al X	Transmisión anómala de señales desde el receptor para la IL-2 y otros receptores que contienen γc (IL-4, 7, 9, 15, 21)	Ninguna	TCMH
Déficit de Jak3	AR	Transmisión anómala de señales a continuación de γc	Ninguna	TCMH
Déficit de RAG1 y 2	AR	Recombinación V(D)J defectuosa	Ninguna	TCMH
Déficit de Artemisa	AR	Recombinación de V(D)J defectuosa, sensibilidad a la radiación	Defectos del gen DCLERE1C	TCMH
Déficit de ADN-PK	AR	Recombinación V(D)J defectuosa	Ninguna	TCMH
Déficit de ADN ligasa IV	AR	Recombinación V(D)J defectuosa, sensibilidad a la radiación	Retraso del crecimiento, microcefalia, anomalías en la médula ósea, neoplasias malignas linfáticas	TCMH
Cernunnos-XLF	AR	Recombinación V(D)J defectuosa, sensibilidad a la radiación	Retraso del crecimiento, microcefalia, cara de pájaro, defectos óseos	TCMH
Déficit de CD3δ	AR	Cese de la diferenciación de los timocitos en el estadio CD4 ⁻ CD8 ⁻	El tamaño del timo puede ser normal	TCMH
Déficit de CD3	AR	Cese de la diferenciación de los timocitos en el estadio CD4 ⁻ CD8 ⁻	Ausencia de linfocitos T γ/δ	TCMH
Déficit de CD3ζ	AR	Transmisión anómala de las señales	Ninguna	TCMH
Déficit de IL-7Rα	AR	Transmisión anómala de señales de IL-7R	Ausencia de timo	TCMH
Déficit de CD45	AR		Ninguna	TCMH
Déficit de coronina 1A	AR	Salida anómala del linfocito T del timo y de los ganglios linfáticos	Tamaño normal del timo. Trastorno de déficit de atención	TCMH

AR, autosómico recesivo; G-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; IL, interleucina; Jak3, cinasa Jano 3; PEG-ADA, adenosina desaminasa modificada con polietilenglicol; RAG1, RAG2, genes activadores de la recombinasa 1 y 2; TCMH, trasplante de células madre hematopoyéticas; V(D)J, variabilidad, diversidad y dominios de unión.

Adaptada de Roifman CM, Grunebaum E: Primary T-cell immunodeficiencies. En Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, editors: *Clinical immunology*, ed 4. Philadelphia, 2013, Saunders, pp. 440-441.



Fig. 152.2 Características clínicas típicas en un lactante con síndrome de Omenn. Obsérvese el eritroderma generalizado con piel escamosa, alopecia y edema. (De Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA, et al, editors: *Pediatric allergy: principles and practice*, ed 3, Philadelphia, 2016, Saunders, p 82.)

para detectar la IDCG. La estrategia diagnóstica tanto para los lactantes sintomáticos como para los detectados por el cribado del recién nacido es realizar una citometría de flujo para cuantificar los linfocitos T, B y *natural killer* (NK) en el lactante. Los marcadores CD45RA y CD45RO pueden ser útiles para distinguir el injerto materno y el síndrome de Omenn. La función de las células T también se evalúa a menudo midiendo las respuestas proliferativas a la estimulación.

Todos los tipos genéticos de IDCG están asociados con una inmunodeficiencia profunda. Un pequeño número tiene otras características asociadas o características atípicas que es importante reconocer. La deficiencia de adenosina desaminasa (ADA) puede estar asociada con la proteinosis alveolar pulmonar y la displasia condroósea. La deficiencia de adenilato cinasa 2 (AK2) causa un cuadro conocido como **disgenesia reticular** en el que los neutrófilos, las células mieloides y los linfocitos están todos bajos. Esta afección también se asocia a menudo con la sordera.

TRATAMIENTO

La IDCG es una verdadera urgencia pediátrica inmunológica. A no ser que se consiga la reconstrucción inmunitaria mediante un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o terapia génica, la muerte suele producirse durante el primer año de vida y, casi invariablemente, antes del segundo año. La TCMH en un lactante antes de la infección se asocia con una tasa de supervivencia del 95%. La IDCG con déficit de ADA y la IDCG ligada al X se han tratado con buenos resultados con genoterapia. Los primeros ensayos de terapia génica se asociaron con un riesgo de malignidad, pero esto no se ha visto en ensayos con nuevos vectores. La IDCG con déficit de ADA también puede tratarse con inyecciones repetidas de ADA bovina modificada con polietilenglicol (PEG-ADA), aunque la reconstitución inmunitaria conseguida no es tan efectiva como con las células madre o la genoterapia.

GENÉTICA

Los cuatro tipos más comunes de IDCG son la forma ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en *CD132*; deficiencias autosómicas recesivas *RAG1* y *RAG2*; y deficiencia de *ADA*. En la **tabla 152.1** se enumeran las formas adicionales. Para la IDCG ligada al cromosoma X y la deficiencia de *ADA* existe la terapia genética, pero la asesoría genética es la razón más convincente para la secuenciación genética para identificar el defecto genético. Varios defectos genéticos específicos están asociados con una mayor sensibilidad a la radiación y a la quimioterapia, y su identificación temprana puede conducir a una mejor experiencia de trasplante.

La secuenciación se realiza a menudo solicitando un panel de genes IDCG. Existen ciertas características de laboratorio que predicen defectos genéticos específicos. Cuando tanto las células T como las células B están bajas, a menudo la causa es un gen que codifica una proteína involucrada en la recombinación de la V(D)J. De manera similar, ciertos defectos de los receptores de citocinas están asociados con fenotipos específicos de linfocitos.

Las mutaciones hipomórficas en los genes que se asocian con mayor frecuencia con la IDCG pueden llevar a fenotipos variados. Esta condición a menudo se conoce como IDCG con fugas, refiriéndose a que la mutación es «fugaz» para el desarrollo de algunos linfocitos. Los fenotipos con fugas van desde el drástico fenotipo del síndrome de Omenn hasta la inmunodeficiencia de inicio tardío, los granulomas y la autoinmunidad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

152.2 Inmunodeficiencias combinadas

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

La inmunodeficiencia combinada (IDC) se distingue de la IDCG por la baja pero no ausente función del linfocito T. La IDC es un síndrome con diversas causas. Los pacientes con IDC tienen infecciones pulmonares recurrentes o crónicas, retraso del crecimiento, candidiasis cutánea u oral, diarrea crónica, infecciones cutáneas recurrentes, septicemia por bacterias gramnegativas, infecciones de la vía urinaria y una varicela grave durante la lactancia. Aunque suelen sobrevivir más que los lactantes con IDCG, no crecen y a menudo fallecen antes de la edad adulta. Son frecuentes la neutropenia y la eosinofilia. Las inmunoglobulinas séricas pueden ser normales o estar elevadas en todas sus clases, pero en algunos casos hay un déficit selectivo de IgA, una elevación acentuada de IgE y una elevación de las concentraciones de IgD. Aunque la capacidad para formar anticuerpos está deteriorada en la mayoría de los pacientes, no es nula.

Los estudios de la función inmunitaria celular muestran linfopenia, deficiencias de linfocitos T y respuestas proliferativas y linfocíticas extremadamente bajas, pero no nulas, frente a mitógenos, antígenos y células alógenas *in vitro*. En el tejido linfático periférico no hay linfocitos paracorticales. El timo es habitualmente muy pequeño, con muy pocos timocitos, y no suele tener corpúsculos de Hassall.

HIPOPLASIA DE CARTÍLAGO Y PELO

La hipoplasia de cartílago y pelo (HCP) es una forma inusual de **enanismo con extremidades cortas** en el que se presentan infecciones frecuentes y graves. Se produce, en una alta frecuencia, entre los amish y en los finlandeses.

Genética y patogenia

La HCP es un trastorno autosómico recesivo. Se han identificado numerosas mutaciones que se segregan junto al fenotipo HCP en el gen de la ARNasa MRP (*RMRP*) no traducido. La endorribonucleasa RMRP consta de una molécula de ARN unida a varias proteínas, y tiene al menos dos funciones: escisión del ARN en la síntesis del ADN mitocondrial y escisión nucleolar de pre-ARN. Las mutaciones de *RMRP* producen la HCP al interrumpir una función de *RMRP* ARN que afecta a múltiples sistemas orgánicos. Los estudios de laboratorio muestran un número reducido de linfocitos T y una proliferación defectuosa de estos linfocitos por una alteración intrínseca relacionada con la fase G1, lo que da lugar a un ciclo celular más largo en células individuales. La función y el número de linfocitos NK están elevados.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son manos cortas y carnosas; piel redundante; articulaciones hiperextensibles en las manos y en los pies, pero incapacidad para extender los codos por completo, y cabello y cejas finos, escasos y

claros. El rango de infecciones son entre intermedias y graves. Los trastornos asociados con eritrogénesis deficiente, enfermedad de Hirschsprung y mayor riesgo de sufrir neoplasias malignas. Los huesos muestran en las radiografías un festoneado y cambios escleróticos o quísticos en las metáfisis, así como un aumento de las uniones costocondrales de las costillas. Algunos pacientes se han tratado con TCMH.

SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por dermatitis atópica, púrpura trombocitopenia con megacariocitos de aspecto normal pero plaquetas pequeñas y defectuosas y susceptibilidad a la infección.

Genética y patogenia

La proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) se une a CDC42H2 y Rac, miembros de la familia Rho de trifosfatas de guanosina. La proteína WASP controla el ensamblaje de los filamentos de actina necesarios para la migración celular y las interacciones célula-célula.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes tienen, a menudo, hemorragias prolongadas en la zona de circuncisión o diarreas sanguinolentas durante la lactancia. La trombocitopenia no está causada inicialmente por los anticuerpos antiplaquetarios. Suelen aparecer **dermatitis atópica e infecciones recidivantes** durante el primer año de vida. *Streptococcus pneumoniae* y otras bacterias con cápsulas de polisacáridos producen otitis media, neumonía, meningitis y septicemia. Más adelante se hacen frecuentes las infecciones por agentes como *P. jirovecii* y los virus herpes. Las principales causas de muerte son las infecciones, las hemorragias y las neoplasias malignas asociadas con el VEB.

Los pacientes con este defecto tienen siempre una respuesta inmunitaria humoral anómala frente a抗ígenos polisacáridos, como se ve por la ausencia o gran disminución de isohemaglutininas, y una respuesta de anticuerpos escasa o ausente tras la inmunización con vacunas de polisacáridos. El patrón predominante de inmunoglobulinas es una concentración sérica baja de IgM, una elevación de la IgA y la IgE, y una concentración de baja a normal de IgG. Debido a los profundos déficits de anticuerpos, estos pacientes deben recibir reemplazo de inmunoglobulinas sea cual sea la concentración sérica de los diferentes isotipos de anticuerpos. Los porcentajes de linfocitos T están ligeramente reducidos y las respuestas linfocíticas a los mitógenos están disminuidas de forma variable.

Tratamiento

Una buena asistencia de apoyo comprende la nutrición adecuada, reemplazo de inmunoglobulinas, el uso de vacunas con microorganismos muertos y el tratamiento intensivo del eczema y las infecciones cutáneas asociadas. El TCMH es el tratamiento de elección, cuando existe disponibilidad de un donante compatible de alta calidad, y suele ser curativo. El TCMH autólogos corregidas genéticamente ha dado lugar a beneficios sostenidos en seis pacientes.

ATAXIA-TELANGIECTASIA

La ataxia-telangiectasia es un síndrome complejo con anomalías inmunitarias, neurológicas, endocrinológicas, hepáticas y cutáneas.

Genética y patogenia

El gen de la ataxia-telangiectasia (*ATM*), codifica una proteína primordial para las respuestas frente al ADN dañado. Las células de los pacientes, así como de los portadores heterocigóticos, tienen una mayor sensibilidad a la radiación ionizante, reparan mal el ADN y presentan con frecuencia anomalías cromosómicas.

Las pruebas de laboratorio de la función linfocítica han mostrado, en general, respuestas proliferativas moderadamente deprimidas frente a mitógenos del linfocito B y T. Los porcentajes de linfocitos CD3 y CD4 están algo reducidos, con porcentajes normales o aumentados de CD8 y un número elevado de linfocitos γ/δ. El timo es muy hipoplásico, muestra una mala organización y carece de corpúsculos de Hassall.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más prominentes son **ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias oculocutáneas, enfermedad sinopulmonar crónica**, elevada incidencia de neoplasias malignas e inmunodeficiencia humoral y celular variable. La ataxia suele ser evidente poco después de que el niño comienza a andar y progresa hasta que, habitualmente a los 10-12 años, el niño ha de usar silla de ruedas. Las telangiectasias comienzan a aparecer entre los 3 y los 6 años de edad. La anomalía inmunitaria humoral más



Fig. 152.3 Extensas láminas de molusco en la oreja (**A**) y en el tronco (**B**). (De Purcell C, Cant A, Irvine AD: DOCK8 primary immunodeficiency syndrome, Lancet 386:982, 2015.)

frecuente es la falta selectiva de IgA, que aparece en el 50-80% de estos pacientes. Las concentraciones de IgG2 o de IgG totales pueden estar reducidas y los títulos de anticuerpos específicos pueden verse disminuidos o ser normales. Se producen infecciones sinopulmonares recidivantes en, aproximadamente, el 80% de estos pacientes. Aunque las infecciones víricas habituales no suelen producir secuelas, se han producido casos de varicela mortal. Las neoplasias malignas asociadas con la ataxia-telangiectasia suelen ser del tipo linforreticular, pero también se encuentran adenocarcinomas. Los portadores de la mutación no afectados tienen una mayor incidencia de neoplasias malignas.

SÍNDROME DE HIPERGAMMAGLOBULINEMIA E AUTOSÓMICO DOMINANTE

Este síndrome está asociado con atopía de inicio temprano e infecciones de piel y pulmones recurrentes.

Genética y patogenia

El síndrome de la hipergammaglobulinemia E autosómico dominante está causado por mutaciones heterocigóticas del gen que codifica transductores de señales y activadores de transcripción 3 (STAT-3). Estas mutaciones dan lugar a un efecto negativo dominante. Las muchas manifestaciones clínicas son causadas por un compromiso de la señalización descendente de la interleucina (IL)-6, interferón de tipo 1, IL-22, IL-10 y receptores del factor de crecimiento epidérmico (FCE).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas características son los abscesos estafilocócicos, los neumatoceles, la osteopenia y las características faciales toscas. Hay una historia desde la lactancia de abscesos estafilocócicos recurrentes que afectan a la piel, los pulmones, las articulaciones, las vísceras y otros lugares. Aparecen neumatoceles persistentes debido a las neumonías recidivantes. Los pacientes suelen tener antecedentes de sinusitis y mastoiditis. El segundo microorganismo patógeno más frecuente es *Candida albicans*. No suele haber síntomas respiratorios alérgicos. La dermatitis pruriginosa que se produce no es un eczema atópico típico y no siempre persiste. Pueden presentar frente prominente, ojos de asentamiento profundo y muy separados, puente nasal ancho, punta nasal muy carnosa, prognatismo leve, asimetría facial y hemihipertrofia, aunque estas son más evidentes en la edad adulta. En los niños mayores se produce un retraso en la caída de los dientes de leche, fracturas recidivantes y escoliosis.

Estos pacientes muestran una concentración excepcionalmente elevada de IgE en el suero, una concentración de IgD alta en el suero, concentraciones en general normales de IgG, IgA e IgM, eosinofilia pronunciada en sangre y espuma y respuestas celulares y de anticuerpos deficientes frente a neoantígenos. Tradicionalmente, las concentraciones de IgE mayores de 2.000 IU/ml confirman el diagnóstico. Sin embargo, las concentraciones de IgE pueden fluctuar e incluso disminuir en los adultos. En los recién nacidos y en los lactantes con dermatosis pustular pruriginosa, las concentraciones de IgE se elevarán con la edad y, generalmente, están en el percentil 100. Los estudios de laboratorio muestran porcentajes normales de linfocitos T, B y NK sanguíneos, excepto para un menor porcentaje de linfocitos B con el fenotipo de memoria (CD45RO) y una falta o déficit de linfocitos T cooperadores tipo 17 (Th17). La mayoría de los pacientes tiene respuestas de proliferación normales de linfocitos T frente a mitógenos, pero respuestas muy bajas o nulas frente a antígenos o células alógenas de miembros de la familia. La sangre, el espuma y las secciones histológicas de los ganglios

linfáticos, el bazo y los quistes pulmonares muestran una marcada eosinofilia. Los corpúsculos de Hassall y la arquitectura tímica son normales. La terapia está generalmente dirigida a la prevención de la infección mediante el uso de antimicrobianos y el reemplazo de inmunoglobulinas.

DEFICIENCIAS DEL DOCK8

La deficiencia de DOCK8 («dedicador» de citocinesis 8) es una condición autosómica recesiva que con mayor frecuencia se presenta con un eczema muy grave en la infancia y en la niñez. Las **infecciones virales cutáneas** y la **susceptibilidad al CMV, VEB y criptosporidios** son comunes (fig. 152.3). La susceptibilidad infecciosa tiende a empeorar con el tiempo, al igual que las características de laboratorio de la disfunción inmunológica, a menudo con un recuento bajo de células T y una función proliferativa deficiente. Aunque estos pacientes pueden sobrevivir hasta la edad adulta sin trasplante, sufren muchas complicaciones y su calidad de vida suele ser deficiente. Por esta razón, la mayoría de los pacientes ahora son trasplantados a una edad temprana para evitar las complicaciones posteriores.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

152.3 Defectos de la inmunidad innata

Jennifer R. Heimall y Kathleen E. Sullivan

El sistema inmunológico innato es la característica de respuesta más temprana de las defensas del huésped en los vertebrados. Los componentes incluyen la función de barrera física de la piel y las superficies de la mucosa, el complemento, los neutrófilos, los macrófagos, las células dendríticas (CD), las células NK y sus citocinas asociadas. La activación de la inmunidad innata depende esencialmente de un grupo de **receptores de reconocimiento de patrones (PRR)** que responden a las infecciones del huésped o al daño tisular en cuestión de minutos. Estos receptores están todos codificados en la línea germinal y, por tanto, pueden ser expresados en todas las células, donde sirven como monitores fundamentales de la presencia de **patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP)**.

DEFECTOS DE INTERFERÓN γ, RECEPTOR 1 Y 2, IL-12, RECEPTOR β1 E IL-12P40

Entre los defectos mejor descritos de la inmunidad innata se encuentran los asociados con la susceptibilidad a micobacterias no tuberculosas. Estos defectos están asociados con anomalías en el eje de señalización interferón gamma (IFN-γ)-IL-12.

Patogenia

La interleucina 12 es una citocina secretada por macrófagos, neutrófilos y CD en respuesta a la infección por micobacterias y otros microbios. La IL-12 se une a los receptores de los linfocitos NK y T para estimular la secreción de IFN-γ. El IFN-γ es crucial en la activación de la secreción fagocítica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y en la destrucción del microbio fagocitado. El IFN-γ activa los fagocitos a través de la unión del receptor 1 de IFN-γ (IFN-γR1) que se encuentra en una forma homodimerizada asociada con la Janus cinasa 1 (Jak1) que recluta y une el receptor 2 de IFN-γ (IFN-γR2) que se asocia con la Janus cinasa-2 (Jak2). Jak1 y Jak2

son entonces transfosforiladas, lo que lleva a la fosforilación del IFN- γ R1 y al acoplamiento posterior del transductor de señal y activador de la transcripción 1 (STAT1). El STAT1 fosforilado luego homodimeriza y transloca al núcleo celular para inducir la transcripción de genes. La deficiencia de cualquiera de estos componentes tiene un impacto significativo en la activación de los fagocitos.

Manifestaciones clínicas

La deficiencia de IFN- γ R1 conduce a una alteración de la unión y señalización de IFN- γ y a la incapacidad para formar granulomas maduros e indica un riesgo de **susceptibilidad a especies de *Micobacterias* y *Salmonella***. Existen formas autosómicas recesivas (AR) y autosómicas dominantes (AD) de este defecto. En la forma AR son tanto defectos parciales como completos. En la forma AR completa, los pacientes se presentan con un inicio temprano de micobacterias diseminadas, y se ha comunicado que algunos se presentan con *Salmonella* no tifoidea o *Listeria monocytogenes*. El tratamiento debe dirigirse a la infección en curso, utilizando múltiples agentes antimicrobianos sin interrupción. El TCMH se ha utilizado una vez que la enfermedad micobacteriana está controlada, pero requiere acondicionamiento para permitir el injerto mieloide necesario para corregir la enfermedad subyacente. En la forma de AR parcial, la deficiencia de IFN- γ R1 también se asocia con infecciones diseminadas por micobacterias y *Salmonella*, pero se trata con el tratamiento sintomático de las infecciones y la consideración de la terapia de IFN- γ para inducir niveles séricos más altos de IFN- γ . La forma AD es también un defecto parcial en la señalización de IFN- γ y se presenta con mayor frecuencia con osteomielitis por micobacterias, aunque también se han descrito infecciones por *Salmonella* e *Histoplasma*. Similar al defecto parcial de AR, estos pacientes pueden ser tratados con terapia antimicrobiana de las infecciones e inyecciones suplementarias de IFN- γ . La deficiencia de IFN- γ R2 es un defecto AR que también tiene formas parciales y completas. La forma completa es una fenocopia para completar el IFN- γ R1, que se presenta con infecciones micobacterianas de inicio temprano, graves y diseminadas. El tratamiento implica una terapia ininterrumpida con múltiples fármacos para las infecciones y la consideración del TCMH. Una forma parcial de IFN- γ R2 también se presenta con infecciones leves pero potencialmente diseminadas de micobacterias o *Salmonella*, que pueden ser controladas con terapia antibiótica, la cual se puede detener una vez que la infección se resuelva.

Las deficiencias de los componentes del receptor de la IL-12 (IL-12R) también han sido descritas como hereditarias en forma AR, con defectos tanto en la cadena de la IL-12p40 como en la IL-12/IL-23R β 1 compartida, causando una secreción deficiente de IFN- γ y la consiguiente susceptibilidad a las micobacterias y a la *Salmonella*. Ambas formas de defectos de la IL-12R se caracterizan por una enfermedad relativamente leve, con cierta capacidad para formar lesiones granulomatosas en respuesta a infecciones por micobacterias. Estos defectos generalmente se pueden tratar con antimicrobianos y suplementos de IFN- γ . Los defectos parciales en STAT1, heredados de una manera AD, están asociados con la susceptibilidad a *Mycobacteria*, mientras que los defectos AR completos en STAT1 están asociados con la susceptibilidad a micobacterias así como defectos en las respuestas a IFN- α e IFN- β , lo que lleva a infecciones por herpesvirus fulminantes. Otros defectos asociados con la producción deficiente de IFN- γ que conducen a una mayor susceptibilidad a las micobacterias incluyen defectos hereditarios AR en ISG-15, que se asocia con calcificaciones cerebrales inducidas por micobacterias, y la deficiencia de ROR γ C, que conduce a una falta de células T productoras de IL-17, además de a una carencia de producción de IFN- γ . Los defectos de ROR γ C se asocian con un mayor riesgo de candidiasis además de las infecciones por micobacterias. Los defectos de Tyk2, heredados en forma de AR, generalmente se presentan con susceptibilidad a las bacterias, hongos y virus intracelulares. Las mutaciones AD en el factor regulador del interferón 8 (FRI8) también se asocian con una disminución de la producción de IL-12 por parte de los CD1-DC, lo que aumenta el riesgo de infección micobacteriana recurrente, que puede ser tratada con terapia antimicrobiana.

IL-1R ASOCIADO A DEFICIENCIA DE CINASA 4 Y FACTOR 88 DE DIFERENCIACIÓN MIELOIDE

Los receptores tipo Toll (TLR) son los PRR mejor descritos en humanos y su deficiencia causa casi de forma uniforme susceptibilidad a las infecciones.

Patogenia

Entre los que se expresan en la superficie celular, los TLR1, TLR2 y TLR6 se unen a las lipoproteínas y son importantes en la defensa contra bacterias y hongos, el TLR4 se une a los lipopolisacáridos y desempeña un papel importante en la defensa contra las bacterias gramnegativas, así como

contra la proteína de fusión del VRS. El TLR5 se une a la flagelina, que se encuentra en muchos organismos bacterianos. Los TLR restantes (3, 7, 8 y 9) se expresan intracelularmente, responden a los ácidos nucleicos y son iniciadores de la respuesta del huésped para la defensa viral. Cuando se unen a su PMAP, los TLR activan una cascada de señalización intracelular que en la mayoría de los casos utiliza el gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88) y la cinasa asociada a IL-1R 4 (IRAK4). El TLR4 también envía señales utilizando el adaptador que induce interferón B (TRIF) que contiene el dominio Toll/IL-1R. Tanto MyD88 como TRIF pueden llevar a la activación del factor nuclear (NF- κ B a través del complejo IKK para inducir la producción de citocinas proinflamatorias. El complejo IKK está compuesto por IKK α e IKK β , e IKK γ (*NF- κ B essential modulator*, o NEMO).

Manifestaciones clínicas

Las deficiencias de IRAK4 y MyD88 tienen características idénticas y están asociadas con infecciones profundas como neumonía, meningoencefalitis o sepsis con organismos encapsulados en los primeros años de vida. Los principales organismos encontrados en los pacientes son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Este es uno de los pocos tipos de inmunodeficiencia donde las infecciones clostridiales también se observan con mayor frecuencia. La mayoría de los pacientes tiene menor riesgo de infección después de la adolescencia. En general, la terapia se ha centrado en la educación de los padres y los médicos sobre la naturaleza potencialmente mortal de las infecciones, fomentando los cultivos periódicos y el uso de antibioterapia empírica. Estos pacientes pueden tener una **respuesta febril mitigada**, y las características clínicas de la infección pueden ser sutiles.

Entre los primeros defectos descritos de la señalización de TLR se encuentran las mutaciones ligadas al cromosoma X en NEMO, que causan una amplia gama de manifestaciones clínicas, la mayoría de las cuales presentan una respuesta inflamatoria deficiente. NEMO se considera clásicamente dentro de la categoría de inmunodeficiencias combinadas debido a su impacto tanto en la respuesta inmunitaria innata como en la adaptativa. Los pacientes gravemente afectados pueden presentar infecciones diseminadas por micobacterias, infecciones graves por organismos encapsulados como *S. pneumoniae* u otras infecciones oportunistas. Además del fenotipo infeccioso, estos pacientes tienen dientes cónicos o en forma de clavija, hipohidrosis e hipotrichosis por displasia ectodérmica anhidrótica (DEA). Los pacientes deben ser tratados con reemplazo de inmunoglobulina, profilaxis antibiótica con trimetoprima/sulfametoaxazol, azitromicina y/o penicilina VK. El TCMH se debe considerar como tratamiento, pero el injerto de linaje mieloide es necesario para corregir completamente la inmunodeficiencia subyacente.

DEFICIENCIA DE LOS LINFOCITOS NK

Las células NK son los principales linfocitos de la inmunidad innata. Las células NK reconocen las células viralmente infectadas y malignas y median en su eliminación. Los individuos con ausencia o deficiencias funcionales de células NK son raros, y generalmente tienen susceptibilidad a los virus del herpes (incluyendo el virus de la varicela-zóster, el virus del herpes simple [VHS], el CMV y el VEB), así como a los virus del papiloma. Un número de defectos genéticos están asociados con estas anomalías aisladas en las células NK. Las mutaciones del gen CD16 autosómico recesiva se describieron en tres familias separadas y alteraron el primer dominio similar a la inmunoglobulina de este importante receptor de activación de células NK. Los pacientes con estas mutaciones tienen células NK que están funcionalmente dañadas y tienen susceptibilidad clínica a los virus herpes.

La deficiencia AD de células NK ocurre en individuos con mutaciones en el **factor de transcripción GATA2**. Estos pacientes también tienen citopenias y un número muy bajo de monocitos. Tienen una extrema susceptibilidad al **virus del papiloma humano** (VPH), así como a las micobacterias, estas últimas presumiblemente causadas por el defecto monocítico. Están en riesgo de padecer proteinosis alveolar, mielodisplasia y leucemia. Se han identificado mutaciones AR en el gen MCM4 en una cohorte de pacientes que tenían insuficiencia de crecimiento y susceptibilidad a los virus herpes. Terapéuticamente, los pacientes deben mantenerse en profilaxis antiviral, y el TCMH ha tenido éxito en ciertos casos.

DEFECTOS EN LA RESPUESTA INNATA A LAS INFECCIONES VIRALES

Los defectos tanto en las vías de señalización JAK-STAT como en las vías de señalización del TLR han sido implicados en pacientes con mayor susceptibilidad a infecciones virales graves. Los defectos AR en STAT1 causan una completa falta de respuesta a INF- γ e IFN- α/β , afectando la función de los

linfocitos T y NK, así como de los monocitos, lo que conduce a infecciones micobacterianas diseminadas, y a infecciones graves por herpesvirus, incluyendo **encefalitis recurrente por el VHS** y enfermedad linfoproliferativa impulsada por el VEB. En estos pacientes, se recomienda la terapia antibiótica de por vida para protegerse de las micobacterias, la terapia antiviral para los virus herpes y se debe considerar el TCMH. Los defectos en STAT2, heredados de forma AR, conducen a respuestas deficientes de las células T y NK a IFN- α e IFN- β , lo que conduce a un aumento de la susceptibilidad viral, en particular a la **diseminación de la cepa vacunal del sarampión** con compromiso del sistema nervioso central (SNC) a pesar del desarrollo de títulos normales de la vacuna. El factor de respuesta de interferón 7 (IRF7) es importante en la inducción de IFN- α / β a través de las vías de señalización del TLR dependientes e independientes de MyD88. Los defectos AR en la IRF7 se han asociado con una dificultad respiratoria grave con la infección por influenza A en un paciente con respuestas vacunales y poblaciones de células T y B normales.

La encefalitis VHS-1 ha sido asociada con un grupo de defectos en la señalización del TLR que llevan a una disminución en la producción de IFN- α / β / γ , causando un deterioro de la inmunidad al VHS-1 pero no a otras infecciones virales. La primera fue la deficiencia de UNC93B1, una proteína involucrada en el tráfico de los TLR7 y TLR9 heredada de forma de AR. Posteriormente, se describieron defectos en TLR3 y TRIF, así como en otras moléculas de señalización de la vía de TLR, el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor 3 asociado al receptor (TRAF3) y la cinasa de unión al «tanque» 1 (TBK1), que llevaron a una disminución de la producción de IFN- α / β / γ y a un riesgo asociado de encefalitis esporádica VHS-1 que puede ser recurrente. Los síntomas se controlaron con profilaxis con aciclovir.

DEFECTOS EN LA RESPUESTA INNATA A HONGOS

Aunque la **candidiasis mucocutánea crónica** (CMC) se puede observar en asociación con la IDC, trastornos de células T y síndromes de hiper-IgE, también hay defectos innatos que se sabe que causan CMC (v. cap. 151). Los más comunes incluyen las mutaciones AD de ganancia de función en *STAT1*, donde una mayor respuesta al IFN- α / β / γ conduce a una menor diferenciación de Th17. Además de la CMC, estos pacientes también tienen

mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, micóticas y virales por VHS, autoinmunidad y enteropatía. Los pacientes con CMC son tratados con profilaxis antifúngica, antibacteriana y aciclovir, y el TCMH debe considerarse como una opción de tratamiento. Las mutaciones en la IL-17RA y la IL-17F también se han descrito que aumentan el riesgo de CMC; las deficiencias de IL-17RA e IL-17F también están asociadas con la foliculitis por *S. aureus*, probablemente debido al deterioro de la producción por la piel de β -defensina. El tratamiento incluye **fluconazol** y profilaxis con sulfametoazol/trimetoprima. La proteína 2 que interacciona con TRAF3 (TRAF3IP2) interacciona con la IL-17RA al unirse a la IL-17; se han descrito mutaciones AR en TRAF3IP2 en pacientes con CMC, blefaritis, foliculitis y macroglosia. El CMC también se observa en el 25% de los pacientes con defectos de IL-12RB1 e IL12p40. Se han observado infecciones micóticas invasivas, incluyendo **infecciones dermatofíticas** invasivas y abscesos cerebrales por *Candida*, además del CMC en pacientes con defectos hereditarios AR en CARD9. CARD9 lleva a la producción de citocinas inducida por NF- κ B en respuesta a los PMAP fúngicos que se unen a los receptores de lectina tipo C, incluyendo Dectina 1, Dectina 2 y MINCLE. Tanto el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) como el G-CSF se han utilizado con éxito para controlar las lesiones cerebrales refractarias, y una vez identificados, estos pacientes deben mantenerse en profilaxis con fluconazol.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

152.4 Tratamiento de la inmunodeficiencia celular o combinada

Kathleen E. Sullivan y Rebecca H. Buckley

Una buena terapia de apoyo, que incluya la prevención y el tratamiento de las infecciones, es crucial mientras el paciente espera un tratamiento definitivo (**tabla 152.2**). También resulta útil conocer los microorganismos patógenos que producen enfermedades en defectos inmunitarios específicos.

Tabla 152.2 Infección en el huésped afectado por síndromes por inmunodeficiencias de linfocitos B y T

SÍNDROME POR INMUNODEFICIENCIA	MICROORGANISMOS OPORTUNISTAS AISLADOS CON MAYOR FRECUENCIA	ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LAS INFECCIONES	PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES
Inmunodeficiencia de linfocitos B	Bacterias encapsuladas (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Neisseria meningitidis</i>), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , especies de <i>Campylobacter</i> , enterovirus, rotavirus, <i>Giardia lamblia</i> , especies de <i>Cryptosporidium</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> y <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	IGIV, 200-800 mg/kg Intento enérgico de obtener muestras para el cultivo antes del tratamiento antibiótico Incisión y drenaje si hay absceso Selección de antibiótico en función de los datos del antibiograma	IGIV de mantenimiento en pacientes con defectos cuantitativos y cualitativos del metabolismo de las IgG (400-800 mg/kg cada 3-5 semanas) En las enfermedades respiratorias recurrentes crónicas atención enérgica al drenaje postural En ciertos casos (recurrente o pulmonar crónica u oído medio), administración profiláctica de ampicilina, penicilina o trimetoprima-sulfametoazol
Inmunodeficiencia de linfocitos T	Bacterias encapsuladas (<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>), bacterias intracelulares facultativas (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , otras especies de <i>Mycobacterium</i> y <i>Listeria monocytogenes</i>); <i>Escherichia coli</i> ; <i>P. aeruginosa</i> ; especies de <i>Enterobacter</i> ; especies de <i>Klebsiella</i> ; <i>Serratia marcescens</i> ; especies de <i>Salmonella</i> ; especies de <i>Nocardia</i> ; virus (citomegalovirus, virus del herpes simple, virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, rotavirus, adenovirus, enterovirus, virus respiratorio sincitial, virus del sarampión, virus de la vacuna y virus parainfluenza); protozoos (<i>Toxoplasma gondii</i> y especies de <i>Cryptosporidium</i>); y hongos (especies de <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> y <i>P. jirovecii</i>)	Intento enérgico de obtener muestras para el cultivo antes del tratamiento antibiótico Incisión y drenaje si hay absceso Selección del antibiótico en función de los datos del antibiograma Tratamiento antivírico temprano para las infecciones por el herpes simple, el citomegalovirus y el virus de la varicela-zóster Con frecuencia son útiles los tratamientos antimicrobianos tópicos y no reabsorbibles	Administración profiláctica de trimetoprima-sulfametoazol para la prevención de la neumonía por <i>P. jirovecii</i> Antibióticos orales no absorbibles para reducir la concentración de flora intestinal Ninguna vacuna de virus vivos ni del bacilo de Calmette-Guérin Estudio de cribado cuidadoso de la tuberculosis

IGIV, inmunoglobulinas intravenosas.

De Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: *Immunologic disorders in infants and children*, ed 5, Philadelphia, 2004, Saunders.

El trasplante de células madre hematopoyéticas de hermano con un complejo principal de histocompatibilidad (MHC) compatible o de familiares haploidénticos (semiemparejado) con una reducción rigurosa de los linfocitos T es el tratamiento de elección para los pacientes con defectos mortales de linfocitos T o combinados de linfocitos T y B. El principal riesgo del receptor de un trasplante de médula ósea o de células madre de la sangre periférica es la EICH por los linfocitos T del donante. Los pacientes con formas menos graves de inmunodeficiencia celular, incluidas algunas formas de IDC, síndrome de Wiskott-Aldrich, deficiencia de citocinas y deficiencia de antígeno del MHC, rechazan incluso médulas óseas con un antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico, a no ser que se administre quimioterapia eliminadora antes del trasplante. A varios pacientes que padecen estos trastornos se les ha tratado con éxito mediante trasplantes de células madre hematopoyéticas tras el acondicionamiento.

Más del 90% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias transplantados con médula ósea de un familiar con un HLA idéntico sobrevivirán con la reconstitución inmunitaria. Los trasplantes de médula de familiares haploidénticos desprovistos de linfocitos T en pacientes con inmunodeficiencias primarias tuvieron su mayor éxito en pacientes con IDCG, que no precisan acondicionamiento previo al trasplante ni profilaxis frente a la EICH. De los pacientes con IDCG han sobrevivido el 92% después de recibir una médula de familiar desprovista de linfocitos T poco después del nacimiento, cuando el lactante estaba sano sin quimioterapia previa al trasplante ni profilaxis posttrasplante de la EICH. El trasplante de médula ósea seguirá siendo la forma más importante y eficaz de tratar la IDCG. Con déficit de ADA e IDCV ligada al X ha habido éxito en la corrección de los defectos inmunes con la transferencia *ex vivo* de genes a las células madre hematopoyéticas autólogas. La terapia génica también ha sido exitosa en el síndrome de Wiskott-Aldrich. Los protocolos iniciales de la terapia génica para la IDCG ligada al cromosoma X dieron lugar a mutagénesis insercional con el desarrollo de células T clonales similares a leucémicas o linfoma en algunos pacientes. La modificación del protocolo de terapia génica ha reducido en gran medida el riesgo de mutagénesis por inserción.

152.5 Alteración de la regulación inmunitaria con autoinmunidad o linfoproliferación

Jennifer W. Leiding, Kathleen E. Sullivan
y Rebecca H. Buckley

Las enfermedades de inmunodeficiencia primaria caracterizadas por desregulación inmunológica, autoinmunidad y autoinflamación son defectos monogénicos del sistema inmunológico. Estas enfermedades multisistémicas complejas a menudo tienen un fenotipo progresivo con autoinmunidad específica de órganos, susceptibilidad infecciosa específica y linfoproliferación.

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO AUTOINMUNITARIO

El síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA), también conocido como síndrome de Canale-Smith, es un trastorno de la apoptosis linfocítica que conduce a la aparición de poblaciones policlonales de linfocitos T (linfocitos T con doble negatividad), que expresan CD3 y receptores para el antígeno α/β pero no tienen los correceptores CD4 ni CD8 (CD3⁺, α/β^+ , CD4⁻, CD8⁻). Estos linfocitos T responden mal a los antígenos o los mitógenos y no producen factores de crecimiento ni supervivencia (IL-2). El déficit genético en la mayoría de los pacientes es una mutación en línea germinal o somática en el gen de FAS, lo que produce un receptor de superficie celular de la superfamilia del receptor para el TNF (TNFRSF6) que, cuando se estimula con su ligando, producirá una muerte celular programada (tabla 152.3). La supervivencia persistente de estos linfocitos conduce a una alteración de la regulación inmunitaria y autoinmunidad. El SLPA también está causado por otros genes de la vía del Fas (FASLG y CASP10). Además, los trastornos de tipo SLPA se asocian a otras mutaciones: el trastorno linfoproliferativo autoinmunitario asociado a RAS (RALD), déficit de caspasa 8, la deficiencia de la proteína asociada a Fas con dominio mortal (FADD) y el déficit de la proteína cinasa C delta (PRKCD). Estos trastornos tienen varios grados de inmunodeficiencia, autoinmunidad y linfoproliferación.

Manifestaciones clínicas

El SLPA se caracteriza por **autoinmunidad, linfadenopatía crónica persistente o recidivante, esplenomegalia, hepatomegalia** (en el 50%) e hipergam-

Tabla 152.3

Criterios diagnósticos revisados del síndrome linfoproliferativo autoinmunitario*

REQUERIDOS

1. Linfadenopatía (>6 meses) no maligna crónica, linfadenopatía no infecciosa, esplenomegalia o ambas
2. Elevado CD3⁺TCR $\alpha\beta^+$ CD4⁻CD8⁻ células DNT ($\geq 1,5\%$ de los linfocitos totales o $2,5\%$ de los linfocitos CD3⁺) en el contexto de recuentos de linfocitos normales o elevados

ACCESORIOS

Principales

1. Defecto en la apoptosis de linfocitos (en 2 análisis separados)
2. Mutación somática o mutación en línea germinal patológica de FAS, FASLG o CASP10

Secundarios

1. Valores de sFasL en plasma elevados (>200 pg/ml) o elevación de la interleucina 10 plasmática (>20 pg/ml) o elevación en suero o plasma de la vitamina B12 (>1.500 ng/l) o elevación de la IL-18 en plasma >500 pg/ml
2. Hallazgos típicos inmunohistológicos revisados por un hematopatólogo experimentado
3. Citopenias autoinmunitarias (anemia hemolítica, trombocitopenia o neutropenia) y niveles elevados de inmunoglobulina G (hipergammaglobulinemia policlonal)
4. Antecedentes familiares de linfoproliferación no maligna/no infecciosa con o sin autoinmunidad

*Un diagnóstico definitivo se basa en la presencia de ambos criterios requeridos más un criterio accesorio primario. Un diagnóstico probable se basa en la presencia de ambos criterios requeridos más un criterio accesorio secundario.

De Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier, Box 46-2.

maglobulinemia (IgG, IgA). Muchos pacientes debutan en el primer año de vida; la mayoría son asintomáticos a los 5 años. La linfadenopatía puede ser muy notable (fig. 152.4). La esplenomegalia puede producir hiperesplenismo. La autoinmunidad también produce anemia (anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva) o trombocitopenia o una neutropenia leve. El proceso linfoproliferativo (linfadenopatía, esplenomegalia) puede remitir con el tiempo, pero la autoinmunidad no remite, y se caracteriza por exacerbaciones y recidivas frecuentes. Otras manifestaciones autoinmunitarias son urticaria, uveítis, glomerulonefritis, hepatitis, vasculitis, artritis, paniculitis y afectación del SNC (convulsiones, cefaleas, encefalopatía).

Las neoplasias malignas también son más frecuentes en los pacientes con SLPA; entre ellas se encuentran los linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos y los tumores de tejidos sólidos del tiroides, la piel, el corazón o el pulmón. El SLPA es una causa del síndrome de Evans (trombocitopenia inmunitaria y anemia hemolítica inmunitaria).

Diagnóstico

Las anomalías de laboratorio dependen de la respuesta del órgano linfoproliferativo (hiperesplenismo) o del grado de autoinmunidad (anemia, trombocitopenia). Puede haber linfocitosis o linfopenia. En la tabla 152.3 se enumeran los criterios diagnósticos. La citometría de flujo ayuda a identificar el tipo de linfocito (v. fig. 152.4). El análisis genético funcional del gen TNFRSF6 revela, a menudo, una mutación heterocigótica.

Tratamiento

La rapamicina (sirolimus) normalmente controlará las adenopatías y las citopenias autoinmunes. Las neoplasias malignas pueden tratarse con los protocolos habituales usados en pacientes no afectados por el SLPA. Los trasplantes de células madre son otra posible opción en el tratamiento de las manifestaciones autoinmunitarias del SLPA.

SÍNDROME DE ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA, POLIENDOCRINOPATÍA Y ENTEROPATÍA LIGADA AL CROMOSOMA X

Este síndrome de alteración de la regulación inmunitaria se caracteriza por el inicio en las primeras semanas o meses de vida de diarrea acuosa (enteropatía autoinmunitaria), erupción eczematosa (eritrodermia del recién nacido),

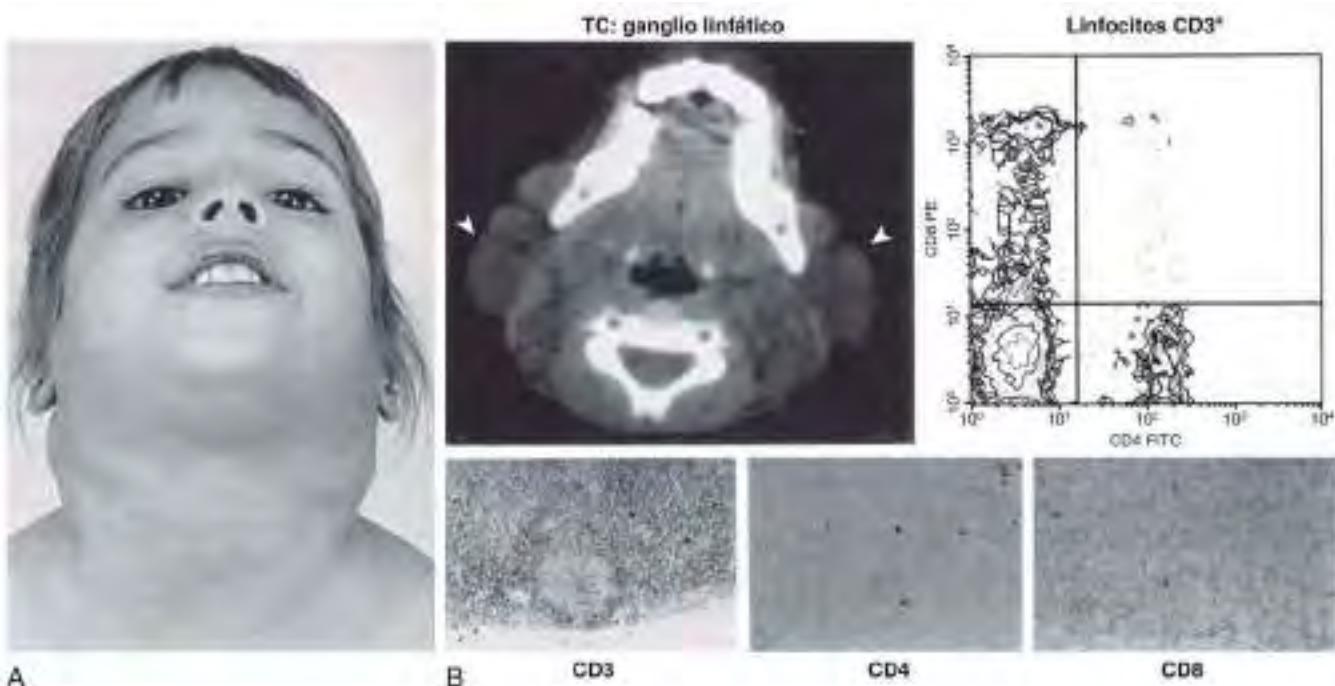


Fig. 152.4 Características clínicas, radiográficas, inmunológicas e histológicas del síndrome linfoproliferativo autoinmunitario. A, Imagen frontal del paciente de los National Institutes of Health. B, Arriba zona media, una TC del cuello que muestra ganglios linfáticos preauriculares, cervicales y occitales aumentados de tamaño. Las puntas de flecha señalan los ganglios linfáticos más notables. Los grupos de arriba a la derecha muestran el análisis con citometría de flujo de los linfocitos T de la sangre periférica de un paciente con un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA), con la expresión de CD8 en el eje vertical y la de CD4 en el eje horizontal. El cuadrante inferior izquierdo contiene los linfocitos T CD4⁻CD8⁻ (dblemente negativos), que suelen ser menos de un 1% de los linfocitos T que expresan el receptor del linfocito T αβ. Los grupos inferiores muestran la tinción de CD3, CD4 y CD8 en secciones seriadas de una muestra de una biopsia de un ganglio linfático de un paciente con SLPA y también un gran número de linfocitos T DNCD3⁺ CD4⁻CD8⁻ (dblemente negativos) presentes en las zonas interfoliculares del ganglio linfático. (Adaptada de Siegel RM, Fleisher TA: *The role of Fas and related death receptors in autoimmune and other disease states*, J Allergy Clin Immunol 103:729-738, 1999.)

diabetes mellitus insulinodependiente, hipertiroidismo o, con mayor frecuencia, hipotiroidismo, alergia grave y otros trastornos autoinmunitarios (anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, trombocitopenia, neutropenia). También se ha descrito la formación de psoriasis o erupciones de forma ictiosisica y alopecia.

El síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X (**IPEX**) se debe a una mutación del gen *FOXP3*, que codifica un factor de transcripción helicoidal alado y con cabeza de horquilla (*escurfina*), que está implicado en la función y desarrollo de los linfocitos T reguladores (Treg) CD4⁺CD25⁺. La falta de Treg puede predisponer a una activación anómala de los linfocitos T efectores. Las mutaciones con ganancia de función dominante en *STAT1* y otras mutaciones génicas (tabla 152.4) producen un síndrome del tipo IPEX.

Manifestaciones clínicas

La diarrea acuosa con **atrofia de las vellosidades intestinales** conduce al retraso del crecimiento en la mayoría de los pacientes. Las lesiones cutáneas (habitualmente, el eczema) y la diabetes insulinodependiente comienzan en la lactancia. También hay linfadenopatía y esplenomegalia. Las infecciones bacterianas graves (meningitis, septicemia, neumonía, osteomielitis) pueden relacionarse con neutropenia, malnutrición o alteración de la regulación inmunitaria. Las manifestaciones de laboratorio reflejan enfermedades autoinmunitarias asociadas, deshidratación y malnutrición. Además, las concentraciones séricas de IgE están elevadas con cifras normales de IgM, IgG e IgA. El diagnóstico se hace con los datos clínicos y mediante análisis de mutaciones del gen *FOXP3*.

Tratamiento

La inhibición de la activación del linfocito T con ciclosporina, tacrolimus o sirolimus con corticoides es el tratamiento de elección, junto a la asistencia específica de la endocrinopatía y otras manifestaciones de la autoinmunidad. Estos agentes se usan generalmente como un puente hacia el trasplante. El TCMH es la única posibilidad de curar el IPEX.

DEFICIENCIA DEL ANTÍGENO 4 DEL LINFOCITO T CITOTÓXICO (CTLA4)

Los pacientes con deficiencia de CTLA4 han perdido la capacidad de mantener la tolerancia inmune, dando lugar a una enfermedad caracterizada por la autoinmunidad y la infiltración linfocítica multiorgánica de órganos linfoides y no linfoides. El CTLA4, también conocido como CD152, es un receptor de proteínas que se expresa en las células T activadas. Actúa como un punto de control immunológico, regulando la respuesta inmune en la activación de las células T. La deficiencia de CTLA4 se hereda de manera haploinsuficiente.

Las citopenias autoinmunes, la **infiltración linfocítica de órganos linfoides y no linfoides**, la enfermedad granulomatosa, la hipogammaglobulinemia y las infecciones respiratorias recurrentes son características clave. Los órganos no linfoides más a menudo afectados por la infiltración linfocítica son el cerebro y el tracto gastrointestinal (GI). El fenotipo immunológico de los pacientes con deficiencia de CTLA4 incluye la reducción de las células T vírgenes (CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁺), la pérdida de células B circulantes y la reducción de la expresión de los Treg. El tratamiento es específico para cada síntoma, aunque el uso de abatacept, una proteína de fusión CTLA4-Ig, ha aliviado los síntomas específicos de la enfermedad en varios pacientes. Cuando es refractario a la terapia, el **TCMH ha conducido a la remisión de los síntomas y a la curación de la enfermedad**.

LIPOPOLISACÁRIDO (LPS)-DEFICIENCIA DE RESPUESTA DE LA PROTEÍNA DE ANCLAJE TIPO BEIGE (LRBA)

Las mutaciones homocigotas en el *LRBA* causan un síndrome de hipogammaglobulinemia de inicio temprano, autoinmunidad, linfoproliferación y enfermedad intestinal inflamatoria.

El LRBA es miembro de la familia de las proteínas pleckstrina homologa-beige y el dipéptido ácido aspártico-triptófano de Chédiak-Higashi (PH-BEACH-WD40). Mucho se desconoce sobre la función del LRBA. Sin embargo, en las células T normales, el LRBA se localiza con el CTLA4 dentro de los endosomas de reciclaje, lo que sugiere que el LRBA puede desempeñar un papel específico en la regulación de los endosomas de reci-

Tabla 152.4 Signos clínicos y de laboratorio del IPEX y de trastornos similares

	IPEX	CD25	STAT5B	STAT1	ITCH
AUTOINMUNIDAD					
Eczema	+++	+++	++	++	++
Enteropatía	+++	+++	++	++	++
Endocrinopatía	+++	++	+	++	++
Enfermedad alérgica	+++	+	+	++	++
Citopenias	++	++	++	-	
Enfermedad pulmonar	+	++	+++	+	+++
INFECCIONES					
Levadura	-	++	-	+++	-
Virus herpes	-	+++ (VEB/CMV)	++ (VVZ)	++	-
Bacterianas	+/-	++	++	++	+
Características asociadas	Ninguna	Ninguna	Retraso del crecimiento	Anomalías vasculares	Retraso del crecimiento dismórfico
Inmunoglobulinas séricas	Elevadas	Elevadas o normales	Elevadas o normales	Bajas, normales o altas	Elevadas
IgE sérica	Elevada	Normal o elevada	Normal o elevada	Normal o levemente elevada	Elevada
Expresión de CD25	Normal	Ausente	Normal o bajo	Normal	No evaluado
CD4 ⁺ CD45RO	Elevado	Elevado	Elevado	Normal o alto	No evaluado
Expresión de FOXP3	Ausente o normal	Normal o bajo	Normal o bajo	Normal	No evaluado
IGF-1, IGFBP-3	Normal	Normal	Bajo	Normal	No evaluado
Prolactina	Normal	Normal	Elevado	Normal	No evaluado

CMV, citomegalovirus; IGF-1, factor de crecimiento insulínico 1; IGFBP-3, proteína ligadora del factor de crecimiento insulínico 3; IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; ITCH, déficit de ubicuitina ligasa; VEB, virus de Epstein-Barr; VVZ, virus de la varicela-zóster.

De Verbsky JW, Chatila TA: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases, *Curr Opin Pediatr* 25:709, 2013.

claje. Las mutaciones homocigóticas en el *LRBA* anulan la expresión de la proteína LRBA.

En la desregulación inmunitaria, enteropatía, citopenias autoinmunes, **enfermedad pulmonar intersticial linfocítica granulomatosa, linfadenopatía** y hepatomegalia o esplenomegalia son las manifestaciones más comunes. Otros síntomas menos comunes de la desregulación inmunológica incluyen granulomas cerebrales, diabetes mellitus tipo 1, alopecia, uveítis, miastenia grave y eczema. La insuficiencia del crecimiento se produce en muchos pacientes, complicada especialmente por la enteropatía. Se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y virales en aproximadamente el 50% de los pacientes. El fenotipo inmunitario es variable, pero puede consistir en cantidades reducidas de linfocitos T ($CD3^+$), linfocitos T doblemente negativos ($CD3^+CD4^-CD8^-$), proliferación normal de linfocitos T en mitógenos y antígenos, números de Treg reducidos ($CD4^+CD25^+FoxP3^+$), linfocitos NK reducidos ($CD56^+$) y linfocitos B reducidos ($CD19^+$). Las cantidades de inmunoglobulina también son variables, siendo la hipogammaglobulinemia la más frecuente.

La terapia se centra en el tratamiento de las características desreguladoras de la inmunidad con inmunosupresión. Los corticoides, el reemplazo de inmunoglobulina, el micofenolato de mofetilo, el tacrolimus, la rapamicina, la budesonida, la ciclosporina, la azatioprina, el rituximab, el infliximab y la hidroxicitroquina se han utilizado con dudoso éxito. Abatacept ha tenido éxito en el tratamiento de las características desreguladoras de la inmunidad. El TCMH también se ha realizado con éxito en pacientes con deficiencia de LRBA.

SÍNDROMES DE LA FOSFOINOSITOL 3-CINASA (PI3K) δ ACTIVADA

Estos síndromes son inmunodeficiencias primarias que causan un espectro de inmunodeficiencia, linfadenopatía y linfocitos T senescentes. Las moléculas PI3K están compuestas de una subunidad catalítica p110 (p110α, p110β o p110δ) y una subunidad reguladora (p85α, p55α, p50α, p85β o p55γ). Los PI3K convierten el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato en fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3), un segundo mensajero importante.

Las mutaciones autosómicas dominantes de ganancia de función en el *PIK3CD*, el gen que codifica para la unidad catalítica, p110δ, conducen a la señalización hiperactivada de PI3Kδ. Las mutaciones AD en el *PI3KR*, el gen que codifica la subunidad reguladora (p85α, p55α y p50α) de los PI3K, están asociadas con el mismo fenotipo. Los defectos en esta vía conducen a un síndrome de linfoproliferación crónica y senescencia de linfocitos T.

Las infecciones del tracto respiratorio de inicio temprano, la linfadenopatía no infecciosa y la hepatoesplenomegalia son las características más comunes. Una gran proporción de pacientes desarrollan **bronquiectas**.

sia de inicio temprano como resultado de una neumonía recurrente. Las infecciones por virus herpes persistentes, graves o recurrentes también son comunes. La **linfadenopatía** a menudo comienza en la infancia y se localiza en los sitios de infección. Sin embargo, la linfadenopatía puede ser difusa y generalmente se asocia con viremia crónica por CMV o VEB. También es frecuente la **hiperplasia linfoide de mucosas** de las vías respiratorias y gastrointestinales. Histológicamente, los ganglios linfáticos muestran hiperplasia folicular atípica. Las **citopenias autoinmunes** son la manifestación autoinmune más frecuente, pero otras incluidas son glomerulopatías, enfermedad tiroidea mediada por autoanticuerpos y colangitis esclerosante. El linfoma de inicio temprano, en el segundo año de vida, también ha sido comunicado y es una de las principales causas de mortalidad. También puede aparecer un deterioro del crecimiento que afecta al peso y a la altura y un retraso del desarrollo con un deterioro cognitivo leve.

El inmunofenotipo consiste en recuentos reducidos de linfocitos T vírgenes ($CD3^+CD4^+$) y recuentos de linfocitos B ($CD19^+$) y de linfocitos NK normales ($CD56^+$). Más concretamente, un número reducido de linfocitos emigrantes tímicos recientes ($CD3^+CD4^+CD45RA^+CD31^+$) con un aumento de los recuentos de linfocitos de memoria efectores T citotóxicos ($CD3^+CD8^+CCR7^-CD45RA^{+/-}$), un aumento de los linfocitos B de transición ($CD19^+IgM^+CD38^+$) y una reducción de los linfocitos B de memoria no comutada ($CD19^+IgD^+CD^+CD27^+$) y de los linfocitos B de memoria con cambio de clase ($CD19^+IgD^+CD27^+$) son la característica distintiva. Los niveles de inmunoglobulina son variables, pero por lo general hay un aumento en las cantidades séricas de IgM, IgG normal o reducida, e IgA normal o reducida.

El tratamiento es específico para cada síntoma, pero puede incluir profilaxis antimicrobiana y reemplazo de inmunoglobulinas. Se han utilizado varios agentes inmunosupresores (p. ej., rituximab, rapamicina) para tratar la enfermedad linfoproliferativa y las citopenias autoinmunitarias que a menudo están presentes. El TCMH también se ha realizado con éxito en aquellos que son refractarios a la terapia médica.

DEFECTOS EN LA VÍA DEL TRADUCTOR DE SEÑALES Y ACTIVADOR DE TRANSCRIPCIÓN (STAT)

La vía de transducción de señal de la cinasa Janus (JAK)-STAT se utiliza para la transducción de señal por parte de los receptores de citocinas tipo 1 y tipo 2 dentro de la mayoría de las células hematopoyéticas. Las citocinas se unen a su receptor afín, desencadenando las vías JAK-STAT, lo que en última instancia conduce a una mayor regulación de los genes implicados en la respuesta inmunitaria contra muchos patógenos. Hay cuatro proteínas JAK (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2) y seis STAT (1-6). Las mutaciones en varios JAK y STAT causan inmunodeficiencia. La tabla 152.5

Tabla 152.5 Defectos de la proteína STAT asociados con desregulación inmunológica

PROTEÍNA	GDF/PDF	COMPLICACIONES AUTOINMUNES O INMUNOLÓGICAS	OTRAS MANIFESTACIONES	FENOTIPO INMUNE
STAT1	GOF	Enteropatía tipo IPEX, enteropatía, endocrinopatía, dermatitis, citopenias	Infecciones CMC Infecciones virales NTM Moho dismórfico Bacterias de las vías respiratorias	Linfopenia variable, hipogammaglobulinemia, función de linfocitos T alterada, expresión de Th17 reducida
STAT3	GOF	Enteropatía de inicio temprano, fallo grave en el crecimiento, linfoproliferación, citopenias autoinmunes, enfermedad inflamatoria pulmonar, diabetes tipo 1, dermatitis, artritis	Infecciones del tracto respiratorio Infecciones por virus herpes Leucemia LGL de linfocitos T NTM	DNT aumentado (CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻) Hipogammaglobulinemia Linfopenia de linfocitos T Linfopenia de linfocitos B
STAT5B	LOF	Insuficiencia de crecimiento grave resistente a la hormona del crecimiento, neumonitis intersticial linfocítica, dermatitis atópica	Infecciones del tracto respiratorio Infecciones virales	Linfopenia Linfocitos Treg reducidos Linfocitos γδ T reducidos Linfocitos NK reducidos

CMC, candidiasis mucocutánea crónica; DNT, linfocito T doble negativo; GDF, ganancia de función; IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; NTM, micobacteria no tuberculosa; PDF, perdida de función; STAT, transductor de señal y activador de transcripción.

Tabla 152.6 Defectos de las vías del factor nuclear κB asociado con desregulación autoinmune

PROTEÍNA	HERENCIA	COMPLICACIÓN AUTOINMUNE O INFLAMATORIA	OTRAS MANIFESTACIONES	FENOTIPO INMUNOLÓGICO
IKBKG (NEMO)	XL	Colitis	Displasia ectodérmica Osteoporosis Linfedema Infección bacteriana Infecciones oportunistas Infecciones de virus con ADN	Hipogammaglobulinemia Hiper-IgM Hiper-IgA Hiper-IgD Malas respuestas de anticuerpos Disminución de la función de las células NK Disminución de las respuestas de los TLR
NF-κB1	AD	Pioderma gangrenoso Linfoproliferación Citopenia Hipotiroidismo Alopecia areata Enteritis NLI NRH	Gastritis atrófica Carcinoma de células escamosas Infecciones del tracto respiratorio Infecciones superficiales de la piel Adenocarcinoma pulmonar Insuficiencia respiratoria Estenosis aórtica Linfoma no Hodgkin	Hipogammaglobulinemia Deficiencia de IgA
NF-κB2	AD	Alopecia totalis Traquioniquia Vitílico Autoanticuerpos: peroxidasa tiroidea, glutamato descarboxilasa y tiroglobulina Insuficiencia adrenal central	Infección viral respiratoria Neumonía Sinusitis Otitis media Herpes recurrente Asma Malformación tipo 1 de Chiari Enfermedad intersticial pulmonar	Hipogammaglobulinemia de inicio rápido Respuestas bajas a las vacunas Recuentos de linfocitos B variables Linfocitos de memoria B conmutados bajos (CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁻) Linfocitos B de la zona marginal bajos (CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺)

AD, autosómico dominante; NLI, neumonitis linfocítica intersticial; NRH, hiperplasia no regenerativa; XL, ligado al cromosoma X.

incluye enfermedades que afectan a las proteínas STAT caracterizadas por desregulación inmune. La inmunosupresión crónica es necesaria para controlar los defectos de STAT. El ruxolitinib, un inhibidor del JAK-STAT, se ha utilizado con cierto éxito. Con la llegada de las terapias immunomoduladoras de JAK-STAT, estarán disponibles más opciones de tratamiento para los pacientes.

DEFECTOS DE LA VÍA DEL FACTOR NUCLEAR κB

Las vías del NF-κB consisten en vías canónicas (NF-κB1) y no canónicas (NF-κB2). En la activación celular, ambas vías conducen a la activación y translocación de las proteínas NF-κB al núcleo, donde inician respuestas inflamatorias. Se han descrito defectos en muchas proteínas de ambas vías. La tabla 152.6 describe los defectos inmunes de las vías NF-κB que causan síntomas de desregulación inmune o autoinmunidad. El tratamiento de los defectos de NF-κB incluye la prevención de infecciones, el reemplazo de inmunoglobulina y ha incluido el TCMH.

DEFICIENCIA DEL TETRATRICOPÉPTIDO DE REPETICIÓN DE DOMINIO 7A (TTC7A)

La inmunodeficiencia combinada con defectos de linfocitos T y B ha acompañado durante mucho tiempo a la **atresia intestinal múltiple** hereditaria. Las mutaciones en el TTC7A son causales de los defectos intestinales e inmunológicos combinados. El TTC7A está involucrado en el control del ciclo celular, la organización citoesquelética, la forma y polaridad celular y la adhesión celular. La deficiencia de TTC7A se hereda de manera autosómica recesiva. La atresia intestinal múltiple con alteración de la arquitectura intestinal es una característica universal. Con frecuencia, la enterocolitis grave de inicio temprano aparece simultáneamente. Se ha descrito inmunodeficiencia con linfopenia grave de linfocitos T; los defectos en los linfocitos B y NK son variables. Las respuestas proliferativas de linfocitos T también son anómalas. La hipogammaglobulinemia grave es frecuente. El tratamiento incluye la extirpación de las zonas atréticas del intestino y la profilaxis antimicrobiana en pacientes inmunodeficientes. El trasplante de intestino también se ha realizado con cierto éxito.

DEFICIENCIA DE ADENOSINA DESAMINASA 2 (DADA2)

La deficiencia de ADA2 es una causa de **vasculopatía** temprana, **accidente cerebrovascular** e inmunodeficiencia. La DADA2 es secundaria a las mutaciones autosómicas recesivas en el síndrome del ojo de gato de la región cromosómica 1 (*CECR1*), mapeado en el cromosoma 22q11.1. La ADA2 es importante en el metabolismo de la purina, convirtiendo la adenosina en inosina y la 2'-desoxiadenosina en 2'-desoxinosina. La patogénesis no se conoce con exactitud, pero la ADA2 es secretada principalmente por las células mieloídes y su deficiencia conduce a una mayor regulación de los genes proinflamatorios y a un aumento de la secreción de citocinas proinflamatorias. La DADA2 se caracteriza por una inflamación crónica o recurrente con reactantes de fase aguda elevados y fiebre. Entre las manifestaciones de la piel se incluyen livedo reticularis, erupción maculopapular, nódulos, púrpura, eritema nudoso, fenómeno de Raynaud, lesiones ulcerosas y necrosis digital. El compromiso del SNC es variable, pero puede incluir ataques isquémicos transitorios y accidente cerebro-vascular isquémico o hemorrágico. La neuropatía periférica también es común. Las manifestaciones GI incluyen hepatosplenomegalia, gastritis, perforación intestinal e hipertensión portal. La hipertensión nefrótica es frecuente y puede estar asociada con glomeruloesclerosis o amiloidosis. La inmunodeficiencia consiste en hipogammaglobulinemia y disminuciones variables de IgM.

El tratamiento con corticoides crónicos a largo plazo y agentes anti-TNF- α han mostrado un modesto control de las manifestaciones de la enfermedad. El TCMH también ha tenido éxito en dos pacientes.

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

Sección 3

El sistema fagocítico

Capítulo 153

Neutrófilos

Thomas D. Coates

LA RESPUESTA INFLAMATORIA FAGOCÍTICA

El sistema fagocítico comprende los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos tisulares). Los neutrófilos y los fagocitos mononucleares comparten funciones primarias, como la definición de las propiedades de la ingestión de partículas grandes y de la citólisis de los microbios. Los fagocitos participan sobre todo en la respuesta inmunitaria innata, pero también ayudan a iniciar la inmunidad adquirida. Los fagocitos mononucleares, incluidos los macrófagos tisulares y los monocitos circulantes, se exponen en el capítulo 154.

Los neutrófilos constituyen el brazo efector rápido del sistema inmunitario innato. Circulan en el torrente sanguíneo durante solo unas 6 horas (tabla 153.1), pero, tras encontrarse con señales quimiotácticas específicas, se adhieren al endotelio vascular y migran a los tejidos. Una vez allí, ingieren y matan microbios y liberan señales quimiotácticas para reclutar más neutrófilos y atraer a las células dendríticas y a otros iniciadores de la respuesta inmunitaria adquirida.

HEMATOPOYESIS

El sistema progenitor hematopoyético puede verse como un conjunto de compartimentos funcionales entre los que el más primitivo está compuesto de **células madre pluripotenciales**, que tienen una elevada capacidad de autorregeneración y dan lugar a células madre más maduras, como las células comprometidas en el desarrollo linfocítico o mielocítico (fig. 153.1). Las células progenitoras comunes linfocíticas dan lugar a los precursores de los linfocitos T y B y su progenie madura (v. cap. 149). Las células progenitoras comunes mielocíticas dan lugar finalmente a progenitores de una sola línea de los precursores reconocibles a través de un proceso aleatorio y escalonado

Tabla 153.1 Cinética del neutrófilo y del monocito

NEUTRÓFILOS

Tiempo medio en mitosis (mieloblasto a mielocito)	7-9 días
Tiempo medio tras mitosis y depósito (metamielocito a neutrófilo)	3-7 días
Semivida media en la circulación	6 horas
Cantidad media corporal total	$6,5 \times 10^8$ células/kg
Cantidad media circulante	$3,2 \times 10^8$ células/kg
Cantidad media marginada	$3,3 \times 10^8$ células/kg
Recambio diario medio	$1,8 \times 10^8$ células/kg

FAGOCITOS MONONUCLEARES

Tiempo medio en mitosis	30-48 horas
Semivida media en la circulación	36-104 horas
Cantidad media circulante (monocitos)	$1,8 \times 10^7$ células/kg
Recambio diario medio	$1,8 \times 10^9$ células/kg
Supervivencia media en tejidos (macrófagos)	Meses

De Boxer LA: Function of neutrophils and mononuclear phagocytes. En Bennett JC, Plum F, editors: *Cecil textbook of internal medicine*, ed 20, Philadelphia, 1996, Saunders.

de restricción de línea (v. cap. 473). La capacidad de los progenitores comprometidos en líneas específicas de proliferar y diferenciarse en respuesta a las demandas proporciona al sistema hematopoyético un abanico amplio de respuestas frente a la necesidad cambiante de producir células sanguíneas maduras.

La proliferación, diferenciación y supervivencia de las células progenitoras hematopoyéticas inmaduras están gobernadas por factores de crecimiento hematopoyéticos, una familia de glucoproteínas (v. cap. 473). Junto a la regulación de la proliferación y diferenciación de los progenitores, estos factores influyen en la supervivencia y función de las células sanguíneas maduras. Durante la granulopoyesis y la monopoyesis, múltiples citocinas regulan a las células en cada estadio de diferenciación, desde las células madre pluripotentes a las células completamente diferenciadas que ya no se dividen (monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos). A medida que las células maduran, pierden los receptores para la mayoría de las citocinas, especialmente aquellas que influyen en las primeras fases del desarrollo celular; no obstante, conservan los receptores para las citocinas que influyen en su movilización y función, como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Los fagocitos maduros también expresan receptores para las quimiocinas, lo que ayuda a dirigir a las células a las zonas de inflamación. Los receptores para las quimiocinas, como CXCR4 y su ligando SDF-1, desempeñan un papel clave en la retención de células mielocíticas en desarrollo dentro de la médula ósea.

MADURACIÓN Y CINÉTICA DEL NEUTRÓFILO

El proceso de maduración intramedular del granulocito implica cambios en la configuración nuclear y en la acumulación de gránulos intracitoplasmáticos específicos. El microambiente de la médula ósea da apoyo a la renovación estable de los neutrófilos sanguíneos periféricos por medio de la generación en las células estromales de factores de crecimiento y de diferenciación. Los factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF), no solo estimulan la división celular, sino que también inducen la expresión de factores de transcripción que regulan la biosíntesis de componentes funcionales del neutrófilo, como las proteínas de los gránulos. El factor de transcripción PU.1 es esencial para la mielopoyesis, tanto como elemento potenciador como supresor de GATA1, un factor de transcripción que dirige la diferenciación no mielocítica. Otros factores de transcripción como Runx1 (AML1), c-myb, CDP, C/EBP α , C/EBP γ y MEF se expresan en el mieloblasto y el promielocito, y algunos de ellos son necesarios para la expresión de las proteínas del gránulo azúrofilo. Cuando las células entran en el estadio de mielocito, Runx1 y myb están reducidos, mientras que la expresión de PU.1 y C/EBP α aumenta para iniciar la diferenciación terminal.

Los **granulocitos** sobreviven solo 6-12 horas en la circulación, y por tanto es necesaria una producción diaria de 2×10^4 granulocitos/ μl de sangre para mantener una cifra de granulocitos circulantes de $5 \times 10^3/\mu\text{l}$ (v. tabla 153.1). La reserva relativamente pequeña de sangre periférica comprende las reservas circulante y marginada, que se intercambian con rapidez; esta última reserva permite la entrada en la fase tisular, donde los neutrófilos pueden sobrevivir durante horas o días. La reserva circulante se forma y amortigua gracias a una población medular mucho mayor de neutrófilos maduros y de precursores

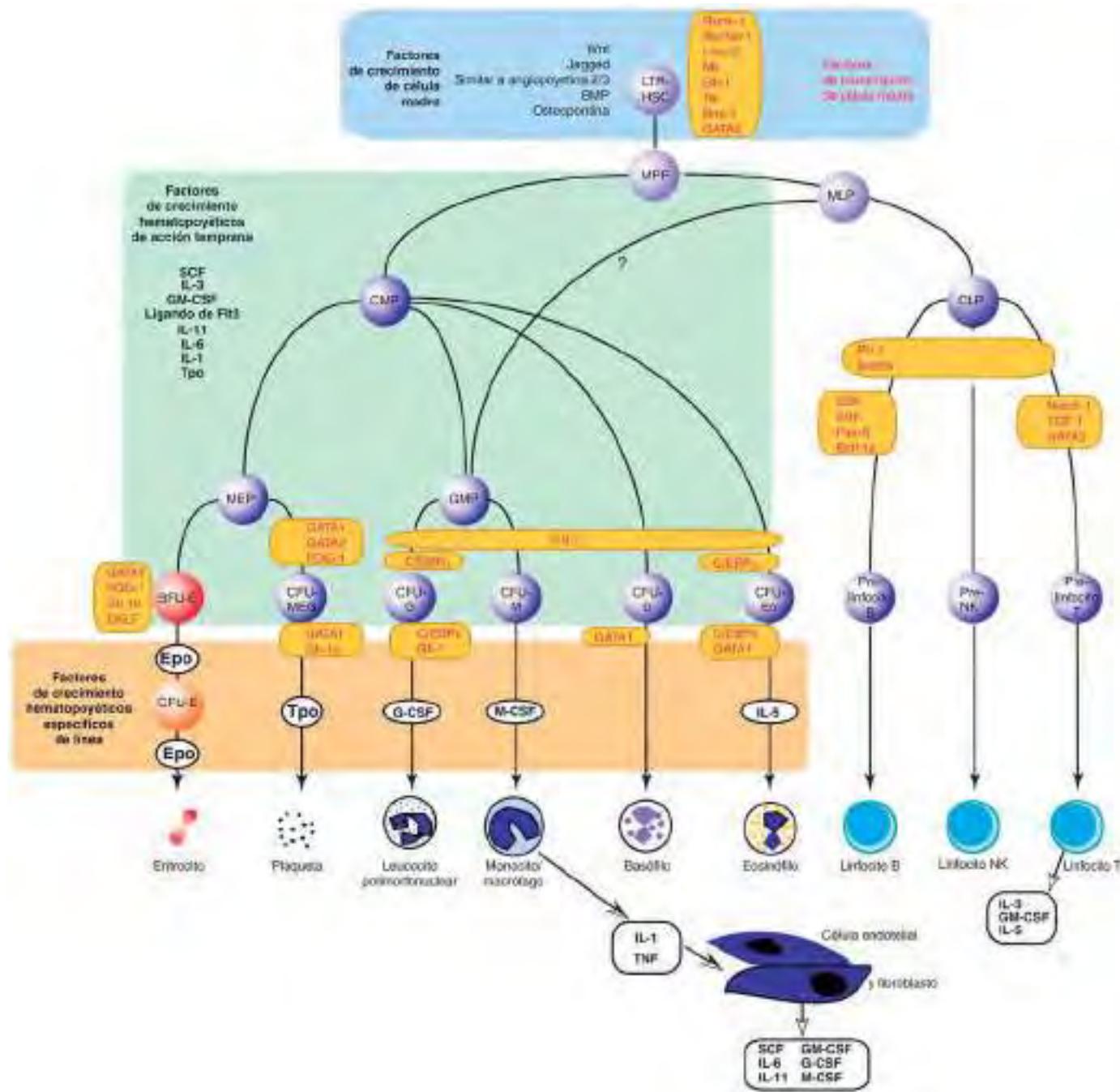


Fig. 153.1 Principales fuentes, acciones y necesidades de factores de transcripción de las citocinas para las células hematopoyéticas. Las células del microambiente de la médula ósea, como los macrófagos, las células endoteliales y las células fibroblastoides reticulares, producen factores estimulantes de colonias de macrófagos y granulocitos-macrófagos (M-CSF, GM-CSF), interleucina 6 (IL-6) y probablemente factor de células madre (SCF) (las fuentes celulares no están determinadas con precisión) después de que la endotoxina (macrófago) o la IL-1/factor de necrosis tumoral (TNF) (células endoteliales y fibroblastos) las induzcan. Los linfocitos T producen IL-3, GM-CSF e IL-5 en respuesta al estímulo con antígenos e IL-1. Estas citocinas tienen acciones solapadas durante la diferenciación hematopoyética, como se ha indicado, y el desarrollo óptimo de todas las líneas exige una combinación de factores tempranos y tardíos. Los factores de transcripción importantes para la supervivencia o autorrenovación de las células madre se muestran en rojo en la parte superior, mientras que los estadios de la hematopoyesis bloqueados tras la eliminación de los factores de transcripción indicados para progenitores multipotentes y comprometidos se muestran en rojo en el resto de la figura. (De Nathan & Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, ed 8, vol 2, Philadelphia, 2015, Elsevier, p. 10.)

mielocíticos, que representan la reserva medular y la proliferativa, respectivamente. La proliferación de células mielocíticas, que engloba alrededor de cinco divisiones mitóticas, tiene lugar solo durante los primeros tres estadios de desarrollo del neutrófilo, en los mieloblastos, los promielocitos y los mielocitos. Después del estadio de mielocito, las células se diferencian en metamielocitos en proceso de maduración, bandas y neutrófilos.

La maduración del neutrófilo se asocia a la condensación y lobulación nuclear y a la producción secundaria de poblaciones con gránulos característicos. Un **mieloblasto** es una célula relativamente indiferenciada con un núcleo oval grande, un nucleolo grande y un déficit de gránulos. Los promielocitos adquieren gránulos azurofílicos (primarios) con peroxidasa, y después los mielocitos y los metamielocitos adquieren gránulos específicos

(secundarios); los gránulos terciarios y secretorios aparecen en el estadio final de maduración del neutrófilo.

FUNCIÓN DEL NEUTRÓFILO

Las respuestas del neutrófilo se iniciaron cuando los neutrófilos circulantes que viajan a lo largo de las vénulas poscapilares detectan pequeñas cantidades de quimiocinas y otras sustancias quimiotácticas liberadas en una zona de infección. La secuencia de acontecimientos desde que los neutrófilos pasan de circular en la sangre hasta ir al encuentro y destrucción de las bacterias se organiza cuidadosamente mediante una serie de acontecimientos bioquímicos, cuyos defectos se asocian a los trastornos genéticos de la función de los neutrófilos (fig. 153.2). De hecho, estos trastornos de la función de los neutrófilos nos han llevado a conocer la biología celular de la función fagocítica. Un subgrupo de neutrófilos circulantes se adhiere con poca fuerza al endotelio a través de receptores de baja afinidad llamados **selectinas** y rueda a lo largo del endotelio formando una reserva marginal. Los efectores solubles de la inflamación desencadenan cambios sutiles en las moléculas de adhesión de la superficie de las células endoteliales en el lugar de la infección. La rodadura de los neutrófilos permite una

exposición más intensa de los neutrófilos a factores activadores como el factor de necrosis tumoral o la interleucina 1 (v. fig. 153.2). La exposición de los neutrófilos a estos mismos factores de activación induce cambios cualitativos y cuantitativos en la familia de receptores de la adhesión de integrinas β_2 (el grupo CD11/CD18 de moléculas de superficie), lo que lleva a la adhesión fuerte entre los neutrófilos y las células endoteliales en el lugar de la inflamación y finalmente a la transmigración del neutrófilo en el tejido.

Una vez introducido en el endotelio, el neutrófilo detecta el gradiente de quimiocinas u otras sustancias quimiotácticas y migra a los lugares de infección. La **migración del neutrófilo** es un proceso complejo que implica ciclos de unión, transducción de señales y reestructuración de los microfilamentos de actina que componen en parte el citoesqueleto. La polimerización-despolimerización de la actina ocurre en ciclos de aproximadamente 8 segundos y conduce la extensión y retracción cíclica de la laminilla rica en actina situada al frente del neutrófilo. Los receptores del borde principal de la laminilla detectan el gradiente de sustancias quimiotácticas y siguen a los microorganismos, los ingieren y los destruyen. Cuando el neutrófilo alcanza el lugar de infección reconoce a los microorganismos

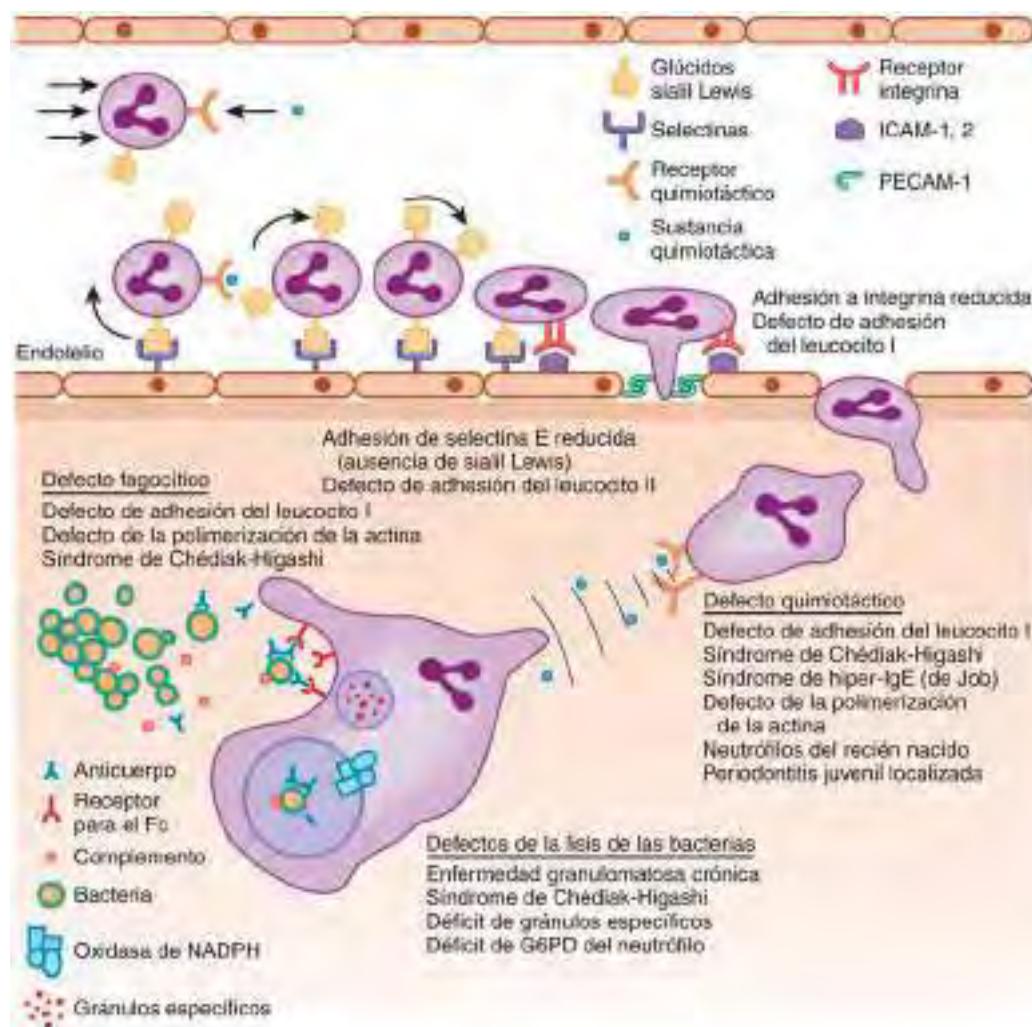


Fig. 153.2 La respuesta inflamatoria mediada por el neutrófilo y los síndromes de disfunción asociados al neutrófilo. Los neutrófilos circulantes se unen débilmente al endotelio mediante selectinas y ruedan a lo largo de la pared del vaso hasta que llegan al lugar de la infección. Las monocinas inflamatorias, la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) activan las células endoteliales para que expresen las selectinas E y P. Las selectinas E y P sirven como contrarreceptores para que sialí Lewis X y Lewis X provoquen la rodadura de baja avidez del neutrófilo. Las células endoteliales activadas expresan ICAM-1, que sirve de contrarreceptor para las moléculas de integrina β_2 del neutrófilo, lo que lleva al aplandamiento de alta avidez del leucocito y al comienzo de la migración transendotelial en el lugar de la infección. Los neutrófilos invaden a través de la membrana basal vascular con la liberación de proteasas e intermediarios reactivos oxidativos, lo que causa la destrucción local del tejido circundante en los lugares con concentraciones elevadas de factores quimiotácticos, y migran al lugar de la infección, donde ingieren las bacterias y las matan. (Modificada de Kyono W, Coates TD: A practical approach to neutrophil disorders, Pediatr Clin North Am 49:929, 2002.)

patógenos por medio de receptores para la Fc de la inmunoglobulina y para el complemento, receptores tipo Toll, receptores para la fibronectina y otras moléculas de adhesión.

El neutrófilo ingiere microbios que están cubiertos por **opsoninas**, proteínas séricas como las inmunoglobulinas y el componente del complemento C3. Los microorganismos son engullidos en una vacuola cerrada, el **fagosoma** (fig. 153.3), donde se producen simultáneamente dos respuestas celulares esenciales para la actividad microbicida óptima: la desgranulación y la activación de la oxidasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Las membranas del gránulo del neutrófilo se fusionan con las del fagosoma y liberan proteínas y péptidos antibióticos potentes en el fagosoma.

La activación de la NADPH oxidasa tiene lugar también en la membrana del fagosoma (v. fig. 153.3), y genera grandes cantidades de superóxido (O_2^-) a partir del oxígeno molecular, que a su vez se descompone para producir peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y oxígeno singlete. La **mieloperoxidasa**, un componente importante del gránulo azurófilo, cataliza la reacción del H_2O_2 con los iones cloruro ubicuos para crear ácido hipocloroso ($HOCl$) en el fagosoma. El H_2O_2 y el $HOCl$ son potentes sustancias microbicidas que destruyen y eliminan los microorganismos patógenos de las zonas de infección.

Además, los neutrófilos secretan una amplia variedad de citocinas y quimiocinas que reclutan más neutrófilos para que combatan la infección, atraigan monocitos y macrófagos con funciones microbicidas y de basurero, y promuevan la presentación del antígeno para ayudar a iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa. También los oxidantes reactivos pueden inactivar

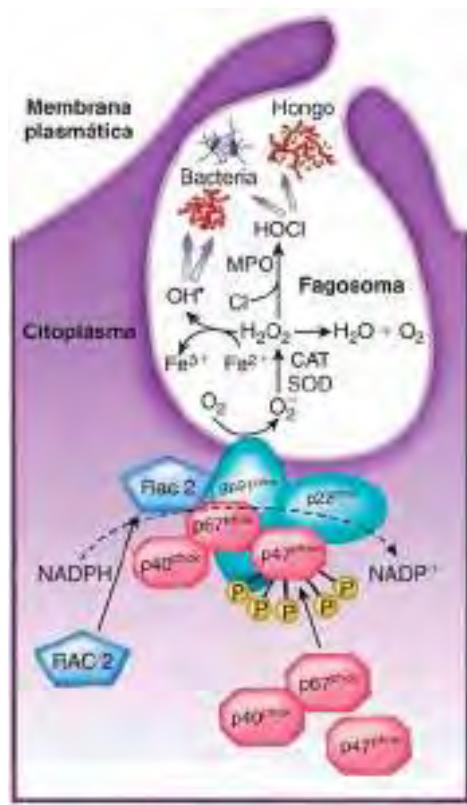


Fig. 153.3 Componentes y activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa. Tras la activación de las células fagocíticas, los tres componentes citosólicos (rojo) de la NADPH oxidasa ($p67^{phox}$, $p47^{phox}$ y $p40^{phox}$), más la proteína pequeña guanosina trifosfatasa (GTPasa) Rac2, pasan a la membrana de la vacuola fagocítica. La subunidad $p47^{phox}$ se une al componente membranario del flavocromo cromo_{b550} (azul verdoso) de la NADPH oxidasa ($gp91^{phox}$ más $p22^{phox}$). La NADPH oxidasa cataliza la formación de superóxido al transferir un electrón de la NADPH al oxígeno molecular (O_2), lo que forma el radical libre superóxido. El anión superóxido inestable se convierte en peróxido de hidrógeno, bien espontáneamente o mediante la superóxido dismutasa (SOD). El H_2O_2 puede seguir vías metabólicas diferentes en oxidantes reactivos más potentes (como OH^- o $HOCl$) o hacia su degradación en $H_2O + O_2$. (Adaptada de Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: Immunologic disorders in infants and children, ed 5, Philadelphia, 2004, Saunders, p. 622.)

los factores quimiotácticos y servir para acabar el proceso de llegada de neutrófilos, lo que atenúa la inflamación. Finalmente, la liberación de especies reactivas del oxígeno, proteínas de los gránulos y citocinas puede dañar también los tejidos locales, lo que lleva a los signos clásicos de inflamación o a un deterioro más permanente de la integridad y función tisulares.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 154

Monocitos, macrófagos y células dendríticas

Richard B. Johnston, Jr.

Los fagocitos mononucleares (monocitos, macrófagos) se distribuyen por todos los sistemas corporales y desempeñan una función central en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica y metabólica. Son esenciales para la defensa innata del organismo frente a la infección, reparación y reestructuración de los tejidos y la respuesta inmunitaria adaptativa específica frente al antígeno. No se ha identificado a ningún ser humano que tenga una ausencia congénita de esta línea celular, probablemente porque los macrófagos son necesarios para eliminar tejidos primitivos durante el desarrollo fetal a medida que aparecen nuevos tejidos para sustituirlos. Los monocitos y los macrófagos tisulares en sus diferentes formas (tabla 154.1) tienen una morfología, marcadores de superficie y perfiles de transcripción variables, pero funciones comunes, sobre todo la fagocitosis. Las **células dendríticas** (CD) son derivados especializados de este sistema de fagocitos mononucleares que se desarrollan a partir de precursores de células mieloides o de los propios monocitos.

DESARROLLO

Los monocitos se desarrollan con más rapidez durante la hematopoyesis en la médula ósea y permanecen más en la circulación que los neutrófilos (v. tabla 153.1). El **monoblasto** es el primer precursor reconocible de monocitos, seguido del **promonocito**, con gránulos citoplasmáticos y un núcleo mella-do, y finalmente el monocito, desarrollado por completo con un citoplasma lleno de gránulos que contienen enzimas hidrolíticas. La transición del monoblasto al monocito circulante maduro requiere unos 6 días.

Tres subconjuntos principales de monocitos humanos pueden ser identificados a partir de los antígenos de superficie: los monocitos clásicos CD14⁺ CD16⁻, que constituyen la mayoría de los monocitos totales en estado de reposo; los monocitos CD14⁺⁺ CD16⁻ proinflamatorios (*intermedios*) más maduros, que producen factores proinflamatorios similares a las hormonas, denominados **citocinas**, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), en respuesta a estímulos microbianos; y los monocitos no clásicos (*reguladores*) (CD14⁺ CD16⁺⁺), que promueven la cicatrización de las heridas. Los monocitos de estos subconjuntos migran a los tejidos en respuesta a la inflamación

Tabla 154.1 Principales localizaciones de macrófagos en los tejidos

Hígado (células de Kupffer)
Pulmón (macrófagos intersticiales y alveolares)
Tejido conectivo, tejido adiposo e intersticio de los órganos principales y la piel
Cavidades serosas (macrófagos pleurales y peritoneales)
Membrana sinovial (sinoviocitos tipo A)
Hueso (osteoclastos)
Cerebro y retina (células microgliales)
Bazo, ganglios linfáticos, médula ósea
Pared intestinal
Leche materna
Placenta
Granulomas (células gigantes multinucleadas)

o lesión localizada y proporcionan una defensa proinflamatoria del huésped o respuestas antiinflamatorias y la cicatrización de las heridas.

Los **macrófagos específicos de tejidos (órganos)** surgen de los macrófagos progenitores que se desarrollan en el saco vitelino y en el hígado del feto antes de que se produzca la hematopoyesis en la médula ósea. Estas células mantienen su población a través de la autorrenovación. Los macrófagos de tejido también pueden ser poblados hasta cierto punto por monocitos circulantes. Los monocitos o macrófagos en los sitios de inflamación activa maduran en macrófagos proinflamatorios (M1) o macrófagos prorresolventes (M2). En una lesión o inflamación tisular en curso, muchos (quizás la mayoría) de los macrófagos expresarán una mezcla de las propiedades de los tipos clásicos.

Ya sea embrionario o derivado de la sangre, los macrófagos de tejido son dirigidos por factores específicos del órgano para diferenciarse en macrófagos característicos de ese órgano. Los precursores embrionarios hepáticos o los monocitos se convierten en **células de Kupffer**, que tienden puentes entre las sinusoides que separan las placas adyacentes de hepatocitos. Los que están en la superficie aérea del pulmón se convierten en grandes **macrófagos alveolares** elipsoidales, y los que están en el hueso se convierten en **osteoclastos**, y los del cerebro o la retina se convierten en **microglía**. Todos los macrófagos, sin embargo, tienen al menos tres funciones principales en común: fagocitosis, presentación de抗原s a los linfocitos y refuerzo o supresión de la respuesta inmunitaria mediante la liberación de diferentes citocinas. En la zona de inflamación, los monocitos y macrófagos pueden fusionarse para formar **células gigantes multinucleadas**; estas células mantienen las funciones antimicrobianas de los macrófagos.

ACTIVACIÓN

El paso más importante en la maduración del macrófago tisular es la conversión desde una célula en reposo a otra con mayor actividad funcional, sobre todo por ciertas citocinas y productos microbianos. La *activación del macrófago* es un término genérico, ya que las características funcionales de una población de macrófagos activados varían con los estímulos citocínicos o de otro tipo (microbianos, químicos) a los que la población se ha expuesto.

La *activación clásica* se refiere a una respuesta a la infección que está dirigida específicamente por linfocitos T cooperadores del tipo 1 (Th1) activados y linfocitos *natural killer* (NK) mediante la liberación de interferón γ (IFN-γ). El TNF-α secretado por los macrófagos activados amplifica su activación, como hace la proteína de la pared bacteriana o la endotoxina a través de los receptores tipo Toll (TLR). La *activación alternativa* está dirigida por los linfocitos del tipo Th2 mediante la liberación de interleucina 4 (IL-4) e IL-13, citocinas que regulan las respuestas de anticuerpos, la alergia y la resistencia a los parásitos. Los macrófagos activados de esta forma alternativa pueden contar con ventajas funcionales particulares, como la curación de heridas y la regulación inmunitaria. En el contexto tradicional de la defensa del anfitrión, el término *macrófago activado* indica que la célula «activada de la forma clásica» tiene una mayor capacidad de matar microorganismos o células tumorales. Estos macrófagos son más grandes, tienen más pseudópodos y un plegado más pronunciado de la membrana plasmática, y muestran una

actividad más acelerada de muchas funciones (tabla 154.2). Considerando la variedad de actividades del macrófago esenciales para el mantenimiento de la homeostasis, parece probable que los macrófagos activados de forma clásica o alternativa son ejemplos de un espectro continuo de funciones fisiológicas expresadas por estas células de vida larga en respuesta a la tarea específica que tenga entre manos.

La activación clásica del macrófago se consigue durante la infección por microorganismos patógenos intracelulares (p. ej., micobacterias, *Listeria*) mediante la comunicación entre los linfocitos Th1 y los macrófagos presentadores del antígeno por medio de la unión de una serie de ligandos y receptores de los dos tipos celulares, incluyendo las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II, el CD40 del macrófago y el ligando de CD40 de los linfocitos Th, y a través de la secreción de citocinas. Los macrófagos que se encuentran con microorganismos liberan IL-12, que estimula a los linfocitos T para que liberen IFN-γ. Estas interacciones constituyen la base de la inmunidad celular. El IFN-γ es una citocina activadora de macrófagos; esta se utiliza en la actualidad como sustancia terapéutica.

ACTIVIDADES FUNCIONALES

Cuando el macrófago se activa en respuesta a la infección, se potencian numerosas funciones (v. tabla 154.2). Obviamente, son importantes la ingestión y muerte de microorganismos patógenos *intracelulares*, como micobacterias, *Listeria*, *Leishmania*, *Toxoplasma* y algunos hongos. La matanza de los organismos ingeridos de cualquier tipo depende en gran medida de los productos del *estallido respiratorio* (p. ej., el peróxido de hidrógeno) y del óxido nítrico, y la liberación de estos metabolitos se potencia en los macrófagos activados. Estén o no activados, los macrófagos esplénicos y hepáticos son esenciales para limpiar el torrente sanguíneo de patógenos *extracelulares* como los neumococos.

La capacidad de sufrir diapédesis a través de la pared endotelial de los vasos sanguíneos y de migrar a las zonas de invasión microbiana es esencial para la función del monocito. Los factores quimiotácticos para los fagocitos son los productos del complemento y los péptidos quimiotácticos (**quimicinas**) derivados de los neutrófilos, los linfocitos y otros tipos de células. La fagocitosis de microorganismos invasores puede producirse, entonces, influenciada por la presencia de opsoninas en el invasor (anticuerpos, complemento, proteínas ligadoras de manosa y surfactantes), las propiedades especiales inherentes del microorganismo y el estado de activación del macrófago.

Los monocitos que emigran a la mucosa intestinal son modificados por los factores estromales, de forma que pierden sus receptores innatos para los productos microbianos, como la endotoxina, y no producen de forma eficaz citocinas proinflamatorias. Sin embargo, pueden retener su capacidad para ingerir y matar microorganismos. Han sido modificados durante la evolución para permitir la falta de inflamación típica de la mucosa intestinal normal a pesar de su exposición constante a enormes cantidades de microorganismos y sus productos inflamatorios.

Los macrófagos desempeñan una función esencial en la retirada de células lesionadas o muertas, lo que ayuda a resolver la respuesta inflamatoria y la cicatrización de las heridas. La microglía del encéfalo muestra estas funciones de un modo particularmente eficiente. En condiciones como un accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas o una invasión tumoral, estas células se activan, rodean a las que están lesionadas o muertas y eliminan los restos celulares. El recubrimiento macrofágico de los sinusoides del bazo resulta especialmente importante para ingerir hematies o plaquetas viejas o cubiertas de anticuerpos. En el proceso de **esferocitosis**, los macrófagos en las zonas de inflamación pueden reconocer cambios en la fosfatidilserina de la membrana de los neutrófilos que están sufriendo apoptosis y los pueden eliminar antes de que derramen su contenido tóxico en el tejido. Los macrófagos también eliminan las trampas extracelulares expulsadas por los neutrófilos inflamatorios, lo que reduce el riesgo de autoinmunidad. Los macrófagos pueden ser identificados en las primeras etapas del desarrollo fetal, donde funcionan para eliminar los desechos a medida que un tejido embrionario maduro reemplaza a otro; en el cerebro, la microglía reduce las sinapsis opsonizadas con C1q. Los macrófagos también son importantes en la remoción de partículas inorgánicas, como elementos de humo de cigarrillo, que entran en los alvéolos.

Los macrófagos están involucrados en la inducción y expresión de respuestas inmunes adaptativas, incluyendo la formación de anticuerpos y la inmunidad celular. Esto depende de su capacidad para descomponer material extraño y de presentar抗原s individuales en su superficie como péptidos o polisacáridos unidos a moléculas de MHC de clase II. Los monocitos, los linfocitos B y, más eficazmente, las CD, también presentan抗igenos a las células T para la respuesta inmunitaria específica. Los macrófagos activados expresan un aumento de las moléculas del MHC de clase II, y la presentación de los抗igenos es más eficaz.

Tabla 154.2 Funciones de los macrófagos activados en respuesta a una infección

Actividad microbicida y tumoral
Fagocitosis (de la mayoría de las partículas) y pinocitosis
Ráfaga respiratoria asociada a la fagocitosis (O_2^- , H_2O_2)
Generación de óxido nítrico
Quimiotaxis
Transporte de glucosa y metabolismo
Expresión de la membrana del MHC, CD40, receptor TNF
Presentación del抗igeno
Secreción:
Componentes del complemento
Lisozima, hidrolasas ácidas y proteinasas citolíticas
Colagenasa
Activador del plasminógeno
Interleucinas, incluyendo IL-1, IL-12 e IL-15
TNF-α
Interferones, incluyendo IFN-α e IFN-β
Péptidos antimicrobianos (catelicidina, defensinas)
Factores angiogénicos

H_2O_2 , peróxido de hidrógeno; IFN, interferón; IL, interleucina; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; O_2^- , anión superóxido; TNF, factor de necrosis tumoral.

La capacidad reforzada de los macrófagos activados de sintetizar y liberar diferentes enzimas hidrolíticas y materiales microbíacos contribuye a su mayor capacidad microbíaca (v. tabla 154.2). El macrófago es una célula secretora extraordinariamente activa. Se ha demostrado que secretan más de 100 sustancias diferentes, incluidos citocinas, factores de crecimiento y hormonas esteroles, lo que los coloca en la misma clase que la del hepatocito. Debido al profundo efecto de alguno de estos productos secretores sobre otras células y al gran número y a la amplia distribución de los macrófagos, esta red de células puede verse como un importante órgano endocrino. La IL-1 ilustra este punto. Los microorganismos y sus productos, las quemaduras, la isquemia-reperfusión, así como otras causas de inflamación o lesión tisular, estimulan la liberación de IL-1, sobre todo por los monocitos y macrófagos. A su vez, la IL-1 desencadena fiebre, sueño y liberación de IL-6, que induce la producción de proteínas de fase aguda.

La compleja relación entre los fagocitos mononucleares y el cáncer se conoce cada vez más. Se ha demostrado que los macrófagos matan las células tumorales por ingestión y por medio de productos secretados, incluyendo las enzimas lisosómicas, el óxido nítrico, los metabolitos del oxígeno y el TNF- α . Por el contrario, los **macrófagos asociados a tumores (MAT)** de tipo M2 pueden estimular el crecimiento de los tumores a través de la secreción de factores de crecimiento y angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), promover la metástasis e inhibir las respuestas inmunes antitumorales de las células T. Los MAT son actualmente objeto de ensayos clínicos que estudian los intentos de reprogramarlos para que sean macrófagos antitumorales o para disminuir su capacidad de apoyo al tumor.

Cuando la lesión traumática o la infección disminuyen, la población de macrófagos se desplaza hacia la interpretación de una función esencial en la reparación tisular y la curación mediante la eliminación de células apoptóticas y la secreción de IL-10, factor de crecimiento transformador β , lipoxinas y los «mediadores especializados en la resolución de conflictos», y resolvinas derivadas de ácidos grasos omega-3, protectinas y maresinas.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células dendríticas son un tipo de fagocito mononuclear que se encuentra en la sangre, en los órganos linfoides y en todos los tejidos. Las CD están especializadas en la captura, procesamiento y presentación de抗原s a los linfocitos T con el fin de generar la inmunidad adaptativa o la tolerancia frente a los抗原s propios. A los monocitos humanos se les puede inducir a diferenciarse en CD en algunas circunstancias, en particular en la inflamación. Las CD expresan extensiones dendríticas (ramificadas) retráctiles y una capacidad de endocitosis potente, pero son una población heterogénea desde el punto de vista de la localización, los marcadores de superficie, el nivel de actividad presentadora de抗原s y la función. La secuenciación de ARN unicelular ha definido seis subtipos de CD humanas, pero se pueden identificar dos tipos funcionales principales de CD: las **CD tradicionales**, que comprenden células de Langerhans de las superficies epiteliales de la piel y las mucosas y las CD dérmicas o intersticiales de la piel subepitelial, y las CD del intersticio de los órganos sólidos; y las **CD plasmacitoides**, centinelas de la infección vírica y principal fuente de IFN- α e IFN- β .

Las CD que emigran desde la sangre entran en la piel, las superficies epiteliales y los órganos linfáticos, donde, como células inmaduras, interiorizan抗原s propios y extraños. Los productos microbianos, las citocinas o las moléculas expuestas en el tejido dañado («señales de peligro» o «alarminas») inducen la maduración de la CD, con un aumento de la expresión de receptores de citocinas, MHC de la clase II y moléculas coestimuladoras que aceleran la unión de las células. Las CD estimuladas en la periferia migran a los órganos linfáticos, donde continúan madurando. Allí actúan como las más potentes células presentadoras de抗原s a los linfocitos T e inducen su proliferación, actividades que son centrales para la respuesta inmunitaria adaptativa específica frente al抗原. La IL-10 del macrófago actúa suprimiendo la maduración de las CD durante la resolución de la inflamación.

Se han usado CD procedentes de pacientes con cáncer con el fin de intentar controlarlo. Las CD del paciente se amplifican y maduran a partir de los monocitos sanguíneos o células progenitoras medulares con citocinas, se exponen a抗igenos procedentes del tumor del paciente y se le inyectan como una «vacuna» contra el cáncer.

ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN DEL MONOCITO-MACRÓFAGO O CÉLULA DENDRÍTICA

Los fagocitos y neutrófilos mononucleares de los pacientes con **enfermedad granulomatosa crónica (EGC)** presentan un profundo defecto de muerte fagocítica (v. cap. 156). La incapacidad de los macrófagos afectados para matar los organismos ingeridos conduce a la formación de abscesos y granulomas característicos en los sitios de acumulación de macrófagos

debajo de la piel y en el hígado, pulmones, bazo y ganglios linfáticos. El IFN- γ se usa para prevenir la infección en pacientes con EGC y para tratar la disminución de la resorción ósea de la **osteopetrosis congénita**, que es causada por la disminución de la función de los osteoclastos. La deficiencia genética del complejo CD11/CD18 de glucoproteínas de adhesión a la membrana (**defecto de adhesión leucocitaria 1**), que incluye un receptor para el componente 3 del complemento opsonónico, hace que los monocitos no fagociten correctamente (v. cap. 156).

El sistema monocito-macrófago está involucrado de manera importante en las **enfermedades de almacenamiento de lípidos** llamadas esfingolipidosis (v. cap. 104). En estas condiciones, los macrófagos expresan un defecto enzimático sistémico que permite la acumulación de desechos celulares que normalmente eliminan. La resistencia a la infección puede verse afectada, al menos en parte debido a la alteración de la función de los macrófagos. En la **enfermedad de Gaucher**, el prototipo de estos trastornos, la enzima glucocerebrosidasa funciona de manera anómala, permitiendo la acumulación de glucocerebrosidio de las membranas celulares en las células de Gaucher en todo el cuerpo. En todos los lugares, la célula de Gaucher es un macrófago alterado. Estos pacientes pueden ser tratados con infusiones de la enzima normal modificada para exponer los residuos de manosa, que se unen a los receptores de manosa en los macrófagos.

La citocina IL-12 es un poderoso inductor de la producción de IFN- γ por parte de las células T y NK. Los individuos con deficiencia hereditaria en los receptores de macrófagos para el IFN- γ o en los receptores de linfocitos para la IL-12, o en la propia IL-12, se someten a una susceptibilidad severa y selectiva a la infección por micobacterias no tuberculosas, como el complejo *Mycobacterium avium* o el bacilo Calmette-Guérin (v. cap. 152). Aproximadamente, la mitad de estos pacientes han tenido una infección diseminada de *Salmonella*. Estas anomalías se agrupan como **defectos en el eje IFN- γ -IL-12**.

Se ha demostrado que la función de los monocitos-macrófagos es parcialmente anómala en varias condiciones clínicas. Los fagocitos mononucleares cultivados de los recién nacidos se infectan más fácilmente que las células adultas por el VIH-1 y el virus del sarampión. Los macrófagos de los recién nacidos liberan menos factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e IL-6 en cultivo, y esta deficiencia se acentúa en las células de los recién nacidos prematuros. Este hallazgo apoya las observaciones de que los niveles de G-CSF están significativamente disminuidos en la sangre de los recién nacidos, y que el *pool* de almacenamiento de granulocitos de la médula está disminuido en los lactantes, particularmente en los prematuros. Las células mononucleares de los recién nacidos producen menos IFN- γ e IL-12 que las células adultas, y los macrófagos cultivados de la sangre del cordón umbilical no se activan normalmente por el IFN- γ . Se esperaría que esta combinación de deficiencias disminuyera la respuesta del recién nacido a la infección por virus, hongos y bacterias intracelulares.

Más de 100 subtipos diferentes de **histiocitos** han sido organizados en cinco grupos principales basados en características clínicas, patológicas, genéticas y otras. Estos raros trastornos se caracterizan por la acumulación de macrófagos o CD en los tejidos u órganos. «Histiocito» es un término histológico y no específico de la célula, pero se ha conservado debido a su largo uso para identificar a los miembros clásicos de esta familia. La **linfohistiocitosis hemofagocítica** familiar y secundaria se caracteriza por la activación incontrolada de células T y macrófagos, con fiebre, hepatosplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia, elevación marcada de citocinas proinflamatorias séricas y hemofagocitosis de macrófagos (v. cap. 534). La forma familiar se presenta generalmente en el primer año de vida. Hasta el 5% de los niños con artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico desarrollan una complicación grave aguda denominada **síndrome de activación de los macrófagos**, con fiebre persistente (en lugar de los típicos picos febriles), hepatosplenomegalia, pancitopenia, hemofagocitosis macrófaga y coagulopatía, que puede progresar hasta la coagulación intravascular diseminada y la muerte si no se reconoce (v. cap. 180).

La desregulación de la citocina proinflamatoria IL-1 producida por los fagocitos mononucleares da lugar a dos enfermedades genéticas autoinflamatorias. En el **trastorno inflamatorio multisistémico de inicio neonatal**, los monocitos producen en exceso la IL-1. En el **déficit del antagonista del receptor de la IL-1**, los niveles de actividad normal de la IL-1 no se oponen. En ambas condiciones, los pacientes se presentan en los primeros días o semanas de vida con una erupción pustulosa o urticarial, sobrecrecimiento óseo, osteomielitis estéril, tasa elevada de sedimentación de eritrocitos y otras evidencias de inflamación sistémica. El antagonista recombinante del receptor de la IL-1, la anakinra, es un tratamiento eficaz para ambos trastornos (cap. 188).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 155

Eosinófilos

Benjamin L. Wright y Brian P. Vickery

Los eosinófilos se distinguen de los otros leucocitos por sus características morfológicas, productos constituyentes y asociación con enfermedades específicas. Se trata de células completamente diferenciadas que no se dividen, con un diámetro de aproximadamente unos 8 mm y un núcleo bilobulado. Se diferencian a partir de precursores de células madre en la médula ósea bajo el control de la interleucina (IL)-3 derivada del linfocito T, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y, en especial, la IL-5. Sus gránulos específicos y característicos unidos a la membrana se tiñen de rosa brillante con la eosina y constan de un núcleo cristalino compuesto por la proteína básica principal (MBP) rodeada de una matriz que contiene la proteína catiónica eosinófila (ECP), la peroxidasa del eosinófilo (EPX) y la neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN). Estas proteínas básicas son citotóxicas para las fases larvarias de los parásitos helmintos y también se cree que contribuyen a la inflamación asociada a las enfermedades alérgicas crónicas como el asma (v. cap. 169).

Aparecen MBP, ECP y EPX en grandes cantidades en la vía respiratoria de los pacientes que han fallecido a causa del asma, y se piensa que provocan una lesión en la célula epitelial que conduce a la hiperreactividad de la vía respiratoria, aunque estudios recientes indican que el papel de estas proteínas granulares puede ser más matizado y no puramente destructivo. El contenido del gránulo del eosinófilo también contribuye a la enfermedad endomiocárdica eosinofílica asociada al síndrome hipereosinofílico. La MBP puede activar otras células proinflamatorias, como los mastocitos, los basófilos, los neutrófilos y las plaquetas. Los eosinófilos tienen la capacidad de generar grandes cantidades de mediadores lipídicos, el factor activador de plaquetas y el leucotrieno C4, ambos capaces de provocar vasoconstricción, contracción del músculo liso e hipersecreción de moco (fig. 155.1). Los eosinófilos son el origen de varias citocinas proinflamatorias, como

la IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y el GM-CSF. También se ha demostrado que influyen en el reclutamiento de las células T y en la polarización inmunológica en entornos inflamatorios. Por tanto, los eosinófilos tienen un potencial considerable para iniciar y mantener la respuesta inflamatoria del sistema inmunitario innato y adquirido.

La migración del eosinófilo desde el sistema vascular hacia el tejido extracelular está mediada por la unión de receptores de adhesión del leucocito a sus ligandos o contraestructuras situadas en el endotelio poscapilar. De forma similar a los neutrófilos (v. fig. 153.2), la transmigración comienza cuando el receptor de selectina del eosinófilo se une al ligando glucídico endotelial con escasa afinidad, lo que favorece el rodamiento del eosinófilo a lo largo de la superficie endotelial hasta que se encuentra con un estímulo sensibilizador, como un mediador quimiotáctico. Entonces, los eosinófilos establecen el enlace de afinidad alta entre los receptores de la integrina y sus correspondientes ligandos de tipo immunoglobulina. Al contrario que los neutrófilos, que se aplatan antes de la transmigración entre las uniones estrechas de las células endoteliales, los eosinófilos pueden utilizar integrinas únicas, conocidas como VLA-4 (*very late antigens*), para unirse a la molécula de adhesión de la célula vascular (VCAM) 1, lo que aumenta la adhesión del eosinófilo y su transmigración a través del endotelio. Los eosinófilos se reclutan en los tejidos en estados inflamatorios por la acción de un grupo de quimiocinas conocidas como **eotaxinas** (eotaxina 1, 2 y 3). Estas vías únicas son responsables de la acumulación selectiva de los eosinófilos en los trastornos alérgicos e inflamatorios. Los eosinófilos residen normalmente en los tejidos, en especial en tejidos que poseen una interfase epitelial con el ambiente, incluidas las vías respiratorias, gastrointestinal (GI) y genitourinaria inferior. La vida del eosinófilo puede durar semanas dentro de los tejidos.

La IL-5 potencia de forma selectiva la producción de eosinófilos, la adhesión a las células endoteliales y la función. Muchas pruebas demuestran que la IL-5 desempeña un papel central en promover la eosinofilopoyesis: es la citocina predominante en la reacción de fase tardía pulmonar inducida por el alérgeno, y anticuerpos contra IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) disminuyen los eosinófilos en el espeso y reducen las exacerbaciones en un subconjunto de pacientes con asma. Los eosinófilos también poseen receptores únicos para varias quimiocinas, incluyendo RANTES (regulada en la activación, la célula T normal expresada y secretada), eotaxina y proteínas quimiotácticas de monocitos 3 y 4. Estas quimiocinas parecen ser mediadores clave en la inducción de la eosinofilia tisular.

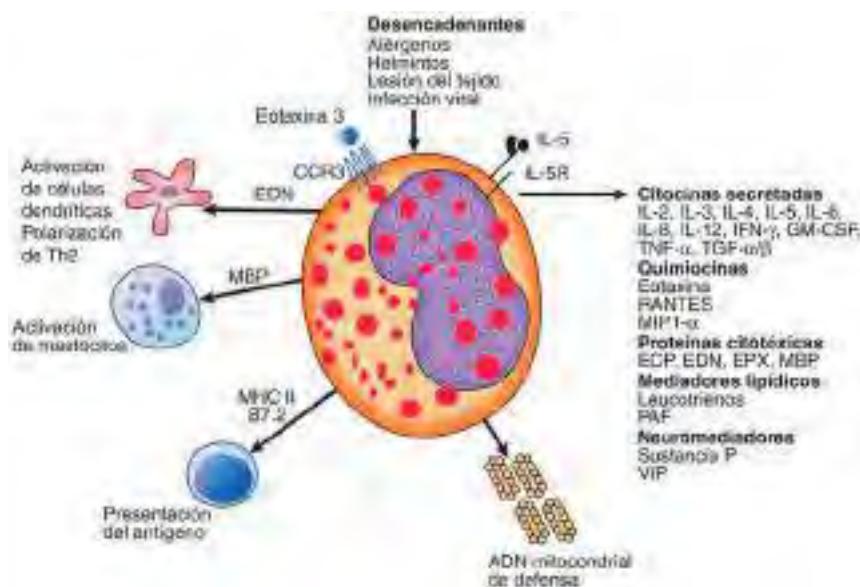


Fig. 155.1 Diagrama esquemático de un eosinófilo y sus diversas propiedades. Los eosinófilos son granulocitos bilobulados que responden a diversos estímulos, incluyendo alérgenos, helmintos, infecciones virales, alojinertos y lesiones tisulares no específicas. Los eosinófilos expresan el receptor de la IL-5, un factor crítico de crecimiento y diferenciación de los eosinófilos, así como el receptor de la eotaxina y las quimiocinas relacionadas (CCR3). Los gránulos secundarios contienen cuatro proteínas catiónicas primarias denominadas peroxidasa del eosinófilo (EPX), proteína básica principal (MBP), proteína catiónica eosinófila (ECP) y neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN). Estas cuatro proteínas son moléculas citotóxicas; además, la ECP y la EDN son ribonucleasas. Aparte de liberar sus proteínas catiónicas preformadas, los eosinófilos pueden liberar una variedad de citocinas, quimiocinas y neuromediadores y generar grandes cantidades de LTC4. Por último, los eosinófilos pueden ser inducidos a expresar moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II y coestimuladoras y pueden participar en la propagación de respuestas inmunitarias presentando抗原s a las células T. (De Leung YM, Szeffler SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA: Pediatric allergy: principles and practice, ed 3, Philadelphia, 2016, Elsevier, p. 42.)

ENFERMEDADES ASOCIADAS CON LA EOSINOFILIA

Para cuantificar la eosinofilia se usa el **recuento absoluto de eosinófilos (RAE)** en sangre periférica. Se calcula como el número de leucocitos (NL)/ μ l por el porcentaje de eosinófilos, suele ser menor de 450 células/ μ l y varía a lo largo del día, de manera que su número es mayor a primera hora de la mañana y disminuye a medida que la concentración de glucocorticoides endógenos aumenta.

Muchas enfermedades de origen alérgico, infeccioso, hematológico, autoinmunitario o idiopático se asocian a una eosinofilia moderada (RAE de 1.500-5.000 células/ μ l) o intensa (RAE mayor de 5.000 células/ μ l) en la sangre periférica (**tabla 155.1**). Estos trastornos pueden ser desde leves y transitorios a crónicos y peligrosos para la vida. Es importante destacar que el número de eosinófilos en sangre no siempre refleja el grado de implicación de los eosinófilos en los tejidos y que los productos de la degranulación pueden revelar con mayor precisión la actividad de la enfermedad. Como la eosinofilia prolongada se asocia a una lesión de órgano final, en especial en el corazón, los pacientes con un RAE elevado de forma persistente deben someterse a una evaluación extensa que busque una causa subyacente.

Enfermedades alérgicas

La alergia es la causa más frecuente de eosinofilia en los niños en Estados Unidos. Los pacientes con asma alérgica suelen tener eosinófilos en la sangre, el espeso y el tejido pulmonar. Las **reacciones hipersensibilizadas a fármacos** pueden provocar eosinofilia, y cuando se asocian a una disfunción orgánica (p. ej., DRESS [exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos]), estas reacciones pueden ser graves (v. cap. 177). Si se sospecha que un fármaco ha desencadenado la eosinofilia, deben buscarse signos bioquímicos de disfunción orgánica y, si se encuentran, debe suspenderse el fármaco. La eosinofilia se ha asociado a varias enfermedades cutáneas, como la dermatitis atópica, el eczema, el pénfigo, la urticaria y la necrólisis epidérmica tóxica.

Las **enfermedades digestivas eosinofílicas** son causas alérgicas emergentes importantes de eosinofilia en el tejido y, en algunos casos, en la sangre periférica (v. cap. 363). En estos trastornos, los eosinófilos son reclutados de modo inapropiado en el esófago, el estómago o el intestino, donde inducen una inflamación tisular y síntomas clínicos como la disfagia, la aversión a los alimentos, el dolor abdominal, los vómitos y la diarrea. Las opciones terapéuticas son las dietas de eliminación de alérgenos y la deglución de corticoides tópicos.

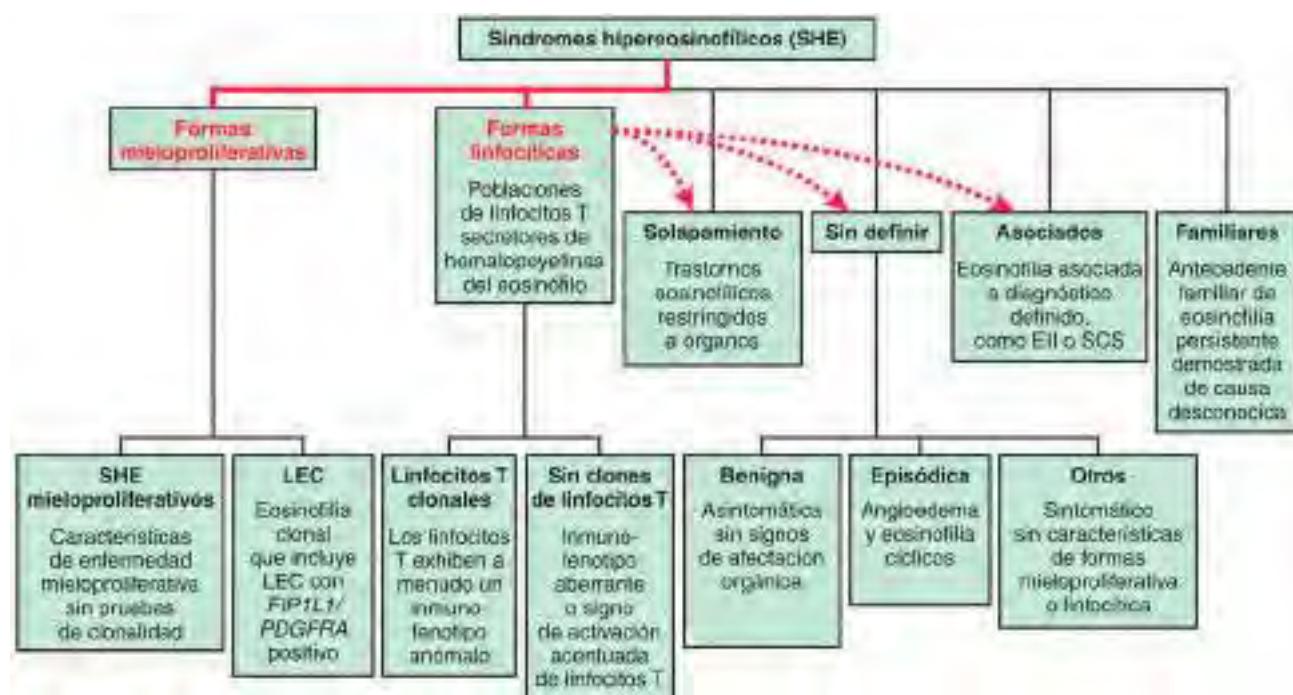
Enfermedades infecciosas

La eosinofilia se asocia a menudo a infecciones invasoras por parásitos helmínticos multicelulares, que son la causa más frecuente en los países en desarrollo. La **tabla 155.1** ofrece ejemplos de microorganismos específicos. La cifra de eosinofilia va paralela a la magnitud y extensión de la invasión tisular, especialmente por larvas como la **larva migratoria visceral** (v. cap. 324). La eosinofilia no aparece a menudo en infecciones parasitarias establecidas que se encuentran bien contenidas en los tejidos o que solo están dentro de la luz del aparato digestivo, como la infección por *Giardia lamblia* y *Enterobius vermicularis*.

En el momento de evaluar a pacientes con una eosinofilia inexplicada, los antecedentes dietéticos, geográficos y relativos a viajes pueden indicar posibles exposiciones a parásitos helmínticos. Con frecuencia es necesario estudiar las heces en busca de huevos y larvas, al menos tres veces. Además, las fases parasitarias de muchos de los parásitos helmínticos que producen eosinofilia nunca aparecen en las heces. Por consiguiente, los resultados normales de estudios de heces no siempre excluyen una causa helmíntica de la eosinofilia; puede ser necesario realizar pruebas sanguíneas o biopsias tisulares. *Toxocara* produce habitualmente la larva migratoria visceral en niños que empiezan a caminar con pica (v. cap. 324). La mayoría de los niños pequeños son asintomáticos, pero algunos presentan fiebre, neumonitis, hepatomegalia e hipergammaglobulinemia acompañada de eosinofilia intensa. Las isoantígenos de *Toxocara* están con frecuencia elevadas, y el estudio serológico puede determinar el diagnóstico.

Tabla 155.1 Causas de eosinofilia

TRASTORNOS ALÉRGICOS	TRASTORNOS GASTROINTESTINALES
Rinitis alérgica	Enfermedad inflamatoria del intestino
Aσma	Diálisis peritoneal
Urticaria aguda y crónica	Hepatitis activa crónica
Eczema	Trastornos gastrointestinales eosinófilos:
Angioedema	Esofagitis eosinofílica
Reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos (erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS])	Gastroenteritis eosinofílica
Trastornos gastrointestinales eosinófilos	Colitis eosinofílica
Nefritis intersticial	
ENFERMEDADES INFECCIOSAS	ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA
<i>Infecciones invasivas de helmintos en los tejidos</i>	Artritis reumatoide
Triquinosis	Fascitis eosinofílica
Toxocariasis	Esclerodermia
Estrongiloidosis	Dermatomiositis
Ascariosis	Lupus eritematoso sistémico
Filariasis	Enfermedad relacionada con la IgG4
Esquistosomiasis	Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (vasculitis de Churg-Strauss)
Equinococosis	
Amebiasis	INMUNODEFICIENCIA/ENFERMEDAD DE DESREGULACIÓN INMUNITARIA
Malaria	Síndromes de hiperimmunoglobulina E
Sarna	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Toxoplasmosis	Enfermedad de injerto contra huésped
<i>Otras infecciones</i>	Síndrome de Omenn
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Neutropenia congénita grave
Escarlatina	Síndromes linfoproliferativos autoinmunes (ALPS)
Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)	Síndrome de alteración de la regulación inmunitaria, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX)
Coccidioidomicosis	Rechazo de trasplante (órgano sólido)
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	MISCELÁNEA
TRASTORNOS MALIGNOS	Trombocitopenia con radios ausentes
Enfermedad de Hodgkin y linfoma de células T	Neumonitis por hipersensibilidad
Leucemia mielógena aguda	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos mieloproliferativos	Postirradiación del abdomen
Leucemia eosinofílica	Histiocitosis con afectación cutánea
Tumores cerebrales	Síndromes hipereosinofílicos
	Infusión de citocinas
	Penfigoide



Capítulo 156

Trastornos de la función del fagocito

Thomas D. Coates

Los neutrófilos son la primera línea de defensa frente a la invasión de los microorganismos. Llegan a la zona de inflamación durante las 2-4 horas críticas que siguen a la invasión microbiana para contener la infección y evitar la diseminación hematogena. Este proceso bien orquestado es una de las historias más interesantes en la moderna biología celular. De hecho, gran parte de nuestro conocimiento sobre la función del neutrófilo deriva de estudios realizados en pacientes con errores génicos en la función del neutrófilo. Estas funciones críticas y sus trastornos asociados se muestran en la figura 153.2. Los niños que presentan disfunción fagocítica a una temprana edad con infecciones recurrentes en las que suelen intervenir microorganismos inusuales responden mal al tratamiento.

Los defectos primarios de la función fagocítica suponen menos del 20% de las inmunodeficiencias y hay un solapamiento significativo en los signos y síntomas de presentación entre los trastornos fagocíticos y los del linfocito y humorales. Los niños con defectos fagocíticos acuden con infecciones tisulares profundas, neumonía, adenitis u osteomielitis en lugar de infecciones del torrente

sanguíneo (tablas 156.1 y 156.2, y fig. 156.1). Algunas manifestaciones clínicas señalan a los defectos del fagocito en lugar de a otras inmunodeficiencias, pero el diagnóstico correcto se apoya en pruebas de laboratorio muy especializadas.

La **quimiotaxis**, migración directa a las zonas de infección, consta de una serie compleja de acontecimientos (v. cap. 153). Los trastornos

Tabla 156.1 Infecciones y defectos de los leucocitos: características que pueden observarse en los trastornos del fagocito

INFECCIONES GRAVES		INFECCIONES RECURRENTES		INFECCIONES ESPECÍFICAS		INFECCIONES DE LOCALIZACIÓN INUSUAL	
Tipo de infección	Diagnóstico que debe considerarse	Lugar de infección	Diagnóstico que debe considerarse	Microorganismo	Diagnóstico que debe considerarse	Lugar de infección	Diagnóstico que debe considerarse
Celulitis	Neutropenia, DAL, EGC, SHIE	Cutáneo	Neutropenia, EGC, DAL, SHIE	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Neutropenia, DAL	Cordón umbilical	DAL
Colitis	Neutropenia, EGC	Encías	DAL, trastornos de la motilidad del neutrófilo	<i>Serratia marcescens</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>	EGC	Absceso hepático	EGC
Osteomielitis	EGC, defectos de la vía PMEM	Vía respiratoria superior e inferior	Neutropenia, SHIE, trastornos funcionales del neutrófilo	<i>Aspergillus</i>	Neutropenia, EGC, SHIE	Encías	DAL, trastornos de la motilidad del neutrófilo
		Tubo digestivo	EGC, defectos de la vía PMEM (salmonela)	Micobacterias no tuberculosas, BCG	Defectos de la vía PMEM, IDCG, EGC		
		Ganglios linfáticos	EGC, defectos de la vía PMEM (micobacterias)	<i>Candida</i>	Neutropenia, EGC, MPO		
		Osteomielitis	EGC, PMEM				

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; DAL, deficiencia de la adhesión del leucocito; EGC, enfermedad granulomatosa crónica; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; PMEM, predisposición mendeliana a enfermedad por micobacterias; SHIE, síndrome de la hiperimmunoglobulinemia E.

De Leung DYM: *Pediatric allergy: principles and practice*, ed 2, Philadelphia, 2010, Saunders, p. 134.

Tabla 156.2 Trastornos clínicos de la función del neutrófilo

TRASTORNO	ETIOLOGÍA	FUNCIÓN ALTERADA	CONSECUENCIA CLÍNICA
ALTERACIONES DE LA DESGRANULACIÓN			
Síndrome de Chédiak-Higashi (SCH)	Autosomal recesivo; coalescencia desorganizada de los gránulos lisosómicos; el gen responsable es <i>CHS1/LYST</i> , que codifica una proteína que se cree que regula la fusión de los gránulos	Reducción de quimiotaxis del neutrófilo, desgranulación y actividad bactericida; defecto en almacén de plaquetas; alteración de la función NK, no se dispersan los melanosomas	Neutropenia; infecciones piógenas recurrentes, tendencia a presentar hepatosplenomegalia acentuada como manifestación del síndrome hemofagocítico
Déficit de gránulos específicos	Autosomal recesivo; pérdida funcional de factor de transcripción mielocítico debido a una mutación o por una expresión reducida de <i>Gfi-1</i> o <i>C/EBPε</i> , que regula la formación de gránulos específicos	Alteración de la quimiotaxis y de la actividad bactericida; núcleos bilobulados en los neutrófilos; defensinas, gelatinasa, colagenasa, proteína ligadora de la vitamina B ₁₂ y lactoferrina	Abscesos de asiento profundo recurrentes
ALTERACIONES DE LA ADHESIÓN			
Deficiencia de la adhesión del leucocito 1 (DAL-1)	Autosomal recesivo; falta de glucoproteínas adhesivas de superficie CD11/CD18 (integrinas β ₂) en las membranas del leucocito que suele deberse a la falta de expresión de ARNm de CD18	Menor unión del C3bi a los neutrófilos y menor adhesión a ICAM-1 e ICAM-2	Neutrofilia; infección bacteriana recurrente asociada a falta de formación de pus
Deficiencia de la adhesión del leucocito 2 (DAL-2)	Autosomal recesivo; pérdida de fucosilación de ligandos para selectinas y otros conjungados con glucol debido a mutaciones del transportador de la GDP-fucosa	Menor adhesión al endotelio activado que expresa ELAM	Neutrofilia; infección bacteriana recurrente sin pus
Deficiencia de la adhesión del leucocito 3 (variante de DAL-1)	Autosomal recesivo; alteración de la función de las integrinas debido a mutaciones de <i>FERMT3</i> que codifica kindrina 3 en las células hematopoyéticas; la kindrina 3 se une a la integrina β y transmite así la activación de la integrina	Alteración de la adhesión del neutrófilo y de la activación de la plaqueta	Neutrofilia, infecciones, tendencia hemorrágica

Tabla 156.2

Trastornos clínicos de la función del neutrófilo (cont.)

TRASTORNO	ETIOLOGÍA	FUNCIÓN ALTERADA	CONSECUENCIA CLÍNICA
TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD CELULAR			
Aumento de respuestas tensiles; FMF	Gen autosómico recesivo responsable de la FMF en el cromosoma 16 que codifica una proteína llamada pirina; la pirina regula la caspasa 1 y con ello la secreción de IL-1 β ; la pirina mutada puede aumentar la sensibilidad a la endotoxina y la producción de IL-1 β y reducir la apoptosis del monocito	Excesiva acumulación de neutrófilos en las zonas inflamadas que puede ser el resultado de una excesiva producción de IL-1 β	Fiebre recurrente, peritonitis, pleuritis, artritis y amiloidosis
RESPUESTA DE MOVILIDAD REDUCIDA			
Defectos en la generación de señales quimiotácticas	Déficit de IgG; el déficit de C3 y de properdina puede deberse a anomalías genéticas o adquiridas; predomina el déficit de proteína ligadora de manosa en los recién nacidos	Déficit de actividades quimiotáctica y opsónica del suero	Infecciones piógenas recurrentes
Defectos intrínsecos del neutrófilo, p. ej., DAL, SCH, déficit de gránulos específicos, disfunción de actina del neutrófilo, neutrófilos neonatales	En el neutrófilo neonatal hay una menor capacidad de expresar integrinas β_2 , y hay un deterioro cualitativo de la función de la integrina β_2	Reducción de la quimiotaxis	Tendencia a las infecciones piógenas
Inhibición directa de movilidad del neutrófilo, p. ej., fármacos	Etanol, glucocorticoides, AMP cíclico	Alteración de la locomoción y la ingestión; alteración de la adherencia	Possible causa de infecciones frecuentes; se observa neutrofilia con aumento de epinefrina debido a liberación de AMP cíclico del endotelio
Inmunocomplejos	Se une a receptores para el Fc en los neutrófilos en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otros estados inflamatorios	Alteración de la quimiotaxis	Infecciones piógenas recurrentes
Síndrome de hipergammaglobulinemia E	Autosomal dominante; el gen responsable es STAT3	Alteración de la quimiotaxis en ocasiones; alteración de la regulación de la producción de citocinas	Infecciones cutáneas y sinopulmonares recurrentes, eczema, candidiasis mucocutánea, eosinofilia, retención de dientes primarios, fracturas ante mínimos traumatismos, escoliosis y cara característica
Síndrome de hipergammaglobulinemia E (AR)	Autosomal recesivo; probablemente más de un gen contribuya a su etiología	Concentraciones altas de IgE, alteración de la activación del linfocito frente a antígenos estafilocócicos	Neumonía recurrente sin neumatoceles, septicemia, forúnculos, candidiasis mucocutánea, síntomas neurológicos, eosinofilia
ACTIVIDAD MICROBICIDA			
Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)	Ligada al X y autosómica recesiva; no se expresa gp91 phox funcional en la membrana de fagocito en p22 phox (AR). Otras formas AR de EGC se deben a que no se expresa la proteína p47 phox o p67 phox	No se activa el estallido respiratorio en el neutrófilo, lo que conduce a que no mueran los microbios productores de catalasa	Infecciones piógenas recurrentes por microorganismos productores de catalasa
Déficit de G6PD	<5% de la actividad normal de G6PD	No se activa la oxidasa dependiente de la NADPH; anemia hemolítica	Infecciones por microorganismos productores de catalasa
Déficit de mieloperoxidasa	Autosomal recesiva; no se procesan los precursores proteínicos modificados debido a una mutación por cambio de aminoácido	Actividad antimicrobiana dependiente de H ₂ O ₂ no potenciada por la mieloperoxidasa	Ninguna
Déficit de Rac2	Autosomal dominante; inhibición dominante negativa por proteína mutada de las funciones mediadas por Rac2	No se genera O ₂ ⁻ mediado por el receptor de membrana y fallo de quimiotaxis	Neutrofilia, infecciones bacterianas recurrentes
Déficits de glutatión reductasa y glutatión sintetasa	AR; no se elimina H ₂ O ₂	Formación excesiva de H ₂ O ₂	Mínimos problemas con infecciones piógenas recurrentes

AMP, adenosina monofosfato; AR, autosómica recesiva; C, complemento; CD, grupo de diferenciación; ELAM, molécula de adhesión leucocitaria al endotelio; FMF, fiebre mediterránea familiar; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; GDP, guanosina difosfato; ICAM, molécula de adhesión intercelular; IL-1, interleucina 1; NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NK, *natural killer*.

Adaptada de Curnutt JT, Boxer LA: Clinically significant phagocytic cell defects. En Remington JS, Swartz MN, editors: *Current clinical topics in infectious disease*, ed 6, New York, 1985, McGraw-Hill, p. 144.

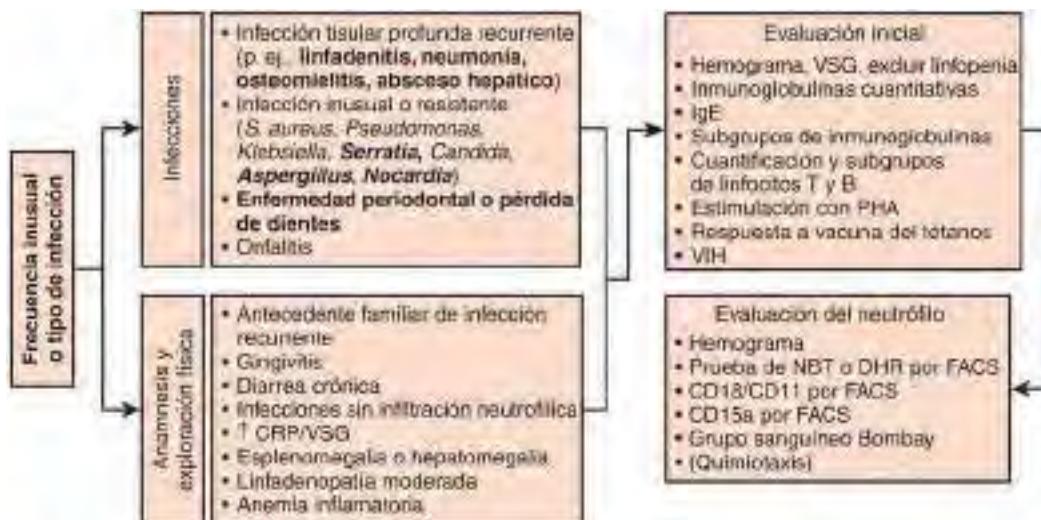


Fig. 156.1 Algoritmo para la evaluación clínica de los pacientes con infecciones recurrentes. Se muestran las evaluaciones que pueden realizarse en un laboratorio clínico habitual. El hemograma puede detectar una leucocitosis acentuada en la deficiencia de la adhesión del leucocito (DAL) y pueden visualizarse gránulos gigantes en el frotis en el síndrome de Chédiak-Higashi. Los análisis de quimiotaxis y las demás funciones del neutrófilo requieren laboratorios de investigación muy especializados. CD, grupos de diferenciación; CRP, proteína C reactiva; DHR, dihidrorodamina; FACS, técnica de clasificación de células activadas por fluorescencia; IgE, inmunoglobulina E; NBT, nitroazul de tetrazolio; PHA, fitohemaglutinina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VSG, velocidad de sedimentación globular. (Adaptada de Dinauer MC, Coates TD: Disorders of neutrophil function. En Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Helsing H, Weitz J, Anastasi J, editors: Hematology: basic principles and practice, ed 6, Philadelphia, 2012, Saunders.)

Tabla 156.3 Síndromes por deficiencia de la adhesión del leucocito

DEFICIENCIA DE LA ADHESIÓN DEL LEUCOCITO (DAL)	TIPO 1 (DAL-1)	TIPO 2 (DAL-2 O EGC-IIc)	TIPO 3 (DAL-3)	DEFICIENCIA DE SELECTINA E	DEFICIENCIA DE RAC2
OMIM	116920	266265	612840	131210	602049
Patrón de herencia	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Desconocido	Autosómica dominante
Proteína(s) afectada	Cadena común de integrina β_2 (CD18)	Proteínas fucosiladas (p. ej., sialil Lewis ^x , CD15s)	Kindrina 3	Expresión endotelial de selectina E	Rac2
Función del neutrófilo afectada	Quimiotaxis, adherencia firme	Rodadura, anclaje	Quimiotaxis, adhesión, producción de superóxido	Rodadura, anclaje	Quimiotaxis, producción de superóxido
Separación tardía del cordón umbilical	Sí (solo fenotipo grave)	Sí	Sí	Sí	Sí
Leucocitosis/neutrofilia	Sí	Sí	Sí	No (neutropenia leve)	Sí

CDG-IIc, trastorno congénito de la glucosilación IIc (congenital disorder of glycosylation); OMIM, herencia mendeliana en línea en el hombre (*Online Mendelian Inheritance in Man*).

De Leung DYM: *Pediatric allergy: principles and practice*, ed 2, Philadelphia, 2010, Saunders, p. 139.

de la adhesión o las anomalías de los gránulos pueden tener defectos en la motilidad intermedios o profundos, y la propensión a las infecciones se relaciona con una combinación de estas deficiencias funcionales. Una familia con una disfunción de la actina del neutrófilo de herencia recesiva demostró que un defecto quimiotáctico puro acentuado puede provocar una infección recurrente mortal. Puede detectarse una quimiotaxis defectuosa en el laboratorio en neutrófilos de niños con diferentes trastornos clínicos. Sin embargo, a no ser que la quimiotaxis esté prácticamente anulada, es difícil establecer si las infecciones frecuentes se deben a una alteración quimiotáctica primaria o son complicaciones médicas secundarias del trastorno subyacente. La infección dental por *Capnocytophaga* se asocia a un defecto claro en la motilidad del neutrófilo que se resuelve cuando se elimina la infección.

Los defectos de la motilidad se presentan con infecciones cutáneas y mucosas significativas. También pueden aparecer lesiones nodulares cutáneas dolorosas que de forma característica no contienen neutrófilos. De hecho, la presencia de un verdadero absceso hace menos probable el diagnóstico de un defecto quimiotáctico significativo.

Las pruebas de laboratorio de la quimiotaxis son análisis biológicos y tienen una elevada variabilidad, excepto en las manos más experimentadas.

Los análisis deben hacerse con sangre fresca y les influyen muchos factores relacionados con la propia obtención de la muestra. Es mejor estudiar otras características del trastorno sospechado, como la expresión de marcadores de superficie, para establecer un diagnóstico específico.

DEFICIENCIA DE LA ADHESIÓN DEL LEUCOCITO

Las deficiencias de la adhesión del leucocito tipos 1 (DAL-1), 2 (DAL-2) y 3 (DAL-3) son enfermedades autosómicas recesivas raras de la función del leucocito. La DAL-1 afecta a 1 de cada 10 millones de personas y se caracteriza por infecciones bacterianas y micóticas recidivantes y respuestas inflamatorias deprimidas a pesar de una notable neutrofilia sanguínea (tabla 156.3). Los neutrófilos tienen defectos significativos en la adhesión, la motilidad y la capacidad de fagocitar bacterias.

Genética y patogenia

La DAL-1 se debe a mutaciones del gen del cromosoma 21q22.3 que codifica el CD18, la subunidad de 95 kDa de la integrina β_2 transmembranaria leucocitaria. Los neutrófilos normales expresan cuatro moléculas de

adhesión heterodímericas: LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18, también denominada CR3 o receptor de iC3b), p150,95 (CD11c/CD18) $\alpha_1\beta_2$ (CD11d/CD18). Estas cuatro moléculas de adhesión transmembranarias están compuestas por un α_1 extracelular único codificado por el cromosoma 16 y comparten una subunidad β_2 común (CD18) que las une a la membrana y las conecta a la maquinaria de transducción intracelular. Este grupo de integrinas de leucocitos es responsable de la fuerte adherencia de los neutrófilos a la superficie de la célula endotelial, de su salida de la circulación y de su adhesión a microorganismos cubiertos de iC3b, lo que favorece la fagocitosis y la activación particular de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa del fagocito. Algunas mutaciones de CD11/CD18 permiten un bajo nivel de ensamblaje y actividad de las moléculas de integrina, lo que da lugar a una retención de parte de la función de adhesión de integrina del neutrófilo y un fenotipo moderado.

Debido a su incapacidad para adherirse con fuerza a las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y 2 (ICAM-2) expresadas en las células endoteliales inflamadas (v. cap. 153), los neutrófilos no pueden transmigrar a través de la pared vascular y moverse hasta las zonas de infección. Además, los neutrófilos que llegan a las zonas de inflamación no reconocen a los microorganismos opsonizados por el complemento iC3b, una opsonina estable importante formada a raíz de la escisión de C3b. Por ello, otras funciones del neutrófilo, como la desgranulación y el metabolismo oxidativo, normalmente desencadenadas por la unión a iC3b, están también reducidas o muy alteradas en los neutrófilos de los pacientes con DAL-1, lo que altera la función del neutrófilo y produce un riesgo alto de infecciones bacterianas graves y recidivantes.

La función del monocito también se ve alterada, con mala adhesión al fibrinógeno, una actividad favorecida por el complejo CD11/CD18. En consecuencia, estas células son incapaces de participar de forma eficaz en la cicatrización de la herida.

Los niños con la DAL-2 comparten las manifestaciones clínicas de la DAL-1, pero tienen integrinas CD11/CD18 normales. Las manifestaciones únicas de la DAL-2 son los defectos neurológicos, el dimorfismo facial craneal y la falta de antígenos del grupo sanguíneo ABO (fenotipo **Bombay**). La DAL-2 (también conocida como **trastorno congénito de la glucosilación IIc [CDG-IIc]**) deriva de mutaciones en el gen que codifica un transportador específico de guanosina difosfato (GDP)-L-fucosa del aparato de Golgi. Esta alteración impide la incorporación de la fucosa en diferentes glucoproteínas de la superficie celular, incluida la estructura glucídica sialil Lewis X del neutrófilo que es crucial para la adhesión de baja afinidad durante la rodadura de los neutrófilos al endotelio vascular. Este es un paso inicial importante para la activación mediada por las integrinas, el aplanamiento y la migración transendotelial. Las infecciones en la DAL-2 son menos graves que en la DAL-1.

La DAL-3 se caracteriza por un trastorno hemorrágico similar a la **trombastenia de Glanzmann**, un desprendimiento tardío del cordón umbilical, infecciones cutáneas y de partes blandas similares a las observadas en la DAL-1 y la incapacidad de los leucocitos de adherirse y migrar a través de las integrinas β_2 y β_1 . Las mutaciones presentes en *KINLDIN3* afectan a la activación de las integrinas.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con la forma clínica grave de DAL-1 expresan menos del 0,3% de la cantidad normal de moléculas de integrina β_2 , mientras que los que poseen el fenotipo moderado pueden expresar el 2-7% de la cantidad normal. Los niños con formas graves de DAL debutan en la lactancia con infecciones bacterianas recidivantes y crónicas en la piel, la boca, el aparato respiratorio, la porción inferior del tracto intestinal y la mucosa genital. Una característica destacada es la leucocitosis neutróflica significativa, a menudo mayor de 25.000/mm³. También pueden tener antecedentes de una caída tardía del cordón umbilical, habitualmente asociada con infección del muñón del cordón. La presencia de una onfalitis significativa es una característica importante que distingue a estos pacientes infrecuentes del 10% de lactantes sanos que pueden perder el cordón a las 3 semanas de edad o después. La infección cutánea puede progresar hasta úlceras crónicas grandes con infección polimicrobiana, incluidos los microorganismos anaerobios (fig. 156.2). Las úlceras cicatrizan lentamente, requieren meses de tratamiento antibiótico y, a menudo, necesitan un injerto de cirugía plástica. La gingivitis acentuada puede llevar a una pérdida precoz de los dientes primarios y secundarios (fig. 156.3). Las zonas infectadas tienen de forma característica muy poca infiltración neutróflica.

Los microorganismos patógenos que afectan a los pacientes con DAL-1 son similares a los que afectan a quienes sufren neutropenia grave (v. cap. 157), y son *Staphylococcus aureus* y microorganismos entéricos



Fig. 156.2 Infección cutánea de un paciente con deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 1. No se forma pus, no se delimitan los restos cutáneos fibróticos y hay una inflamación limitada. Se cultivó *Enterococcus gallinarium* de la herida. (De Rich RR: Clinical immunology principles and practices, ed 4, Philadelphia, 2013, Saunders, p. 273.)



Fig. 156.3 Enfermedad oral en un paciente con deficiencia de la adhesión del leucocito del tipo 1. La gingivitis y la periodontitis acentuada son características de la DAL-1. (De Rich RR: Clinical immunology principles and practices, ed 4, Philadelphia, 2013, Saunders, p. 273.)

gramnegativos, como *Escherichia coli*. Estos pacientes también tienden a las infecciones oportunistas por hongos, como *Candida* y *Aspergillus*. Pueden faltar los signos típicos de la inflamación, como la tumefacción, el eritema y el calor. No se forma pus y pueden identificarse pocos neutrófilos con el microscopio en muestras de biopsia de tejidos infectados. A pesar de la escasez de neutrófilos dentro del tejido afectado, el recuento de neutrófilos circulantes tras la infección suele superar los 30.000/ μ l y sobrepasar los 100.000/ μ l. Durante los intervalos entre infecciones, el recuento de neutrófilos en el área periférica supera en ocasiones los 12.000/ μ l de forma mantenida. Los genotipos de DAL-1 con solo cantidades moderadas, en lugar de nulas, de integrinas funcionales en la superficie del neutrófilo tienen reducida de forma significativa la gravedad y frecuencia de las infecciones en comparación con los niños que presentan la forma grave, aunque la afectación gingival sigue siendo una característica destacada.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de DAL-1 se establece fácilmente mediante la medida por **citometría de flujo** de CD11b/CD18 superficial en neutrófilos estimulados y no estimulados. La adherencia, la agregación, la quimiotaxis y la fagocitosis mediada por iC3b del neutrófilo y del monocito muestran alteraciones muy llamativas. No obstante, estos análisis no están disponibles en la clínica. Las reacciones de hipersensibilidad tardías son normales y la mayoría de los sujetos sintetizan anticuerpos específicos habitualmente, aunque algunos pacientes tienen respuestas alteradas de anticuerpos dependientes del

linfocito T. El diagnóstico de la DAL-2 se establece mediante la medida por citometría de flujo de sialil Lewis X (CD15) en los neutrófilos. Es importante señalar que los análisis por citometría de flujo no se hacen tanto como los análisis más frecuentes de subgrupos de linfocitos y exigen métodos especializados con el fin de detectar grados de expresión en la superficie, especialmente en los fenotipos más leves.

Tratamiento

El tratamiento de la DAL-1 depende del fenotipo que se determina por el nivel de expresión de las integrinas CD11/CD18 funcionales. El **trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alógenas** temprano es el tratamiento de elección de la DAL-1 grave (y de la DAL-3). Un paciente fue tratado con éxito con ustekinumab, un inhibidor de las interleucinas 12 y 23. El resto del tratamiento es, en gran medida, de apoyo. Los pacientes pueden mantenerse con trimetoprima/sulfametoazol (TMP/SMX) profiláctico y deben vigilarse estrechamente para identificar pronto las infecciones e iniciar el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro. Es importante determinar de forma específica el microorganismo causal mediante el cultivo o biopsia debido al tratamiento antibiótico prolongado necesario cuando falta la función del neutrófilo.

Algunos pacientes con DAL-2 han respondido a los complementos de fucosa, que indujeron una reducción rápida del recuento de leucocitos circulantes y la aparición de moléculas de sialil Lewis X, junto con una mejoría acentuada de la adherencia del leucocito.

Pronóstico

La gravedad de las complicaciones infecciosas se relaciona con el grado de deficiencia de la integrina β_2 . Los pacientes con una deficiencia grave pueden fallecer en la lactancia, y los que sobreviven a ese periodo son susceptibles de padecer infecciones sistémicas muy graves. Aquellos que padecen una deficiencia moderada tienen infecciones graves infrecuentes y una supervivencia relativamente larga.

SÍNDROME DE CHÉIAK-HIGASHI

El síndrome de Chéiak-Higashi (SCH) es una enfermedad autosómica recesiva rara caracterizada por un aumento de las infecciones causado por una desgranulación defectuosa de los neutrófilos, diátesis hemorrágica leve, albinismo oculocutáneo parcial, neuropatía periférica progresiva y tendencia a presentar una forma de **linfohistiocitosis hemofagocítica** muy grave (v. cap. 534). El SCH se debe a un defecto fundamental en la morfogenia de los gránulos que da lugar a gránulos grandes en múltiples tejidos. La dilución pigmentaria que afecta al cabello, la piel y fondo del ojo da lugar a una agregación patológica de melanosomas. Los déficits neurológicos se asocian a un fallo de la decusación de los nervios ópticos y auditivos. Los pacientes muestran una mayor proclividad a las infecciones, lo que puede explicarse solo en parte por los defectos en la función del neutrófilo. Los pacientes pueden tener una neutropenia progresiva, así como anomalías en la función citolítica espontánea (NK), relacionada una vez más con la disfunción de los gránulos.

Genética y patogenia

El gen mutado del SCH, *LYST* (regulador del tráfico lisosómico), se localiza en el cromosoma 1q2-q44. Se cree que la proteína LYST/SCH regula el transporte de vesículas al mediar la interacción entre proteínas y las asociaciones entre proteínas y membrana. La pérdida de función puede llevar a interacciones indiscriminadas con proteínas de la superficie del lisosoma, lo que da lugar a gránulos gigantes por la fusión incontrolada de los lisosomas entre sí.

Casi todas las células de los pacientes con el SCH muestran lisosomas dismórficos y de tamaño excesivo, gránulos de almacenamiento o estructuras vesiculares relacionadas. Los melanosomas tienen un tamaño excesivo y su transporte a los queratinocitos y folículos pilosos se ve alterado, lo que hace que el folículo del pelo esté desprovisto de gránulos pigmentados. Esta anomalía en los melanosomas da la impresión macroscópica de un cabello y una piel más claros de lo esperado respecto del color de los progenitores. La misma alteración de los monocitos conduce a un albinismo ocular parcial asociado con sensibilidad a la luz.

En fases tempranas del desarrollo del neutrófilo, una fusión espontánea de los gránulos primarios gigantes entre sí o con componentes de la membrana citoplasmática da lugar a lisosomas secundarios enormes que tienen un menor contenido de enzimas hidrolíticas, como las proteinasas, las elastasas y la catepsina G. Esta deficiencia de enzimas proteolíticas puede ser responsable de la alteración de la actividad microbicida frente a los microorganismos que presentan los neutrófilos del SCH.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con SCH tienen la piel clara y el cabello plateado, y con frecuencia se quejan de sensibilidad al sol y fotofobia que se asocia a un nistagmo rotatorio. Otros signos y síntomas varían considerablemente, pero son frecuentes las infecciones y la neuropatía. Las infecciones afectan a la mucosa, la piel y la vía respiratoria. Los niños afectados son susceptibles a las bacterias gramnegativas, grampositivas y los hongos, y *Staphylococcus aureus* es el microorganismo que con mayor frecuencia les afecta. La **neuropatía** puede ser sensitiva o motora, y la ataxia una característica destacada en ocasiones. La neuropatía comienza a menudo en la pubertad o en la adolescencia y se convierte con frecuencia en el problema más prominente.

Los pacientes con SCH tienen un tiempo de hemorragia prolongado con un recuento de plaquetas normal, debido a una agregación plaquetaria alterada asociada con deficiencia en los gránulos densos que contienen adenosina difosfato y serotonina.

La complicación más grave del SCH es la aparición de una fase acelerada caracterizada por pancitopenia, fiebre elevada e infiltración linfohistiocítica del hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. El comienzo de la fase acelerada, que puede darse a cualquier edad, se considera ahora una forma génica de **linfohistiocitosis hemofagocítica**. Esto ocurre en el 85% de los pacientes y habitualmente provoca la muerte.

Pruebas complementarias

El diagnóstico de SCH se establece mediante el hallazgo de inclusiones grandes en todas las células sanguíneas nucleadas. Esta característica se puede ver en cada una de las extensiones de sangre teñidas con Wright, y se acentúan en la tinción con peroxidasa. Debido a su difícil salida de la médula ósea, las células que contienen las inclusiones grandes pueden faltar en las extensiones de sangre periférica, aunque se identifiquen fácilmente en el estudio de la médula ósea. Los pacientes pueden mostrar una neutropenia progresiva y una función plaquetaria, neutrofílica y NK anómala.

Tratamiento

Las dosis elevadas de ácido ascórbico (200 mg/día en lactantes, 2.000 mg/día en adultos) pueden mejorar el estado clínico de algunos niños en la fase estable. Aunque existe controversia respecto a la eficacia del ácido ascórbico, es razonable administrar este ácido a todos los pacientes dada la inocuidad de la vitamina.

El único tratamiento curativo para evitar la fase acelerada es el **TCMH**. Las células madre normales reconstituyen las funciones hematopoyética e inmunitaria, corren la deficiencia de linfocitos NK y evitan la fase acelerada, pero no pueden corregir ni evitar la neuropatía periférica. Si el paciente está en la fase acelerada con linfohistiocitosis hemofagocítica activa, el TCMH no evita la muerte.

DÉFICIT DE MIELOPEROXIDASA

El déficit de mieloperoxidasa (MPO) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo oxidativo y uno de los trastornos hereditarios más comunes de los fagocitos, con una frecuencia de 1 por cada 2.000 sujetos. La MPO es una proteína hemo verde localizada en los liposomas azurófilos de los neutrófilos y los monocitos, y constituye la base del tinte verdoso del pus que se acumula en las zonas de infección.

Manifestaciones clínicas

El déficit de MPO no suele dar lugar a síntomas. En casos raros, los pacientes presentan candidiasis diseminada, habitualmente junto con diabetes mellitus. Puede producirse deficiencia parcial de MPO adquirida en la leucemia mielogénica aguda y en los síndromes mielodisplásicos.

Pruebas complementarias

El déficit de MPO en los neutrófilos y monocitos se identifica mediante un análisis histoquímico. La deficiencia acentuada de MPO puede producir un falso resultado positivo en la citometría de flujo con dihidrorrodamina (DHR) para la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Al contrario que la EGC, los eosinófilos en la deficiencia acentuada de MPO reducirán aún la DHR y producirán una reacción normal.

Tratamiento

No existe ningún tratamiento específico para el déficit de MPO. Debe utilizarse un tratamiento intensivo con antimicóticos en las infecciones por cándidas. El pronóstico suele ser excelente.

Tabla 156.4 Clasificación de la enfermedad granulomatosa crónica

COMPONENTE AFECTADO	HERENCIA	SUBTIPO*	ESPECTRO DEL FLAVOCITOCRÓMO b	PUNTUACIÓN NBT (% DE POSITIVIDAD)	INCIDENCIA (% DE CASOS)
gp91 ^{phox}	X	X91 ⁰	0	0	60
		X91 ⁻	Bajo	80-100 (débil)	5
		X91 ⁻	Bajo	5-10	<1
		X91 ⁺	0	0	1
p22 ^{phox}	A	A220	0	0	4
		A22 ⁺	N	0	<1
p47 ^{phox}	A	A470	N	0 [†]	25
p67 ^{phox}	A	A670	N	0	5
		A67 ⁺	N	0	<1
p40 ^{phox}	A	A40 ⁻	N	100	<1

NBT, nitroazul de tetrazolio.

*En esta nomenclatura, la primera letra representa el modo de herencia (ligado a X [X] o autosómico recesivo [A]), mientras que el número indica el componente *phox* que está genéticamente afectado. Los símbolos del superíndice indican si el nivel de proteína del componente afectado es indetectable (⁰), disminuido (⁻) o normal (⁺), según la medición del análisis de inmunoblot.

[†]Puede ser débilmente positivo.

De Nathan & Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, p. 833.

ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

La enfermedad granulomatosa crónica se caracteriza por neutrófilos y monocitos capaces de un movimiento quimiotáctico, ingestión y desgranulación normales pero incapaces de matar **microorganismos que expresan catalasa** debido a un defecto en la generación de metabolitos microbicidas del oxígeno. La EGC es una enfermedad rara que afecta a 4-5 por millón de sujetos; se debe a cuatro genes: uno de herencia ligada al cromosoma y tres autosómicos recesivos (tabla 156.4).

Genética y patogenia

La activación de la oxidasa dependiente de la NADPH del fagocito requiere la estimulación de los neutrófilos y conlleva el ensamblaje de subunidades citoplasmáticas y de membrana (v. fig. 153.3). La activación de la oxidasa se inicia con la fosforilación de una proteína citoplasmática catiónica, p47^{phox} (proteína oxidasa del fagocito de 47 kDa). La p47^{phox} fosforilada, junto con otros dos componentes citoplasmáticos de la oxidasa, p67^{phox} y la guanosina trifosfataza Rac2, se transloca a la membrana, donde se combina con los dominios plasmáticos del flavocitocromo de membrana b₅₅₈ para formar el complejo oxidasa activa. El flavocitocromo es un heterodímero compuesto de dos péptidos, p22^{phox} y gp91^{phox}, este último muy glucosilado. La glucoproteína gp91^{phox} cataliza el transporte de electrones a través del dominio de unión a la NADPH, de unión a la flavina y de unión al hemo. Los defectos en cualquiera de estos componentes de la NADPH oxidasa pueden conducir a la EGC.

Alrededor del 65% de los pacientes con EGC son varones que heredan la enfermedad debido a la mutación en CYBB, un gen del cromosoma X que codifica gp91^{phox}. Alrededor del 35% de los pacientes hereda la EGC de forma autosómica recesiva debido a mutaciones en el gen NCF1 situado en el cromosoma 7, que codifica p47^{phox}. Los defectos en los genes que codifican los genes p67^{phox} (NCF2 en el cromosoma 1) o p22^{phox} (CYBA en el cromosoma 16) se heredan de forma autosómica recesiva y son responsables de alrededor del 5% de los casos de EGC.

Las vacuolas fagocíticas de la EGC carecen de especies reactivas del oxígeno y permanecen ácidas, de manera que las bacterias no mueren ni son digeridas de la forma adecuada (fig. 156.4). Las secciones teñidas con hematoxilina eosina de los tejidos de los pacientes muestran múltiples granulomas que dan a la EGC su nombre descriptivo.

Manifestaciones clínicas

Aunque la presentación clínica es variable, varias manifestaciones sugieren el diagnóstico de EGC. En cualquier paciente con una neumonía recidivante, linfadenitis, abscesos hepáticos, subcutáneos o de otro tipo, osteomielitis en múltiples localizaciones, antecedentes familiares de infecciones recidivantes o cualquier infección por un microorganismo inusual que exprese la catalasa se requiere evaluar esta enfermedad. Otras manifestaciones clínicas son la colitis o enteritis crónica, la obstrucción en la salida gástrica o ureteral por granulomas o la infección del torrente sanguíneo causada por *Salmonella*, *Burkholderia cepacia* o *Candida*.

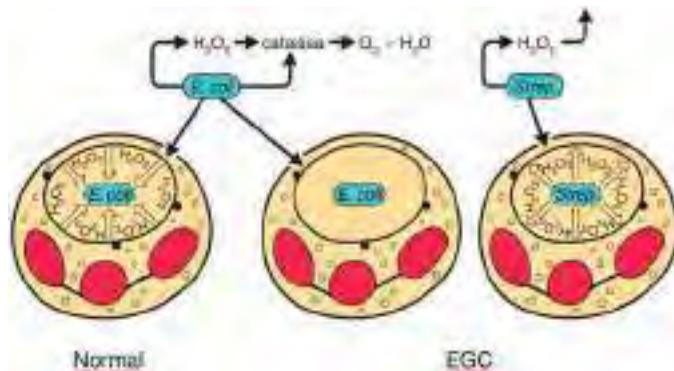


Fig. 156.4 La patogenia de la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Se muestra de forma esquemática la manera en la que el déficit metabólico del neutrófilo de la EGC predispone al anfitrión a la infección. Los neutrófilos normales estimulan al peróxido de hidrógeno en el fagosoma que contiene *Escherichia coli* ingerida. La mieloperoxidasa pasa al fagosoma por desgranulación, como indican los círculos cerrados. En este marco, el peróxido de hidrógeno actúa como un sustrato para la mieloperoxidasa que oxida el haluro ácido a ácido hipocloroso y cloraminas que matan a los microorganismos. La cantidad de peróxido de hidrógeno producida por el neutrófilo normal es suficiente para superar la capacidad de la catalasa, una enzima que cataboliza el peróxido de hidrógeno de muchos microorganismos aeróbicos, como *Staphylococcus aureus*, la mayoría de las bacterias gramnegativas entéricas, *Candida albicans* y *Aspergillus*. Cuando microorganismos como *E. coli* acceden a los neutrófilos de la EGC no se exponen al peróxido de hidrógeno, porque los neutrófilos no lo producen, y el peróxido de hidrógeno generado por los propios microorganismos es destruido por su propia catalasa. Cuando los neutrófilos de la EGC ingieren estreptococos, que carecen de catalasa, los microorganismos generan suficiente peróxido de hidrógeno para obtener el efecto microbicida. Como se ha indicado (*media*), los microbios productores de catalasa como *E. coli* pueden sobrevivir dentro del fagosoma del neutrófilo de la EGC. (Adaptada de Boxer LA: Quantitative abnormalities of granulocytes. En Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, editors: Williams hematology, ed 6, New York, 2001, McGraw-Hill, p. 845.)

El inicio de los signos y síntomas clínicos suele producirse desde el comienzo de la lactancia, aunque algunos pocos pacientes con subtipos muy infrecuentes de EGC pueden debutar en fases posteriores. La frecuencia y gravedad de las infecciones son muy variables; sin embargo, la incidencia de infección disminuye en la 2.^a década, coincidiendo con la maduración de los linfocitos y de la inmunidad humorral. El microorganismo patógeno

más frecuente es *S. aureus*, pero puede participar cualquier microorganismo que exprese la catalasa. Otros microorganismos que con frecuencia causan infecciones son *Serratia marcescens*, *B. cepacia*, *Aspergillus*, *Candida albicans*, *Nocardia* y *Salmonella*. También puede haber una mayor predisposición a las micobacterias, incluida la vacuna por el bacilo de Calmette-Guérin. La neumonía, la linfadenitis, la osteomielitis y las infecciones cutáneas son las enfermedades más frecuentes. La bacteriemia o la fungemia pueden darse, pero son mucho menos frecuentes que las infecciones focales y solo suelen ocurrir cuando las infecciones locales se han tratado inadecuadamente durante períodos largos. Los pacientes pueden tener secuelas de una infección crónica, como anemia de la enfermedad crónica, retraso del crecimiento, linfadenopatía, hepatosplenomegalia, dermatitis crónica purulenta, enfermedad pulmonar restrictiva, gingivitis, hidronefrosis, dismotilidad esofágica y estrechamiento de la salida del píloro. Los abscesos perirectales y las infecciones cutáneas recidivantes, incluidos la foliculitis, los granulomas cutáneos y el lupus eritematoso discoide, también indican EGC.

La formación de granulomas y los procesos inflamatorios constituyen una característica de la EGC, y pueden ser los síntomas de presentación que lleven a realizar pruebas de la presencia de EGC si obstruyen la salida del píloro, de la vejiga o el uréter, o las fistulas rectales y la colitis granulomatosa que simula una enfermedad de Crohn. Más del 80% de los pacientes con una EGC tiene pruebas serológicas positivas de enfermedad de Crohn. La fiebre persistente, especialmente con esplenomegalia y citopenia, aconseja realizar una evaluación en busca de un síndrome de activación secundaria del macrófago. Esto se ha visto en la EGC y puede exigir tratamiento con corticoides y la suspensión del tratamiento con interferón γ.

Pruebas complementarias

El diagnóstico se realiza más a menudo mediante una **citometría de flujo** usando DHR para medir la producción oxidante mediante un aumento de la fluorescencia cuando la oxida el peróxido de oxígeno (H_2O_2). La prueba del pigmento nitroazul de tetrazolio se cita con frecuencia en la literatura médica, pero ahora se utiliza pocas veces. El estado de portador ligado al cromosoma X suele diagnosticarse fácilmente en la madre por la fluorescencia DHR mediante una respuesta bimodal a la estimulación. Es importante estudiar a la madre, ya que algunos portadores muy lignizados con menos del 5% de células positivas pueden tener problemas clínicos crónicos también. Lo ideal es realizar un análisis del ADN al primer paciente de una familia para facilitar el diagnóstico prenatal y para realizar el consejo genético.

Se ha descrito a algunos sujetos con una aparente EGC causada por una deficiencia acentuada de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, lo que lleva a una insuficiencia de sustrato NADPH para la oxidasa del fagocito. Los hematíes de estos pacientes también carecen de la enzima, lo que lleva a la hemólisis crónica.

Tratamiento

El TCMH es la única cura conocida para la EGC, aunque la genoterapia ha tenido un éxito transitorio en algunos pacientes y es objeto de investigación activa. El TCMH en todos los pacientes con EGC es muy recomendable si puede identificarse un hermano o donante no emparentado adecuado. El pronóstico a largo plazo en cuanto a supervivencia tardía en la vida adulta no es bueno incluso en manos de médicos con experiencia en la EGC.

Los pacientes con EGC deben recibir TMP/SMX oral a diario porque reduce el número de infecciones bacterianas. Un estudio controlado con placebo encontró que el **interferón γ**, 50 µg/m² tres veces/semana, reducía significativamente el número de hospitalizaciones e infecciones graves, aunque no está claro su mecanismo de acción. El **itraconazol** (200 mg/día en los pacientes de más de 50 kg, y 100 mg/día en los pacientes de menos de 50 kg y de 5 años o menores) administrado de forma profiláctica reduce la frecuencia de infecciones micóticas.

El tratamiento de la infección difiere mucho del de los niños normales. Los pacientes con EGC siempre tienen riesgo de sufrir infecciones bacterianas asintomáticas que pueden generalizarse si no se tratan adecuadamente. Sufren los mismos tipos de infecciones que sufren los niños normales, de modo que puede ser difícil determinar el tratamiento adecuado. La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede ser muy útil. Si el niño tiene una infección de asiento profundo, la VSG será normal o se normalizará en pocos días con un tratamiento estándar. Si no es así, se

aconseja un estudio en los tejidos profundos, así como considerar antibióticos empíricos. Deben obtenerse cultivos, pero suelen ser negativos. Como todas las funciones del neutrófilo en la EGC, excepto la actividad lítica, son normales, a menudo hay una reacción inflamatoria exuberante a un número pequeño de microorganismos. Por ello, los hemocultivos y los cultivos directos de muestras de biopsia suelen ser negativos a no ser que haya muchos microorganismos. La mayoría de los abscesos exigen un drenaje quirúrgico encaminado a un objetivo terapéutico y diagnóstico. Es necesario un uso prolongado de los antibióticos incluso en infecciones bacterianas frecuentes. Una simple neumonía puede precisar 6-8 semanas o más de antibióticos parenterales. Las infecciones deben tratarse hasta durante al menos 1 semana después de la normalización de la VSG para evitar recidivas. Las neumonías graves pueden eliminarse completamente, pero pueden precisar meses de antibióticos parenterales. Debido especialmente a que los cultivos frecuentemente no son útiles, se prefiere un método terapéutico de «sensibilidad al antibiótico en función de la respuesta de la VSG». La VSG es a menudo de 40-80 mm/hora o más en la infección grave, y disminuirá a lo largo de 1 semana más o menos después de empezar el tratamiento antibacteriano. Es importante comprobar la VSG a diario o cada 2 días porque esta prueba tiene una variabilidad moderada y los cambios en el tratamiento deben basarse en las tendencias en lugar de en los valores individuales. Si hay una tendencia clara a la disminución en 3-10 días, hay que continuar con los antibacterianos solos. Si este no es el caso, debe añadirse voriconazol parenteral para cubrir *Aspergillus*. Si la VSG no disminuye, hay que intentar otro abordaje antimicrobiano. Esta adición secundarial de antimicrobianos ofrece una cierta visión de la naturaleza de la infección. Si tanto los antibacterianos como los antifúngicos se inicián al mismo tiempo, no se puede saber qué causó una respuesta.

Debido a la rareza de este trastorno es muy importante buscar la ayuda de alguien con una experiencia directa significativa en el tratamiento de varios pacientes con EGC. Se han usado transfusiones de granulocitos, pero su beneficio no está claro. La VSG debe vigilarse de forma periódica en los pacientes con buen aspecto y siempre en los que estén enfermos. Una VSG alta aislada no es suficiente para administrar un tratamiento. No obstante, en presencia de síntomas, debemos buscar la fuente al menos mediante una TC con contraste de los senos, el tórax y el abdomen. Si el paciente está inestable o tiene una fiebre muy alta, hay que considerar *B. cepacia* y hacer un tratamiento empírico que la cubra. Este microorganismo puede producir rápidamente un choque séptico, al contrario que las infecciones lentas habituales que se observan en la EGC. El paciente puede ser tratado con antibióticos hasta que la VSG se normaliza y desaparecen las pruebas radiográficas de infección, si es posible. La incidencia global de infección disminuye en la 2.^a década de la vida debido a la maduración de otros mecanismos de la inmunidad, pero el mayor riesgo de infección persiste durante toda la vida.

Los corticoides pueden ser útiles en el tratamiento de los niños con una obstrucción del antró o de la uretra o una colitis granulomatosa grave. Los corticoides también pueden ser útiles en la neumonía para reducir los granulomas pulmonares y favorecer el drenaje. Son recomendables pulsos cortos (4-6 días) de 1-2 mg/kg de prednisona con una reducción rápida para evitar los efectos adversos prolongados y los riesgos de los hongos. Los pulsos pueden repetirse si no se alcanza ningún efecto clínico.

Consejo genético

Identificar el subgrupo genético específico del paciente mediante el análisis del ADN es útil sobre todo para el consejo genético y el diagnóstico prenatal. En la EGC ligada al cromosoma X debe estudiarse a todas las mujeres afectadas con DHR para excluir el estado de portador. El diagnóstico por ADN se recomienda encarecidamente en portadores sospechosos con DHR normal que están relacionados con una probanda conocida, porque rara vez las pruebas de DHR son normales en los portadores obligatorios. Es mejor que el consejo lo dé un médico con un conocimiento directo de las manifestaciones clínicas de la EGC.

Pronóstico

La mortalidad global de la EGC es de aproximadamente 2 muertes al año por cada 100 casos, y la mayor mortalidad se produce en los niños pequeños. La obtención de regímenes de profilaxis eficaces de las infecciones, la vigilancia estrecha en busca de signos de infección y las intervenciones quirúrgicas y médicas intensivas han mejorado el pronóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 157

Leucopenia

Thomas F. Michniacki y Kelly J. Walkovich

La **leucopenia** se refiere a un número anormalmente bajo de leucocitos en la sangre circulante secundaria a una escasez de linfocitos, granulocitos o ambos. Debido a que hay cambios acentuados en el desarrollo en los valores normales de los recuentos de leucocito durante la infancia (v. cap. 748), los intervalos normales deben considerarse en el contexto de la edad. En los recién nacidos, el recuento medio de leucocitos en el nacimiento es alto, seguido de una rápida reducción a las 12 horas hasta la primera semana de vida. Después, los valores se estabilizan hasta el año de edad, tras lo cual continúa una reducción estable a lo largo de la infancia hasta que se alcanzan los valores del adulto durante la adolescencia. La evaluación de los pacientes con leucopenia comienza con una anamnesis completa, una exploración física y al menos un hemograma completo con recuento diferencial como confirmación. El resto de las evaluaciones dependen de si la leucopenia se presenta con un número reducido de neutrófilos, linfocitos o ambos tipos de células (tabla 157.1). El tratamiento depende de la etiología y de las manifestaciones clínicas de la leucopenia.

NEUTROPENIA

La **neutropenia** se define como un descenso en el número absoluto de neutrófilos segmentados y cayados circulantes en la sangre periférica. El **recuento absoluto de neutrófilos (RAN)** se determina multiplicando el recuento total de leucocitos por el porcentaje de neutrófilos segmentados y cayados. Los neutrófilos predominan en el nacimiento, pero descienden rápidamente en los primeros días de vida. Durante la lactancia, los neutrófilos constituyen el 20-30% de la población de leucocitos circulantes. Casi se encuentra un número igual de neutrófilos y de linfocitos en la circulación periférica a los 5 años de edad, y el predominio característico del 70% de neutrófilos de los adultos suele alcanzarse durante la pubertad. En los niños mayores de 12 meses, el límite inferior de la normalidad del RAN es de 1.500/ μ L; en los niños de raza negra mayores de 12 meses el límite inferior de la normalidad es de 1.200/ μ L. El límite inferior relativamente bajo de normalidad en la raza negra refleja con probabilidad la prevalencia del grupo sanguíneo Duffy negativo ($Fy^-/-$), que está Enriquecido en las poblaciones del cinturón del paludismo de África y se asocia a RAN 200-600/ μ L menores que los que son Duffy positivos.

La neutropenia puede caracterizarse como **leve** (RAN de 1.000-1.500/ μ L), **neutropenia moderada** (RAN de 500-1.000/ μ L) o **neutropenia acentuada** (RAN de menos de 500 μ L). El RAN menor de 200 también se denomina **agranulocitosis**. Esta estratificación ayuda a predecir el riesgo de infección piógena en los pacientes que tienen neutropenia como resultado de trastornos en la producción medular, porque solo los pacientes con una neutropenia acentuada tienen una tendencia muy aumentada a sufrir infecciones peligrosas para la vida. La neutropenia asociada a la monocitopenia, la

Tabla 157.1 Abordaje diagnóstico de los pacientes con leucopenia

EVALUACIÓN	DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS ASOCIADOS
EVALUACIÓN INICIAL <ul style="list-style-type: none"> Antecedente de leucopenia aguda o crónica Anamnesis médica general que incluye infecciones y malignidades previas serias, recurrentes o inusuales <ul style="list-style-type: none"> Exploración física: estomatitis, gingivitis, defectos dentales, verrugas, linfedema, anomalías congénitas Tamaño del bazo Antecedente de exposición a fármacos Hemograma completo con recuento diferencial y de reticulocitos 	Síndromes congénitos (neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica, Shwachman-Diamond, Wiskott-Aldrich, anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, tesaurosisis del tipo Ib, trastornos del transporte vesicular, haploinsuficiencia GATA2 e inmunodeficiencias primarias)
SI RAN <1.000/μL <p>Evaluación de neutropenia de comienzo agudo</p> <ul style="list-style-type: none"> Repetir hemograma en 3-4 semanas Estudio serológico y cultivos de microorganismos infecciosos <ul style="list-style-type: none"> Suspender fármaco(s) asociado(s) a neutropenia Prueba de anticuerpos antineutrófilicos Medida cuantitativa de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE), subgrupos de linfocitos 	Hiperesplenismo Neutropenia farmacológica Neutropenia, anemia aplásica, citopenias autoinmunitarias
SI RAN <500/μL EN 3 PRUEBAS SEPARADAS	Mielosupresión transitoria (p. ej., vírica) Infección activa o crónica por virus (p. ej., VEB, CMV), bacterias, micobacterias, rickettsias Neutropenia farmacológica Neutropenia autoinmunitaria Neutropenia asociada a trastornos de la función inmunitaria
SI RAL <1.000/μL	Neutropenia congénita grave, neutropenia cíclica, síndrome de Shwachman-Diamond, mielocitosis; neutropenia crónica o benigna idiopática; disgenesia reticular Neutropenia benigna crónica o idiopática, algunas neutropenias autoinmunitarias Neutropenia cíclica Síndrome de Shwachman-Diamond Síndrome de Shwachman-Diamond, hipoplasia de cartílago y pelo, anemia de Fanconi
SI RAL <1.000/μL EN 3 PRUEBAS SEPARADAS	Leucopenia transitoria (p. ej., vírica)
SI HAY PANCITOPENIA	Infección por el VIH-1, SIDA Trastornos congénitos o adquiridos de la función inmunitaria
Aspirado y biopsia de médula ósea, con estudio citogenético	Sustitución medular por neoplasia maligna, fibrosis, granulomas, células de depósito; anemia aplásica Mielodisplasia, leucemia Deficiencias de vitaminas

CMV, citomegalovirus; RAL, recuento absoluto de linfocitos; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; VEB, virus de Epstein-Barr.

linfocitopenia o la hipogammaglobulinemia aumenta el riesgo de infección comparada con la neutropenia aislada. Los pacientes con neutropenia debida a un aumento de la destrucción (p. ej., autoinmunitaria) pueden tolerar RAN muy bajos sin una mayor frecuencia de infección, debido a su capacidad, a menudo robusta, para generar neutrófilos adicionales de su médula en funcionamiento cuando sea necesario.

La **neutropenia aguda** evoluciona en unos pocos días y se debe a menudo al uso de neutrófilos o a su producción reducida. La **neutropenia crónica** dura por definición más de 3 meses y se debe a una producción reducida, una destrucción aumentada o un secuestro esplénico excesivo de neutrófilos. La etiología de la neutropenia puede clasificarse como un trastorno adquirido o lesión extrínseca (tabla 157.2) o, con mucha menor frecuencia, un defecto intrínseco heredado (tabla 157.3).

Manifestaciones clínicas de la neutropenia

Los sujetos con recuentos de neutrófilos menores de 500/ μl tienen un riesgo importante de sufrir infecciones, sobre todo por flora endógena, así como por microorganismos nosocomiales. Sin embargo, algunos pacientes con neutropenia crónica aislada pueden no sufrir muchas infecciones graves, probablemente debido a que el resto del sistema inmunitario permanece intacto o a que se conserva el reparto de neutrófilos en los tejidos, como en las neutropenias autoinmunitarias. Por el contrario, los niños cuya neutropenia es secundaria a trastornos adquiridos de la producción, como en el tratamiento citotóxico, los fármacos inmunodepresores o la radioterapia, es probable que sufran infecciones bacterianas graves porque muchos brazos del sistema inmunitario están muy afectados y la capacidad de la médula para generar nuevos fagocitos se ve afectada. La neutropenia asociada a una monocitopenia o linfocitopenia adicional se asocia más a infecciones graves que la neutropenia sola. La integridad de la piel y de las mucosas, el

aporte vascular a los tejidos y el estado nutricional también influyen en el riesgo de infección.

La **presentación clínica de la neutropenia profunda** más frecuente abarca la fiebre, la estomatitis aftosa y la gingivitis. Las infecciones frecuentemente asociadas a la neutropenia son la celulitis, la forunculosis, la inflamación perirectal, la colitis, la sinusitis, verrugas y la otitis media, así como infecciones graves como la neumonía, el absceso profundo y la septicemia. Los microorganismos patógenos que con mayor frecuencia producen infecciones en el paciente neutropénico son *Staphylococcus aureus* y las bacterias gramnegativas. La neutropenia aislada no potencia la predisposición del paciente a las infecciones parasitarias ni víricas ni a la meningitis bacteriana, pero aumenta el riesgo de que los patógenos fúngicos causen enfermedades. Los signos y síntomas habituales de la infección local y la inflamación (p. ej., el exudado, la fluctuación, la linfadenopatía regional) pueden estar reducidos sin los neutrófilos debido a la incapacidad para formar pus, pero los pacientes con agranulocitosis aún experimentan fiebre y dolor en las zonas inflamadas.

Hallazgos de laboratorio

La neutropenia absoluta aislada tiene un número limitado de causas (tablas 157.2 a 157.5). La duración e intensidad de la neutropenia influyen mucho en la extensión del trabajo de laboratorio. A los pacientes con neutropenia crónica desde la lactancia y antecedentes de fiebres recurrentes y gingivitis crónica se les deben realizar recuentos de leucocitos y diferencial tres veces/semana durante 6-8 semanas con el fin de evaluar la periodicidad indicativa de una **neutropenia cíclica**. El aspirado y la biopsia de la médula ósea deben hacerse en ciertos pacientes para evaluar la celularidad y la maduración mielocítica. Hay que realizar otros estudios adicionales como el análisis citogenético y tinciones especiales para detectar la leucemia y otros

Tabla 157.2 Causas de neutropenia extrínseca a células mielocíticas medulares

CAUSA	FACTORES ETIOLÓGICOS	HALLAZGOS ASOCIADOS
Infección	Virus, bacterias, protozoos, rickettsias, hongos	Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio del microorganismo infeccioso
Farmacológica	Fenotiazinas, sulfamidas, antiepilepticos, penicilinas, aminopirina	Habitualmente ninguno; reacción de hipersensibilidad ocasional (fiebre, linfadenopatía, exantema, hepatitis, nefritis, neumonitis, anemia aplásica) o anticuerpos antineutrófilicos
Neutropenia inmunitaria	Autoinmunitaria, autoinmunitaria	Hiperplasia mielocítica con desviación izquierda en la médula ósea (puede parecer una «parada» en los estadios de metamielocito o cayado)
Secuestro reticuloendotelial	Hiperesplenismo	Anemia, trombocitopenia
Sustitución medular	Mielofibrosis, malignidad (leucemia, linfoma, tumor sólido metastásico, etc.)	Anemia, trombocitopenia, fibrosis medular, células malignas en los sitios de hematopoyesis extramedular
Quimioterapia para el cáncer o radiación	Supresión de producción de células mielocíticas	Anemia, trombocitopenia, hipoplasia de la médula ósea

Tabla 157.3 Trastornos adquiridos de las células mielocíticas

CAUSA	FACTORES ETIOLÓGICOS	HALLAZGOS ASOCIADOS
Anemia aplásica	Destrucción y eliminación de células madre	Pancitopenia
Deficiencia de vitamina B ₁₂ , cobre o folato	Malnutrición; deficiencia congénita de absorción, transporte y depósito de B ₁₂ ; evitación de vitamina	Anemia megaloblástica, neutrófilos hipersegmentados
Leucemia aguda, leucemia mielógena crónica	Sustitución de médula ósea por células malignas	Pancitopenia, leucocitosis
Mielodisplasia	Maduración displásica de células madre	Hipoplasia de la médula ósea con hipoplasia y precursores eritrocíticos megaloblastoides, trombocitopenia
Prematuridad con peso al nacer <2 kg	Alteración de la regulación de la proliferación mielocítica y menor tamaño de reserva posmitótica	Preeclampsia materna
Neutropenia crónica idiopática	Alteración de la proliferación o maduración mielocítica	Ninguno
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Defecto adquirido de células madre secundario a mutación del gen PIG-A	Pancitopenia, trombosis (trombosis de la vena hepática)

trastornos malignos en los pacientes con sospecha de defectos intrínsecos de los progenitores mielocíticos y en los pacientes con sospecha de neoplasias malignas. La selección de pruebas de laboratorio adicionales viene determinada por la duración e intensidad de la neutropenia y por los hallazgos asociados en la exploración física (tabla 157.1).

Neutropenia adquirida

Neutropenia relacionada con infecciones

Las **infecciones víricas** se acompañan o son seguidas a menudo de neutropenia transitoria, y son la causa más frecuente de neutropenia en la infancia (tabla 157.4). Los virus que producen neutropenia aguda son los de la gripe A y B, los adenovirus, el virus respiratorio sincitial, los enterovirus, el virus del herpes humano 6, el virus del sarampión, el de la rubéola y el de la varicela. El parvovirus B19 y las hepatitis A y B también pueden producir neutropenia, pero se asocian con mayor frecuencia a una aplasia de hemáticas pura o a múltiples citopenias, respectivamente. La neutropenia aguda asociada a virus suele producirse durante las primeras 24-48 horas de la enfermedad y suele persistir durante 3-8 días, lo que se corresponde generalmente con el periodo de viremia aguda. La neutropenia se relaciona con la redistribución inducida por el virus de los neutrófilos procedentes de la circulación hacia el grupo marginado. Además, tras la lesión tisular inducida por el virus o por la esplenomegalia puede producirse un secuestro de neutrófilos.

La neutropenia significativa también puede asociarse a infecciones graves por bacterias, protozoos, rickettsias u hongos (tabla 157.4). La **septicemia bacteriana** es una causa particularmente grave de neutropenia, especialmente en lactantes pequeños y niños. Los recién nacidos son especialmente propensos a agotar su reserva medular y a sucumbir con rapidez a la septicemia bacteriana.

La neutropenia crónica acompaña a menudo a la infección por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o VIH y ciertas inmunodeficiencias como la agammaglobulinemia ligada al X, el síndrome de hiper-IgM y el VIH. La neutropenia asociada al SIDA se debe con probabilidad a la combinación de una supresión medular ósea vírica, una destrucción de neutrófilos mediada por anticuerpos y a los efectos de los antirretrovirales u otros fármacos.

Neutropenia inducida por fármacos

Los fármacos constituyen una causa frecuente de neutropenia (tabla 157.5). La incidencia de neutropenia inducida por fármacos aumenta de forma marcada con la edad; solo el 10% de los casos se produce en niños y adultos jóvenes. La mayoría de los casos ocurre en adultos mayores de 65 años, reflejo probablemente del uso más frecuente de múltiples medicamentos a esa edad. Casi cualquier fármaco puede producir una neutropenia. Las clases de fármacos más frecuentes son los antibióticos, los fármacos antitiroideos, los antipsicóticos, los antipiréticos y los antirreumáticos. La neutropenia

inducida por fármacos asocia varios mecanismos subyacentes (reacciones inmunitarias, tóxicas, idiosincrásicas, por hipersensibilidad e idiopáticas) que son diferentes de la neutropenia acentuada que se produce de forma predecible tras la administración de fármacos antineoplásicos o radioterapia para el cáncer.

La neutropenia inducida por fármacos debida a mecanismos inmunitarios suele aparecer de forma brusca, se acompaña de fiebre y dura alrededor de 1 semana tras suspender el fármaco. El proceso se debe probablemente a los efectos de fármacos como el propiltiouracilo o la penicilina, que actúan como haptenos estimulando la formación de anticuerpos, o de fármacos como la quinidina, que inducen la formación de inmunocomplejos. Otros fármacos, por ejemplo los fármacos antipsicóticos, como las fenotiazinas, pueden provocar neutropenia cuando se administran en cantidades tóxicas, pero algunos sujetos, como los que tienen una neutropenia anterior, pueden ser sensibles a concentraciones en el límite superior del rango terapéutico. Puede aparecer una neutropenia tardía tras el tratamiento con rituximab. Las reacciones idiosincrásicas, por ejemplo al clorfanfenicol, son impredecibles en cuanto a la dosis o duración de uso. Las reacciones de hipersensibilidad son raras y pueden ser secundarias a metabolitos oxidativos de antiepilepticos aromáticos. La fiebre, la erupción cutánea, la linfadenopatía, la hepatitis, la nefritis, la neumonitis y la anemia aplásica se asocian a menudo a la neutropenia inducida por hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad agudas, como las causadas por difenilhidantoína o fenobarbital, duran solo unos días si el fármaco causal se suspende. La hipersensibilidad crónica puede durar meses o años.

Una vez que se produce la neutropenia, la medida terapéutica más eficaz es la retirada de los fármacos que no son esenciales, en particular los fármacos que se asocian con mayor frecuencia a la neutropenia. Esta se resolverá habitualmente pronto después de la retirada del fármaco causal. Si la neutropenia no mejora con la retirada del fármaco y el paciente está sintomático con infección o estomatitis, hay que considerar la administración subcutánea de factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante (filgrastim, 5 µg/kg/día). La neutropenia inducida por fármacos puede ser asintomática y notarse solo como un hallazgo accidental o debido a un control periódico de los recuentos de leucocitos durante un tratamiento farmacológico. En los pacientes que están asintomáticos, la continuación del fármaco causal sospechoso depende de los riesgos relativos de neutropenia comparados con los de la suspensión de un fármaco posiblemente esencial. Si se continúa con el fármaco, los recuentos sanguíneos deben vigilarse por si se progresiona a una agranulocitosis.

La neutropenia sigue de forma frecuente y predecible al uso de fármacos anticancerosos o de radioterapia, en especial la radiación dirigida a la pelvis o las vértebras, secundaria a efectos citotóxicos sobre los precursores mielocíticos que se replican con rapidez. Suele reducirse el recuento de leucocitos a los 7-10 días de la administración del fármaco anticanceroso y puede persistir

Tabla 157.4 Infecciones asociadas a la neutropenia

Víricas	Citomegalovirus, dengue, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis, VIH, gripe, sarampión, parvovirus B19, rubéola, varicela, VHH-6
Bacterianas	<i>Brucella</i> , paratifoidea, tos ferina, tuberculosis (diseminada), tularemia, <i>Shigella</i> , tifoidea; cualquier forma de septicemia
Micóticas	Histoplasmosis (diseminada)
Por protozoos	Malaria, leishmaniosis (kala-azar)
Por rickettsias	<i>Anaplasma</i> (antes <i>Ehrlichia</i>) <i>phagocytophilum</i> , psittacosis, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, tifus, rickettsiosis variceliforme

Tabla 157.5 Formas de neutropenia inducida por fármacos

	INMUNITARIAS	TÓXICAS	HIPERSENSIBILIDAD
Fármacos paradigmáticos	Amilopirina, propiltiouracilo, penicilinas	Fenotiazinas, clozapina	Fenitoína, fenobarbital
Tiempo de comienzo	Días a semanas	Semanas a meses	Semanas a meses
Aparición clínica	Aguda, a menudo síntomas explosivos	A menudo asintomática o comienzo lento	Puede asociarse a fiebre, exantema, nefritis, neumonitis o anemia aplásica
Reprovocación	Recidiva rápida con pequeña dosis de prueba	Periodo de latencia; son necesarias dosis altas	Periodo de latencia; son necesarias dosis altas
Hallazgos de laboratorio	Los anticuerpos antineutrófilicos pueden ser positivos; hiperplasia mielocítica en médula ósea	Hipoplásia mielocítica en médula ósea	Hipoplásia mielocítica en médula ósea

1-2 semanas. La neutropenia que acompaña a las neoplasias malignas o que sigue a la quimioterapia anticancerosa se asocia frecuentemente con una reducción de la inmunidad celular y a una alteración de la barrera secundaria a vías venosas centrales y mucositis, lo que predispone a los pacientes a un riesgo mucho mayor de infección (v. cap. 205) que el encontrado en trastornos asociados a la neutropenia aislada. A los pacientes con neutropenia relacionada con la quimioterapia o la radiación y con fiebre se les debe tratar de forma intensiva con antibióticos de espectro amplio.

Neutropenia relacionada con la nutrición

La mala nutrición puede contribuir a la neutropenia. Una mielopoyesis ineficaz puede dar lugar a una neutropenia causada por una deficiencia adquirida en la dieta de cobre, vitamina B₁₂ o ácido fólico. Además, la pancitopenia megaloblástica también puede ser el resultado de un uso prolongado de antibióticos como la trimetoprima-sulfametoaxazol, que inhibe el metabolismo del ácido fólico, y del uso de la fenitoína, que puede reducir la absorción de folato en el intestino delgado, o de una resección quirúrgica del intestino delgado. La neutropenia también aparece en la inanición y el marasmo en lactantes, con anorexia nerviosa, y en ocasiones entre pacientes que reciben nutrición parenteral prolongada sin complementos vitamínicos.

Neutropenia inmunitaria

La neutropenia inmunitaria suele asociarse a la presencia de anticuerpos circulantes contra el neutrófilo, que pueden mediar la destrucción del neutrófilo por medio de una lisis inducida por el complemento o una fagocitosis esplénica de neutrófilos opsonizados, o por una apoptosis acelerada de neutrófilos maduros o de precursores mielocíticos.

La **neutropenia neonatal autoinmunitaria** se produce después de la transferencia transplacentaria de aloanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos situados en los neutrófilos del lactante, como la enfermedad hemolítica Rh. La sensibilización prenatal induce anticuerpos IgG maternos contra antígenos del neutrófilo situados en células fetales. La neutropenia es a menudo acentuada y los lactantes pueden acudir en las primeras 2 semanas de vida con infecciones cutáneas o umbilicales, fiebre y neumonía causada por microbios habituales que producen una enfermedad neonatal. A las 7 semanas de edad, el recuento de neutrófilos suele normalizarse, reflejo de la reducción de los anticuerpos maternos en la circulación del lactante. El **tratamiento** consiste en medidas de apoyo y en los antibióticos adecuados para las infecciones clínicas, más el factor estimulante de colonias de granulocitos (FECG) para las infecciones graves sin recuperación de los neutrófilos.

Las madres con enfermedades autoinmunitarias pueden dar a luz a niños con una neutropenia transitoria, conocida como **neutropenia neonatal autoinmunitaria pasiva**. La duración de la neutropenia depende del tiempo necesario para que el lactante elimine el anticuerpo IgG circulante transferido por la madre. Persiste en la mayoría de los casos desde algunas semanas a algunos meses. Los recién nacidos siempre permanecen asintomáticos.

La **neutropenia autoinmunitaria (NAI) de la lactancia** es un trastorno benigno con una incidencia anual de alrededor de 1 por 100.000 niños desde lactantes a los de 10 años. Los pacientes suelen tener una neutropenia acentuada en el momento de la presentación, con un RAN menor de 500/ μ l, pero el recuento total de leucocitos está generalmente dentro de los límites normales. Puede haber monocitosis o eosinofilia, pero no influye en la baja frecuencia de infecciones. La mediana de edad en el momento de la presentación es de 8-11 meses, con unos límites de 2-54 meses. El diagnóstico es a menudo evidente cuando un hemograma revela accidentalmente una neutropenia en un niño con una infección leve o cuando se obtiene un hemograma completo de rutina en la visita de 12 meses del niño sano. En ocasiones, los niños pueden debutar con infecciones de mayor gravedad, incluidos abscesos, neumonía o septicemia. El diagnóstico puede basarse en la presencia de anticuerpos antineutróflicos en el suero; no obstante, la prueba tiene falsos resultados negativos y falsos resultados positivos frecuentes, de modo que la falta de anticuerpos antineutróficos detectables no excluye el diagnóstico y un resultado positivo no excluye otros trastornos. Por ello, el diagnóstico debe basarse en su evolución clínica benigna y, si se obtiene, en la maduración mielocítica normal o hiperplásica en la médula ósea. Hay un considerable solapamiento entre la NAI de la lactancia y la «neutropenia benigna crónica».

El **tratamiento** no suele ser necesario, porque la enfermedad solo en escasas ocasiones se asocia a una infección grave y suele remitir espontáneamente. Las dosis bajas de FECG pueden ser útiles en las infecciones graves para favorecer la curación de la herida o impedir visitas a urgencias u hospitalizaciones por enfermedades febriles. Los estudios longitudinales realizados en lactantes con NAI muestran una mediana de duración de la

enfermedad de 7 a 30 meses. Los niños afectados no tienen generalmente signos ni riesgo de sufrir otras enfermedades autoinmunitarias.

La **NAI en niños mayores** puede ocurrir en forma de proceso aislado, como una manifestación de otra enfermedad autoinmunitaria o como una complicación secundaria de infecciones, fármacos o neoplasias malignas. En la NAI primaria, los recuentos bajos de neutrófilos circulantes son el único hallazgo hematológico, y faltan otras enfermedades asociadas o factores que produzcan neutropenia. La NAI secundaria asociada a una alteración de la regulación inmunitaria u otros factores se identifica más en niños mayores y es menos probable que remita espontáneamente. La NAI se distingue de otras formas de neutropenia por la demostración de anticuerpos antineutróficos (con los inconvenientes expuestos anteriormente) y la hiperplasia mielocítica en el estudio de la médula ósea. Las dianas más frecuentes de los anticuerpos contra los neutrófilos son los antígenos del neutrófilo humano 1a, 1b y 2.

El tratamiento de la NAI se apoya en el de cualquier trastorno subyacente. Además, el uso juicioso de los antibióticos apropiados para las infecciones bacterianas y la higiene dental regular suelen ser beneficiosos, al igual que la educación de los proveedores de atención familiar y primaria. Las infecciones tienden a ser menos frecuentes en la NAI que en otras causas con un grado correspondiente de neutropenia, probablemente porque el reparto de neutrófilos a los tejidos es mayor que en los otros trastornos debidos a una alteración de su producción. Los antibióticos profilácticos pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones recurrentes leves. Para los pacientes con infecciones graves o recurrentes, el FECG generalmente eleva el RAN y evita la infección. Suelen ser eficaces dosis muy bajas (menos de 1-2 μ g/kg/día), y la administración de dosis estándar puede provocar un dolor óseo intenso por la expansión medular.

Neutropenia secundaria a la sustitución medular

Diferentes trastornos adquiridos de la médula ósea provocan neutropenia, acompañada habitualmente de anemia y trombocitopenia. Las neoplasias malignas hematológicas, como la leucemia y el linfoma y los tumores sólidos metastásicos, suprimen la mielopoyesis al infiltrar con células tumorales la médula ósea. La neutropenia también puede acompañar a la anemia aplásica, a los trastornos mielodisplásicos o a los síndromes preleucémicos, que se caracterizan por múltiples citopenias periféricas y a menudo macrocitosis. El tratamiento exige el control de la enfermedad subyacente.

Neutropenia secundaria a secuestro reticuloendotelial

El aumento de tamaño del bazo, secundario a una enfermedad intrínseca esplénica (tesaurismosis), hipertensión portal u otras causas sistémicas de hiperplasia esplénica (inflamación o neoplasia), puede provocar neutropenia. La neutropenia suele ser de leve a moderada, y se acompaña de los grados correspondientes de trombocitopenia y anemia. La reducción de supervivencia del neutrófilo se corresponde con el tamaño del bazo, y la extensión de la neutropenia es inversamente proporcional a los mecanismos compensadores de la médula. La neutropenia puede corregirse habitualmente tratando con éxito la enfermedad subyacente. En algunos casos puede ser necesaria la esplenectomía para normalizar el recuento de neutrófilos, pero esto da lugar a un aumento del riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas. Los pacientes sometidos a esplenectomía deben recibir las vacunaciones apropiadas preoperatorias y les puede ser útil la profilaxis antibiótica posterior a la esplenectomía con el fin de ayudar a mitigar el riesgo de septicemia. La esplenectomía debe evitarse en los pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV), enfermedades linfoproliferativas autoinmunitarias y otros síndromes por inmunodeficiencia debido al mayor riesgo de septicemia.

Neutropenia hereditaria

Los trastornos intrínsecos de la proliferación o maduración de los precursores mielocíticos son infrecuentes. La **tabla 157.6** presenta una clasificación basada en los mecanismos génicos y moleculares; a continuación se exponen algunos trastornos.

Trastornos primarios de la granulocitopoyesis

La **neutropenia cíclica** es un trastorno granulopoyético congénito autosómico dominante que ocurre con una incidencia estimada de 0,5-1 casos por millón de habitantes. El trastorno se caracteriza por una oscilación periódica y regular con un RAN entre lo normal y menos de 200 μ l, que tiene su reflejo en ciclos recíprocos de los monocitos. A la neutropenia cíclica se la denomina a veces *hematopoyesis cíclica*, por los ciclos secundarios de otras células sanguíneas, como las plaquetas y los reticulocitos. El periodo de oscilación medio del ciclo es de 21 días (± 4 días). Durante el

Tabla 157.6 Trastornos intrínsecos de las células precursoras mielocíticas

SÍNDROME	HERENCIA (GEN)	MANIFESTACIONES CLÍNICAS (INCLUIDA NEUTROPENIA ESTÁTICA A NO SER QUE SE SEÑALE LO CONTRARIO)
TRASTORNOS PRIMARIOS DE LA MIELOPOYESIS		
Neutropenia cíclica	AD (<i>ELANE</i>)	Oscilación periódica (ciclos de 21 días) de RAN
Neutropenia congénita grave	AD (sobre todo <i>ELANE</i> , también <i>GFI</i> y otros) AR (<i>G6PC3</i> , <i>HAX1</i>) (<i>HAX1</i> = síndrome de Kostmann) Ligado al X (<i>WAS</i>)	Riesgo de SMD/LMA <i>G6PC3</i> : anomalías cardíacas y urogenitales, angiectasias venosas; <i>HAX1</i> : anomalías neurológicas, riesgo de SMD/LMA Variante neutropénica del síndrome de Wiskott-Aldrich
TRASTORNOS DEL PROCESAMIENTO MOLECULAR		
Síndrome de Shwachman-Diamond	Defecto ribosómico: AR (<i>SBDS</i> , <i>DNAJC21</i> , <i>EFL1</i> , <i>SRP54</i>)	Insuficiencia pancreática, disostosis metafisaria, fracaso medular, SMD/LMA
Disqueratosis congénita	Defectos de la telomerasa: LX (<i>DKC1</i>), AD (<i>TERC</i>), AR (<i>TERT</i>)	Distrofia ungueal, leucoplaquia, dientes anómalos y con caries, hiperpigmentación reticulada de la piel, fracaso medular
TRASTORNOS DEL TRÁFICO VESICULAR		
Síndrome de Chédiak-Higashi	AR (<i>LYST</i>)	Albinismo parcial, gránulos gigantes en células mielocíticas, defecto en reserva de depósito plaquetario, alteración de la función citolítica espontánea, LHH
Síndrome de Griscelli, tipo II	AR (<i>RAB27a</i>)	Albinismo parcial, alteración de la función citolítica espontánea, deterioro neurológico, LHH
Síndrome de Cohen	AR (<i>COH1</i>)	Albinismo parcial, retinopatía pigmentaria, retraso del desarrollo, dismorfismo facial
Síndrome de Hermansky-Pudlak, tipo II	AR (<i>AP3B1</i>)	Neutropenia cíclica, albinismo parcial, LHH
Deficiencia de p14	Probable AR (<i>MABPIP</i>)	Albinismo parcial, reducción de linfocitos B y T
Defectos de VPS45	AR (<i>VPS45</i>)	Disfunción del neutrófilo, fibrosis medular, nefromegalía
TRASTORNOS DEL METABOLISMO		
Tesaurismosis, tipo 1b	AR (<i>G6PT1</i>)	Hepatomegalia, retraso del crecimiento, alteración de la motilidad del neutrófilo
Acidemias metilmalónicas/ propiónicas	AR	Cetoacidosis, accidente cerebrovascular metabólico, conciencia deprimida
Síndrome de Barth	Transportadores de mutasa o cobalamina/ propionil coenzima A carboxilasa LX (<i>TAZ1</i>)	Neutropenia episódica, miocardiopatía dilatada, aciduria metilglutacónica
Síndrome de Pearson	Mitocondrial (eliminaciones de ADN)	Neutropenia episódica, pancitopenia, defectos del páncreas exocrino, hígado y riñones
NEUTROPENIA EN TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN INMUNITARIA		
Inmunodeficiencia común variable	Familiar, esporádica (<i>TNFRSF13B</i>)	Hipogammaglobulinemia, otros defectos del sistema inmunitario
Déficit de IgA	Desconocido (desconocido o <i>TNFRSF13B</i>)	Reducción de IgA
Inmunodeficiencia combinada grave	AR, LX (múltiples locus)	Falta de funciones inmunitarias humoral y celular
Síndrome de hiper-IgM	LX (<i>HIGM1</i>)	Falta de IgG, IgM elevada, citopenia autoinmunitaria
Síndrome WHIM	AD (<i>CXCR4</i>)	Verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis
Hipoplásia de cartílago y pelo	AR (<i>RMRP</i>)	Linfopenia, enanismo con miembros cortos, condrodisplasia metafisaria, cabello escaso y fino
Displasia inmunoósea de Schimke	Probable AR (<i>SMARCAL1</i>)	Linfopenia, pancitopenia, displasia espondiloepifisaria, retraso del crecimiento, insuficiencia renal
Agammaglobulinemia ligada al X	Tirosina cinasa de Bruton (<i>BTK</i>)	Agammaglobulinemia, neutropenia en alrededor del 25%

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; LHH, linfohistiocitosis hemofagocítica; LMA, leucemia mielógena aguda; LX, ligado al X; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; SMD, síndrome mielodisplásico.

periodo más neutropénico, muchos pacientes desarrollan malestar general, fiebre, úlceras orales y genitales, gingivitis, periodontitis o faringitis y en ocasiones un aumento de los ganglios linfáticos. Pueden aparecer infecciones más graves, como neumonía, mastoiditis y perforación intestinal con peritonitis que conducen en ocasiones a una septicemia muy grave por clostrídios. Antes de disponer de FECG, alrededor del 10% de los pacientes sufría infecciones mortales por clostrídios o gramnegativos. La neutropenia cíclica se debe a una anomalía reguladora que afecta a las primeras células precursoras hematopoyéticas y se asocia casi siempre a mutaciones en el gen de la elastasa del neutrófilo, *ELANE*, que llevan a una apoptosis acelerada debido a un plegado anómalo de las proteínas. Muchos pacientes muestran una remisión de los síntomas con la edad. Los ciclos tienden a ser menos sintomáticos en los pacientes mayores y el cuadro hematológico a menudo comienza a aparecer en la neutropenia crónica idiopática.

La neutropenia cíclica se diagnostica obteniendo hemogramas tres veces/semana durante 6-8 semanas. El requisito de los hemogramas

repetidos es necesario, porque algunas de las mutaciones de la elastasa se solapan con las de aquellos pacientes que tienen una **neutropenia congénita grave**. Demostrar la oscilación o su ausencia en los hemogramas ayuda a identificar a los pacientes con riesgo de progresión al **síndrome mielodisplásico (SMD)/leucemia mielógena aguda (LMA)**, un riesgo que solo se asocia a la neutropenia congénita grave. El diagnóstico puede confirmarse con estudios genéticos que demuestren una mutación en el gen *ELANE*. A los pacientes afectados con valores bajos de neutrófilos menores de 200/ μ l se les trata con FECG y su ciclo de profunda neutropenia cambia de un periodo de 21 días con al menos 3-5 días de profunda neutropenia a un intervalo de 9-11 días con 1 día de neutropenia menos profunda. La dosis necesaria para mantener las cifras más bajas mayores de 500/ μ l suele ser de 2-4 μ g/kg/día administrada a diario o en días alternos.

La **neutropenia congénita grave (NCG)** es un trastorno hematopoyético infrecuente, congénito y con una base génica heterogénea con una incidencia estimada de 1-2 casos por millón de habitantes. El trastorno

se caracteriza por una detención de la maduración mielocítica en la fase de promielocito en la médula ósea, lo que da lugar a un RAN constante menor de 200/ μ l, y puede ocurrir de forma esporádica o con una herencia autosómica dominante o recesiva. La forma **dominante** suele deberse a mutaciones en el gen *ELANE*, lo que es responsable del 60-80% de los casos de NCG, mientras que la forma **recesiva** se debe a mutaciones en *HAX1* (la forma conocida como **enfermedad de Kostmann**) o de *G6PC3*, (que codifica una isoforma de glucosa-6-fosfatasa específica de la serie mielocítica). Las mutaciones de *HAX1* pueden asociarse a deficiencias neurológicas y las de *G6PC3* a defectos cardíacos, anomalías urogenitales y angiectasias venosas. Además de la neutropenia acentuada, los hemogramas muestran generalmente monocitos e incluso eosinofilia; la inflamación crónica puede provocar una anemia y trombocitopenia secundarias. Los pacientes que padecen NCG experimentan episodios frecuentes de fiebre, infecciones cutáneas (incluida la onfalitis), úlceras orales, gingivitis, neumonía y abscesos perirrectales, que suelen aparecer en los primeros meses de vida. Las infecciones se diseminan a menudo a la sangre, las meninges y el peritoneo, y suelen deberse a *S. aureus*, *Escherichia coli* y especies de *Pseudomonas*. Sin el filgrastim, la mayoría de los pacientes mueren de complicaciones infecciosas en los primeros 1-2 años de edad a pesar de los antibióticos profilácticos.

Más del 95% de los pacientes con NCG responde al tratamiento con filgrastim con un aumento del RAN y un descenso de las infecciones. Las dosis necesarias para alcanzar un RAN mayor de 1.000/ μ l varían mucho. Se recomienda una dosis inicial de filgrastim de 5 μ g/kg/día; la dosis debe incrementarse de forma gradual, si es necesario, hasta 100 μ g/kg/día para conseguir un RAN de 1.000-2.000/ μ l. El 5% de los pacientes que no responden al filgrastim o que precisan dosis altas (más de 8 μ g/kg/día) deben considerarse para el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). Junto a las infecciones, los pacientes con NCG tienen riesgo de sufrir un SMD asociado a la monosomía 7 y una LMA. Por ello debe realizarse un seguimiento regular con hemogramas y biopsia medular anual, incluida la cariotipificación y la hibridación *in situ* fluorescente, en todos los pacientes con NCG. Aunque las anomalías citogenéticas clonales pueden remitir espontáneamente, su aparición debe considerarse una fuerte indicación para el TCMH, que tiene muchas más probabilidades de tener éxito antes de la progresión al SMD/LMA.

Trastornos del procesamiento molecular

El síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado de manera clásica por neutropenia, insuficiencia pancreática y estatura corta con anomalías esqueléticas. El SSD se debe comúnmente a mutaciones proapoptóticas en el gen *SBDS*, que codifica una proteína que interviene en la biogénesis del ribosoma y en el procesamiento del ARN. Los síntomas iniciales suelen ser la esteatorrea y el retraso del crecimiento debido a la malabsorción, que suelen aparecer a los 4 meses de edad, aunque los síntomas digestivos pueden ser sutiles en algunos pacientes y pasar desapercibidos. Los pacientes pueden referir problemas respiratorios, con neumonía y otitis media frecuentes, así como eczema. Casi todos los pacientes con el SSD tienen neutropenia, con un RAN que periódicamente es menor de 1.000/ μ l. Algunos niños tienen un defecto quimiotáctico o en el número o función de los linfocitos B, T y *natural killer* (NK) que puede contribuir a una mayor propensión a las infecciones piógenas. El diagnóstico del SSD se basa en el fenotipo clínico; alrededor del 90% de los pacientes tiene mutaciones identificadas en el gen *SBDS* con mutaciones adicionales ahora recientemente descubiertas en *DNAJC21*, *EFL1* y *SRP54*. El SSD puede progresar a una hipoplasia medular o a un SMD/LMA; las anomalías citogenéticas, en particular el isocromosoma i(7q) y del(20q), preceden a menudo a la conversión al SMD, de manera que se aconseja vigilar la médula ósea. El tratamiento comprende la restitución de las enzimas pancreáticas más el FECG en los pacientes con neutropenia grave.

La **disqueratosis congénita**, un trastorno de la actividad de la telomerasa, se presenta más a menudo en forma de insuficiencia medular en lugar de neutropenia aislada. El fenotipo clásico también comprende la distrofia ungual, la leucoplaquia, las malformaciones dentales y la hiperpigmentación reticulada de la piel, aunque muchos pacientes, en particular los jóvenes, no exhiben estas manifestaciones clínicas.

Trastornos del tráfico vesicular

Este grupo infrecuente de **síndromes por inmunodeficiencia primaria** (tabla 157.6) deriva de defectos autosómicos recesivos en la biogénesis o tráfico de los lisosomas y organelas endosómicas relacionadas. Debido a ello, los síndromes comparten características fenotípicas, como los defectos en los melanosomas que contribuyen al albinismo parcial, la función plaquetaria

anómala y defectos inmunitarios que afectan no solo al número de los neutrófilos, sino también a la función de los neutrófilos, los linfocitos B, los linfocitos NK y los linfocitos T citotóxicos. Los síndromes comparten un riesgo elevado de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) debido a defectos en los linfocitos T y NK.

El **síndrome de Chédiak-Higashi**, conocido por los gránulos citoplasmáticos gigantes característicos en los neutrófilos, los monocitos y los linfocitos, es un trastorno de la función vesicular subcelular causado por mutaciones en el gen *LYST*, con gránulos gigantes resultantes en todas las células portadoras de gránulos. Los pacientes tienen una mayor proclividad a las infecciones, una diálisis hemorrágica leve, una neuropatía periférica progresiva y una predisposición a la LHH grave. El único tratamiento curativo es el TCMH, pero el trasplante no trata todos los aspectos del trastorno.

El **síndrome de Griscelli del tipo II** también tiene neutropenia, albinismo parcial y un riesgo elevado de LHH, pero los granulocitos de la sangre periférica no muestran gránulos gigantes. Los pacientes tienen a menudo hipogammaglobulinemia. El trastorno se debe a mutaciones en *RAB27a*, que codifica una pequeña guanosina trifosfata que regula las vías secretoras de los gránulos. El único tratamiento curativo es el TCMH.

Trastornos del metabolismo

Las infecciones recidivantes con neutropenia son una característica distintiva de la **glucogenosis del tipo Ib**. Como en la **glucogenosis de Von Gierke** clásica (G1a), el depósito de glucógeno en la G1b produce un aumento de tamaño masivo del hígado y un retraso de crecimiento acentuado. Las mutaciones en el transportador de la glucosa-6-fosfato 1, *G6PT1*, inhiben el transporte de la glucosa en la G1b, lo que altera la motilidad del neutrófilo y aumenta las apoptosis asociadas a la neutropenia y las infecciones bacterianas recidivantes. El **tratamiento** con FECG puede corregir la neutropenia pero no los defectos funcionales subyacentes en el neutrófilo.

Neutropenia en trastornos de la función inmunitaria

Los trastornos inmunitarios congénitos que tienen una neutropenia acentuada como manifestación clínica son la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX), la IDCV, las inmunodeficiencias combinadas graves, el síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, el síndrome de la hipergammaglobulinemia M, el síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocitosis), haploinsuficiencia GATA2 y varios síndromes por inmunodeficiencia más infrecuentes (tabla 157.6).

Trastornos sin clasificar

La **neutropenia benigna crónica** de la infancia constituye un grupo frecuente de trastornos caracterizados por una neutropenia leve a moderada que no lleva a un mayor riesgo de infecciones piógenas. A menudo se comunican remisiones espontáneas, aunque pudieran ser diagnósticos erróneos de NAI de la lactancia, en donde las remisiones se producen con frecuencia en la infancia. La neutropenia benigna crónica puede ser esporádica o hereditaria en una forma dominante o recesiva. Debido al riesgo relativamente bajo de infección grave, los pacientes no suelen precisar ningún tratamiento.

La **neutropenia crónica idiopática** se caracteriza por un inicio de la neutropenia pasados los 2 años de edad sin ninguna causa identificable. Los pacientes con un RAN menor de 500/ μ l persistente pueden tener infecciones piógenas recidivantes que afectan a la piel, las mucosas, los pulmones o los ganglios linfáticos. El estudio de la médula ósea revela patrones variables de formación mielocítica con una detención que generalmente ocurre entre las formas de mielocito y de cayado. El diagnóstico se solapa con el de la neutropenia crónica o la NAI.

Tratamiento

El tratamiento de la neutropenia transitoria adquirida y asociada con neoplasias malignas, quimioterapia mielosupresora o quimioterapia inmunosupresora difiere de la neutropenia congénita o crónica. En la primera situación, las infecciones vienen precedidas solo por fiebre y la septicemia es una causa importante de muerte. El reconocimiento y tratamiento precoz de la infección pueden salvar la vida del paciente (v. cap. 205). El tratamiento de la neutropenia grave está dictado por las manifestaciones clínicas. Los pacientes con neutropenia benigna y sin signos de infecciones bacterianas repetidas ni gingivitis clínica no requieren tratamiento específico. Las infecciones superficiales en niños con neutropenia leve o moderada pueden tratarse con los antibióticos orales adecuados. Pero en los pacientes que tienen infecciones invasoras o graves debe iniciarse pronto un tratamiento intravenoso con antibióticos de amplio espectro.

El FECG administrado por vía subcutánea puede ser un tratamiento eficaz de la neutropenia crónica grave, incluidas la NCG, la neutropenia cíclica y la neutropenia idiopática sintomática crónica. El tratamiento provoca un aumento espectacular de los recuentos de neutrófilos, lo que da lugar a una notable atenuación de la infección y la inflamación. Las dosis van de 2-5 µg/kg/día en las neutropenias cíclica, idiopática y autoinmunitaria a 5-100 µg/kg/día en la NCG. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con FECG, pero incluyen una tendencia a la aparición de esplenomegalia moderada, trombocitopenia y, en ocasiones, vasculitis; solo los pacientes con NCG tienen riesgo de sufrir SMD/LMA.

Los pacientes con NCG o SSD que presentan SMD o LMA solo responden al TCMH; la quimioterapia es ineficaz. El TCMH también es el tratamiento de elección de la anemia aplásica o de la LHH familiar.

LINFOPENIA

La definición de **linfopenia**, así como la de neutropenia, depende de la edad y puede deberse a causas adquiridas o hereditarias. El **recuento absoluto de linfocitos (RAL)** se determina multiplicando el recuento total de leucocitos por el porcentaje del total de linfocitos. En los niños menores de 12 meses, la linfopenia se define por un RAL de menos de 3.000 células/µl. En los niños mayores y en los adultos, un RAL menor de 1.000 células/µl se considera una linfopenia. Aisladamente, la linfopenia leve a moderada suele ser un trastorno benigno. La linfopenia por sí misma no produce síntomas y, a menudo, solo se detecta en la evaluación de otras enfermedades. No obstante, la linfopenia acentuada puede dar lugar a enfermedades muy graves, en particular infecciones víricas, micóticas y parasitarias recurrentes. Las subpoblaciones linfocíticas pueden medirse mediante citometría de flujo con múltiples parámetros, que utiliza un patrón de expresión de antígenos linfocíticos para cuantificar y clasificar a los linfocitos T, B y NK.

Linfopenia adquirida

La linfopenia aguda suele ser el resultado de una infección o es la forma iatrogénica de medicamentos y tratamientos linfotóxicos (tabla 157.7). Entre las causas microbianas están las infecciones por virus (p. ej., virus respiratorio sincitial, citomegalovirus, gripe, sarampión, hepatitis), por bacterias (p. ej., tuberculosis, fiebre tifoidea, histoplasmosis, brucellosis) y el paludismo. Los mecanismos que subyacen a la linfopenia asociada a las infecciones no se han aclarado completamente, pero probablemente abarcan la redistribución linfocítica y la apoptosis acelerada. Los corticoides son una causa frecuente de linfopenia inducida por fármacos, así como los fármacos inmunodepresores específicos de los linfocitos (p. ej., la globulina antilinfocítica, el alemtuzumab, el rituximab), los antineoplásicos y la radiación. En la mayoría de los casos, las causas infecciosas e iatrogénicas de la linfopenia aguda son reversibles, aunque la recuperación completa de los linfocitos tras la quimioterapia y los fármacos inmunodepresores específicos de los linfocitos puede tardar desde varios meses a años. La linfopenia prolongada (tabla 157.7) puede deberse a una infección recurrente; infecciones persistentes, sobre todo por el VIH; malnutrición; pérdida mecánica de linfocitos por una enteropatía perdedora de proteínas o fugas en el conducto torácico; enfermedades sistémicas como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la sarcoidosis, la insuficiencia renal, el linfoma y la anemia aplásica.

Tabla 157.7 Causas de linfopenia

ADQUIRIDAS	
Enfermedades infecciosas	SIDA, hepatitis, gripe, septicemia, tuberculosis, tifoidea
Iatrogénicas	Corticoides, quimioterapia citotóxica, dosis altas de PUVA, tratamiento inmunodepresor, radiación, drenaje del conducto torácico
Enfermedades sistémicas	Enfermedad de Hodgkin, lupus eritematoso, miastenia grave, enteropatía perdedora de proteínas, insuficiencia renal, sarcoidosis
Otras	Anemia aplásica, deficiencias dietéticas, lesión térmica
HEREDADAS	
Aplasia de células madre linfopoyéticas	Hipoplasia de cartílago y pelo, ataxia-telangiectasia, IDC, timoma, síndrome de Wiskott-Aldrich

IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; PUVA, psoraleno y radiación ultravioleta A.

Linfopenia hereditaria

Las inmunodeficiencias primarias y los síndromes por fracaso medular son las principales causas de linfopenia hereditaria en los niños (tabla 157.7). La inmunodeficiencia primaria puede deberse a un defecto cuantitativo acentuado, como en la ALX y la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), o un defecto cualitativo o progresivo como en el síndrome de Wiskott-Aldrich y la IDC. La ALX se caracteriza por la práctica ausencia de linfocitos B maduros debido a una mutación en *BTK* que da lugar a una tirosina cinasa disfuncional. Las IDCG son un grupo heterogéneo desde el punto de vista genético caracterizado por anomalías en la timopoyesis y la maduración del linfocito T. Se dispone de un cribado de los recién nacidos de las deficiencias graves de los linfocitos T por medio de un análisis de los círculos de escisión del receptor del linfocito T en una gota de sangre seca que permite la identificación y tratamiento rápidos de los lactantes con IDCG y otros trastornos del linfocito T. También pueden apreciarse defectos cuantitativos en los linfocitos en formas seleccionadas de fracaso medular hereditario, como la disgenesia reticular, la NCG secundaria a una mutación de *GFI1* y la disqueratosis congénita.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 158

Leucocitosis

Thomas F. Michniacki y Kelly J. Walkovich

La **leucocitosis** es una elevación en el recuento total de leucocitos o glóbulos blancos (GB) que es de 2 DE por encima de la media de edad (v. cap. 748). Es causada con mayor frecuencia por un número elevado de neutrófilos (es decir, neutrofilia), aunque se pueden observar aumentos marcados en monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos. Antes de una evaluación exhaustiva, es importante evaluar las elevaciones espúrias en el recuento de GB causadas por la aglutinación plaquetaria (secundaria a la anticoagulación insuficiente de la muestra o a la presencia de aglutininas dependientes del EDTA), los números elevados de glóbulos rojos (GR) nucleados circulantes y la presencia de crioglobulinas mediante la revisión del frotis periférico.

Las neoplasias malignas, es decir, la leucemia y el linfoma, son una de las preocupaciones principales de los pacientes con leucocitosis. Para la discusión de la elevación de los glóbulos blancos causada por leucocitos inmaduros en leucemias agudas y crónicas, véase el capítulo 522. Los recuentos de GB no malignos que exceden los 50.000/µl se han denominado históricamente como una **reacción leucémica**. A diferencia de la leucemia, las reacciones leucémicas muestran proporciones relativamente pequeñas de células mieloídes inmaduras, que consisten principalmente en formas de bandas, metamielocitos ocasionales y mielocitos, promielocitos y blastos progresivamente más raros. Las reacciones leucémicas son con mayor frecuencia neutrófilas y se asocian frecuentemente con infecciones bacterianas graves, incluyendo shigelosis, salmonelosis y meningococcemia; factores estresantes fisiológicos y ciertos medicamentos.

La presencia de una **desviación izquierda**, definida como tener más de un 5% de neutrófilos inmaduros en la sangre periférica, se correlaciona con el estrés de la médula. Los grados elevados de desplazamiento hacia la izquierda con más precursores de neutrófilos inmaduros son indicativos de infecciones bacterianas graves y pueden ser un signo grave de agotamiento de la reserva de neutrófilos de la médula ósea. La desviación izquierda marcada puede ocasionalmente encontrarse con traumatismos, quemaduras, cirugía, hemólisis aguda o hemorragia.

NEUTROFILIA

La neutrofilia es un aumento del número total de neutrófilos sanguíneos 2 DE por encima de la media para la edad (v. cap. 748). Los recuentos elevados de neutrófilos representan alteraciones del equilibrio normal existente entre la producción, la migración de los compartimentos medulares a la circulación y la destrucción de los neutrófilos. La neutrofilia puede ser aislada o combinarse con una mayor movilización desde el compartimento de almacenamiento de la médula ósea hacia el **grupo circulante** o desde el **grupo marginal** de la sangre periférica, con una salida alterada de los neutrófilos a los tejidos

o por una expansión del grupo circulante de neutrófilos secundaria a un aumento de la granulopoyesis. Los mielocitos no se liberan a la sangre, sino en circunstancias extremas.

Neutrofilia adquirida aguda

La neutrofilia es generalmente un hallazgo adquirido y secundario asociado a una inflamación, infección, lesión o un factor estresante físico o emocional agudo ([tabla 158.1](#)). Las infecciones bacterianas, los traumatismos (especialmente con hemorragias) y la cirugía se encuentran entre las causas más comunes en la práctica clínica. La neutrofilia también puede estar asociada con la insolación, las quemaduras, la cetoacidosis diabética, el embarazo o el consumo de cigarrillos.

Los fármacos que se asocian habitualmente con la neutrofilia son epinefrina, corticoides y factores de crecimiento recombinantes, como el factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos recombinante humano (GM-CSF). La epinefrina provoca la liberación a la circulación de un grupo secuestrado de neutrófilos que en general se marginan a lo largo del endotelio vascular. Los corticoides aceleran la liberación de los neutrófilos y cayados a partir de un gran grupo de almacenamiento dentro de la médula ósea y reducen la migración de los neutrófilos desde la circulación a los tejidos. El G-CSF y el GM-CSF causan neutrofilia aguda y crónica al movilizar las células de las reservas de médula y estimular la producción de neutrófilos.

La neutrofilia aguda en respuesta a la inflamación y las infecciones se produce debido a la liberación de neutrófilos de la piscina de almacenamiento de médula. Los reservorios de neutrófilos de la médula posmitótica son aproximadamente diez veces el tamaño del reservorio de neutrófilos de la sangre, y aproximadamente la mitad de estas células son bandas y neutrófilos segmentados. La exposición de la sangre a sustancias extrañas como la membrana de hemodiálisis activa el sistema del complemento y causa una neutropenia transitoria, seguida de una neutrofilia secundaria a la liberación de neutrófilos de la médula ósea. Los neutrófilos reactivos suelen tener una granulación tóxica y cuerpos de Döhle presentes.

Neutrofilia adquirida crónica

La neutrofilia adquirida crónica suele asociarse a una estimulación continua de la producción de neutrófilos debido a reacciones inflamatorias

persistentes o infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis), vasculitis, estados posteriores a la esplenectomía, enfermedad de Hodgkin, leucemia mieloide crónica, hemorragias crónicas y administración prolongada de corticoides ([v. tabla 158.1](#)). La neutrofilia crónica puede aparecer después de una expansión de la producción celular secundaria a la estimulación de las divisiones celulares dentro del grupo de precursores mitóticos, que consta de promielocitos y mielocitos. Posteriormente, aumenta el tamaño del grupo posmitótico. Estos cambios acrecentan el grupo de reserva medular, que puede liberar neutrófilos a la circulación con rapidez. La producción de neutrófilos aumenta mucho gracias a los factores de crecimiento hematopoyéticos exógenos, como G-CSF, con una respuesta máxima que tiene lugar, al menos, 1 semana después de su administración.

Neutrofilia de por vida

Las asplenias congénita o adquirida se asocian a una neutrofilia de por vida. Algunos pacientes con trisomía 21 también tienen neutrofilia. Los trastornos genéticos infrecuentes que presentan neutrofilia son los trastornos en la función como la deficiencia de la adhesión del leucocito y la deficiencia de Rac2 ([v. cap. 156](#)) y trastornos sistémicos como la urticaria familiar por frío, los síndromes con fiebre periódica y las enfermedades mieloproliferativas familiares ([v. tabla 158.1](#)). Se ha informado de pacientes poco frecuentes con una neutrofilia hereditaria autosómica dominante.

La evaluación de una neutrofilia persistente requiere una anamnesis cuidadosa, una exploración física y pruebas complementarias para buscar trastornos infecciosos, inflamatorios y neoplásicos. La puntuación de fosfatasa alcalina de los neutrófilos circulantes puede ser útil para diferenciar la leucemia mielógena crónica, donde el valor es siempre cercano a cero, de la neutrofilia reactiva secundaria, en la cual se encuentran cifras normales o elevadas.

FORMAS ADICIONALES DE LEUCOCITOSIS

Monocitosis

El recuento absoluto de monocitos sanguíneos varía con la edad, y esto debe considerarse al evaluar una monocitosis. Dada la función de los monocitos en la presentación del antígeno y la secreción de citocinas y como efectores en la ingestión de microorganismos invasores, no es sorprendente que muchos trastornos clínicos provoquen monocitosis ([tabla 158.2](#)). Este trastorno suele ser más frecuente en pacientes que se recuperan de una quimioterapia mielosupresora y anuncia la normalización de recuento de neutrófilos. La monocitosis es, en ocasiones, un signo de infección aguda bacteriana, vírica, protozoaria o por rickettsias y también puede aparecer en algunas formas de neutropenia crónica y tras una esplenectomía. Los trastornos inflamatorios crónicos pueden estimular una monocitosis mantenida, como la preleucemia, la leucemia mielógena crónica y los linfomas.

Eosinofilia

La **eosinofilia** se define como un recuento absoluto de eosinófilos de más de 1.500 células/ μ l. La mayoría de las afecciones eosinófilas son reactivas, e incluyen infecciones (especialmente enfermedades parasitarias), tras-

Tabla 158.1

Causas de neutrofilia

TIPO	CAUSA	EJEMPLO
Adquirida aguda	Infecciones bacterianas	
	Cirugía Estrés agudo	Quemaduras, cetoacidosis diabética, golpe de calor, rebote tras neutropenia, ejercicio
	Fármacos	Corticoides, epinefrina, factores de crecimiento hematopoyéticos, litio
Adquirida crónica	Inflamación crónica	Enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, vasculitis, tabaco
	Infección persistente Estrés persistente	Tuberculosis Pérdida crónica de sangre, hipoxia, anemia falciforme y otras anemias hemolíticas crónicas
	Fármacos	Corticoides, litio; pocas veces ranitidina, quinidina
	Otras	Tras esplenectomía, tumores, enfermedad de Hodgkin, embarazo, síndrome de Sweet
De por vida	Asplenia congénita Trastornos hereditarios	Urticaria familiar por frío, neutrofilia hereditaria, deficiencias de la adhesión del leucocito, síndromes con fiebre periódica

Tabla 158.2

Causas de monocitosis

CAUSA	EJEMPLO
Infecciones	
Infecciones bacterianas	Brucelosis, endocarditis bacteriana subaguda, sífilis, tuberculosis tifoidea
Infecciones no bacterianas	Infecciones micóticas, kala-azar, paludismo, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, tifus
Trastornos hematológicos	Neutropenias congénitas y adquiridas, anemias hemolíticas
Enfermedades malignas	Leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia mielomonocítica juvenil, enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, preleucemia
Enfermedades inflamatorias crónicas	Enfermedad inflamatoria intestinal, poliarteritis nudosa, artritis reumatoide, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico
Miscelánea	Cirrosis, reacciones a fármacos, tras esplenectomía, recuperación de supresión medular

tornos del tejido conectivo, enfermedades alérgicas e hiperinflamatorias, trastornos pulmonares y afecciones dermatológicas. El síndrome hiper eosinofílico y la mastocitosis sistémica son otras causas importantes de un elevado recuento de eosinófilos. Sin embargo, la eosinofilia persistente también puede ser un signo de malignidad y aparecer en la leucemia, el linfoma o el carcinoma.

Basofilia

La **basofilia** se define como un recuento absoluto de basófilos de más de 120 células/ μ l. La basofilia es un signo inespecífico de una amplia variedad de trastornos y suele tener una importancia diagnóstica limitada. La basofilia se presenta con mayor frecuencia en reacciones de hipersensibilidad y suele acompañar a la leucocitosis de la leucemia mieloide crónica.

Linfocitosis

La causa más frecuente de linfocitosis es una enfermedad vírica aguda, que forma parte de la respuesta normal de linfocitos T a la infección. En la mononucleosis infecciosa, los linfocitos B están infectados por el virus de Epstein-Barr y los linfocitos T reaccionan a los antígenos víricos presentes en los linfocitos B; esto provoca **linfocitos atípicos**, con su característica morfología vacuolada y grande. Otras infecciones víricas que se asocian habitualmente a la linfocitosis son la producida por los citomegalovirus y la hepatitis vírica. Las infecciones bacterianas crónicas, como la tuberculosis y la brucellosis, pueden provocar una linfocitosis mantenida. La tos ferina se acompaña de linfocitosis acentuada en aproximadamente el 25% de los lactantes infectados antes de los 6 meses de edad. La tirotoxicosis y la enfermedad de Addison son trastornos endocrinos que se asocian a linfocitosis. Una linfocitosis persistente o pronunciada sugiere leucemia linfocítica aguda.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Sección 4

El sistema del complemento

Capítulo 159

Componentes y vías del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

El complemento es un sistema exquisitamente equilibrado y de gran influencia que es fundamental para la expresión clínica de la defensa del huésped y la inflamación. El sistema del complemento también tiene la capacidad de realizar funciones que van más allá de la defensa del huésped, como promover la eliminación fagocítica de las células moribundas, los desechos moleculares y las sinapsis débiles o superfluas durante la formación del cerebro. Los componentes y receptores del complemento funcionan dentro de las células individuales y pueden estabilizar la homeostasis intracelular. Sin embargo, la activación del complemento también puede causar daño y se ha implicado en muchas enfermedades.

El sistema de complemento, un componente esencial de la inmunidad innata y adaptativa, puede conceptualizarse ampliamente como las 1) **vías clásica**, de la **lectina** y **alternativa**, que interactúan y dependen entre sí para su actividad completa; el 2) **complejo de ataque de la membrana** (C5b6789), que forma la actividad de cualquiera de las vías; 3) **receptores** de membrana celular que se unen a los componentes de complemento o a sus fragmentos para mediar la actividad del complemento, y 4) una gran serie de **proteínas reguladoras** séricas y de membrana (tabla 159.1 y fig. 159.1). Los componentes circulantes y

Tabla 159.1

Constituyentes del sistema del complemento

COMPONENTES DE SUERO QUE SON EL NÚCLEO DEL SISTEMA DE COMPLEMENTOS

Vía clásica: C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3

Vía alternativa: factor B, factor D

Vía de la lectina: Lectina de unión a manosa (MBL), ficolinas 1/2/3, serina proteasas asociadas a MBL (MASP) 1/2/3

Complejo de ataque de membrana: C5, C6, C7, C8, C9

Proteína reguladora, estimuladora: properdina

Proteínas reguladoras, inhibidoras: inhibidor de C1 (C1 INH), proteína de unión C4 (C4-bp), factor H, factor I, vitronectrina, clusterina, carboxipeptidasa N (inactivador de anafilatoxinas)

PROTEÍNAS REGULADORAS DE LA MEMBRANA

CR1 (CD35), proteína cofactor de membrana (MCP; CD46), factor acelerador de la descomposición (DAF, CD55), CD59 (inhibidor de la lisis reactiva de la membrana)

RECEPTORES DE MEMBRANA

CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18), receptor C3a, receptor C5a, receptores C1q, receptor del complemento de la superfamilia de inmunoglobulinas (CR1g)



Fig. 159.1 Activación de la cascada del complemento. A la vía clásica la activan principalmente los anticuerpos, mientras que a las vías de la lectina ligadora de manosa y alternativa las activan directamente los microorganismos patógenos. En cada caso, el brazo de la activación conduce a la escisión del C3. (De Leung DYM, editor: Pediatric allergy: principles and practice, ed 2, Philadelphia, 2010, Saunders, p 121.)

reguladores componen juntos aproximadamente el 15% de la fracción de globulinas y el 4% de todas las proteínas del suero. Las concentraciones normales de los componentes del complemento sérico varían con la edad (v. cap. 748); los recién nacidos tienen deficiencias leves o moderadas de todos los componentes.

Después de C1423, la nomenclatura de complemento es lógica y sigue solo unas pocas reglas. Los fragmentos de los componentes que surgen de la escisión de otros componentes que actúan como enzimas se designan con letras minúsculas (a, b, c, d, e); con la excepción de los fragmentos de C2, el fragmento más pequeño que se libera en los líquidos vecinos se designa con la letra minúscula a, y la parte principal de la molécula, unida a otros componentes o a alguna parte del inmunocomplejo, se designa con la letra b, como C3a y C3b. A los componentes de la vía alternativa, B y D, se les asignan letras mayúsculas, como a las proteínas de control I y H, que

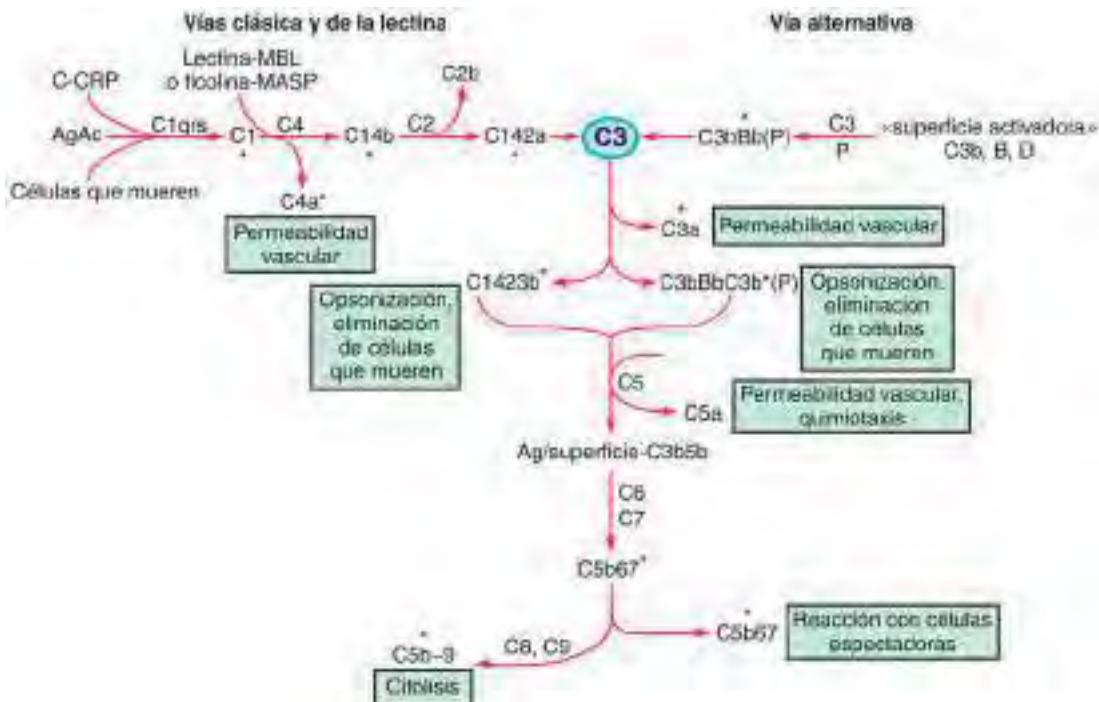


Fig. 159.2 Secuencia de activación de los componentes de las vías clásica y de la lectina del complemento e interacción con la vía alternativa. MBL, lectina de unión a manosa; MASP, serina proteasa asociada a MBL. La activación del C3 es el objetivo esencial. Las actividades funcionales generadas durante la activación están dentro de recuadros. Los múltiples lugares en los que las proteínas reguladoras (*no mostradas*) actúan están indicados con asteriscos, lo que subraya el delicado equilibrio entre la acción y el control en este sistema que es esencial para la defensa del anfitrión aunque capaz de dañar profundamente sus tejidos. Ac, anticuerpo (solo clase IgG o IgM); Ag, antígeno (bacteria, virus, tumor o célula tisular); B, D, I, P, factores B, D, I y properdina; C-CRP, proteína reactiva con glucido-glucido; MBL, lectina de unión a manosa; MASP, serina proteasa asociada a MBL.

inhiben a las dos vías. C3, y principalmente su fragmento principal C3b, es un componente de las vías clásica y alternativa.

El complemento es un sistema de proteínas que interactúan entre sí. Las funciones biológicas del sistema dependen de las interacciones de los componentes individuales, lo que se produce en forma de cascada. La activación de cada componente, excepto el primero, depende de la activación del componente o componentes previos en la secuencia. Las interacciones se producen a lo largo de tres vías (fig. 159.2): la **vía clásica**, en el orden del antígeno-anticuerpo-C142356789; la **vía de la lectina** (ligadora de glucídicos), en el orden glucido-microbiano-lectina (lectina de unión a manosa [MBL] o ficolina)-serina proteasa asociada a MBL-C42356789; y la **vía alternativa**, en el orden activador-C3bBD-C356789. El anticuerpo acelera la activación de la vía alternativa, pero la activación puede tener lugar sobre superficies adecuadas sin anticuerpos. Las vías clásica y alternativa interactúan entre sí a través de su capacidad para activar C3.

La activación de los primeros componentes de complemento (C1423) genera una serie de enzimas activas, C1, C42 y C423, en la superficie de los inmunocomplejos o de la célula subyacente. Estas enzimas escinden y activan el siguiente componente en la secuencia. Por el contrario, la interacción entre C5b, C6, C7, C8 y C9 no es enzimática, y depende de cambios de la configuración molecular.

VÍAS CLÁSICA Y DE LA LECTINA

La secuencia de la vía clásica comienza con la fijación de C1, por medio de C1q, al Fc, la parte que no se une al antígeno de la molécula de anticuerpo tras la interacción antígeno-anticuerpo. El tricomplejo C1 cambia su configuración y el subcomponente C1s se convierte en una enzima activa, la esterasa C1. Ciertas bacterias, virus ARN y el componente lipídico A de la endotoxina bacteriana pueden activar el C1q directamente y desencadenar la cascada completa.

Como parte de la **respuesta inmunitaria innata**, los anticuerpos «naturales» reactivos y la proteína C reactiva, que reacciona con el glucido C de los microorganismos y las células muertas, pueden sustituir al anticuerpo

específico en la fijación de C1q e iniciar la reacción de toda la secuencia. Otras sustancias endógenas, como los cristales de ácido úrico, los depósitos amiloides, el ADN y componentes de células dañadas, como las ampolas apoptóticas y las membranas mitocondriales, pueden activar el C1q directamente. En este caso, sin embargo, el complejo ligando-C1q interactúa fuertemente con los inhibidores de la proteína de unión C4 y el factor H, permitiendo cierta opsonización y fagocitosis mediada por C3, pero limitando la respuesta inflamatoria completa típicamente desencadenada por los microbios. El C1q sintetizado en el cerebro y la retina se fija en sinapsis superfljas, que luego pueden ser eliminadas a través de los receptores C1q en la microglía, despejando el camino para que nuevas sinapsis pueblen el sistema nervioso en desarrollo.

Hay cuatro moléculas de reconocimiento en la vía de la lectina: la **lectina de unión a manosa (MBL)** y las **ficolinas 1, 2 y 3**. La MBL es el prototipo de la familia de colectinas, unas proteínas que se unen a los carbohidratos (**lectinas**), que según se cree forman parte importante de la inmunidad inespecífica innata; su estructura es homóloga a la de C1q. Estas lectinas, asociadas a **serina proteasas a su vez asociadas a MBL 1, 2 y 3 (MASP 1, 2 y 3)**, pueden unirse a la manosa, el ácido lipoteicoico y otros glucídicos de la superficie de bacterias, hongos, parásitos y virus. Las MASP funcionan entonces como C1s para escindir C4 y C2 y activar la cascada del complemento. El péptido C4a tiene una débil actividad de «anafilotoxina» y reacciona con los mastocitos para liberar los mediadores químicos de la hipersensibilidad inmediata, incluida la histamina. C3a y C5a, liberadas después en la secuencia, son anafilotoxinas más potentes y C5a es también un importante factor quimiotáctico. La fijación de C4b al complejo permite que se adhieran los neutrófilos, macrófagos, linfocitos B, las células dendríticas y los hematíes. La MASP-2 puede activar la coagulación al generar trombina a partir de la protrombina, lo que podría impedir la diseminación microbiana.

La escisión de C3 y la generación de C3b es el siguiente paso de la secuencia. La concentración sérica de C3 es la más alta de cualquier proteína del complemento y su activación constituye el paso más importante en cuanto a su actividad biológica. La escisión de C3 puede conseguirse

mediante la **convertasa de C3** de la vía clásica, el C142 o el C3bBb de la vía alternativa. Una vez fijado C3b a un complejo o una célula muerta o que se está muriendo de la célula del anfitrión, puede unirse a células con receptores para el C3b (receptor 1 del complemento [CR1]), incluidos los linfocitos B, los hematíes y las células fagocíticas (neutrófilos, monocitos y macrófagos). La **fagocitosis** eficiente de la mayoría de los microorganismos, especialmente la producida por los neutrófilos, requiere la unión de C3 al microorganismo. Las infecciones piogénicas graves que normalmente se producen en pacientes con deficiencia de C3 ilustran este punto. La actividad biológica de C3b está controlada mediante su escisión por parte del **factor I** a iC3b, que favorece la fagocitosis al unirse al **receptor de iC3b** (CR3) presente en los fagocitos. La degradación adicional de iC3b por el factor I y proteasas da lugar a C3dg y después a C3d; C3d se une a CR2 en los linfocitos B y sirve así como coestimulador de la activación del linfocito B inducida por el antígeno.

VÍA ALTERNATIVA

La vía alternativa puede activarse mediante el C3b generado a través de la vía clásica o proteasas de los neutrófilos o del sistema de la coagulación. También puede activarse por una forma de C3 creada por una reacción espontánea y de baja intensidad de C3 sin escindir con una molécula de agua, una «reacción continua y ligera» que se produce constantemente en el plasma. Una vez formado, C3b o el C3 hidrolizado pueden unirse casi a cualquier célula o al **factor B**. Este factor, unido a C3b en el plasma o a una superficie, puede ser escindido a Bb por la proteasa circulante **factor D**. El complejo C3bBb se convierte en una convertasa eficiente de C3, que genera más C3b a través de un asa de amplificación. La **properdina** puede unirse a C3bBb, lo que aumenta la estabilidad de la enzima y la protege de la inactivación por los **factores I y H**, que modulan el asa y la vía.

Ciertas «superficies activadoras» favorecen la activación de la vía alternativa si C3b se fija a ellas, como el ácido teicoico y la endotoxina bacteriana, las células infectadas por virus, los complejos antígeno-inmunoglobulina A y las derivaciones cardiopulmonares y las membranas de diáisis renal. Estas superficies actúan protegiendo a la enzima C3bBb del control ejercido por los factores I y H. La membrana de los hematíes de conejo es una de estas superficies que sirve de base para un análisis de la actividad de la vía alternativa del suero. El ácido siálico en la superficie de los microorganismos o las células evita la formación de una convertasa de C3 de la vía alternativa eficaz favoreciendo la actividad de los factores I y H. En cualquier caso, se puede producir una activación significativa de C3 a través de la vía alternativa, y las actividades biológicas resultantes son cualitativamente las mismas que las conseguidas mediante la activación a través de C142 (v. fig. 159.2).

COMPLEJO DE ATAQUE DE LA MEMBRANA

La secuencia que lleva a la citólisis comienza con la unión de C5b a la enzima activadora de C5 de la vía clásica, C4b2a3b, o de la vía alternativa, C3bBb3b. El C6 se une al C5b sin que haya escisión y estabiliza el fragmento C5b activado. El complejo C5b6 se disocia entonces de C423 y reacciona con C7. Los complejos C5b67 deben unirse pronto a la membrana progenitora o una célula vecina para no perder su actividad. Después se une C8 y el complejo C5b678 favorece la adición de múltiples moléculas de C9. El polímero C9, de al menos tres a seis moléculas, forma un conducto transmembrana y se produce la lisis.

MECANISMOS DE CONTROL

Si un mecanismo de control que actúe en múltiples puntos no existiría un sistema de complemento eficaz, y un consumo libre de componentes generaría una lesión grave y potencialmente mortal del huésped. En el primer paso, el **inhibidor de C1** (C1 INH) inhibe la actividad enzimática de C1r y C1s y, de este modo, la escisión de C4 y de C2. El C1 INH también inhibe MAPS-2, los factores XIa y XIIa del sistema de la coagulación y la calicreína del sistema de contacto. El C2 activado tiene una semivida corta, y esta inestabilidad relativa limita la vida eficaz de C42 y de C423. La enzima de la vía alternativa que activa C3, C3bBb, también tiene una semivida corta, que puede prolongarse mediante la unión de la properdina (P) al complejo enzimático. La P también puede unirse directamente a los microbios y promover el ensamblaje de la convertasa del C3 de la vía alternativa.

El suero contiene la enzima carboxipeptidasa N, que escinde la arginina N terminal de C4a, C3a y C5a, lo que limita su actividad biológica. El factor I inactiva C4b y C3b; el factor H acelera la inactivación de C3b por I, y un factor análogo, la proteína de unión a C4 (C4-bp), acelera la escisión de C4b por el factor I. Tres constituyentes proteicos de las membranas celulares, CR1, la proteína cofactor de membrana (MCP) y el factor acelerador de la degradación (DAF), favorecen la rotura de las convertasas C3 y C5 ensambladas en esas membranas. Otra proteína asociada a la membrana celular, CD59, puede unirse a C8 o a C8 y C9 e interferir así con la inserción del complejo de ataque de la membrana (C5b6789). Las proteínas séricas **vitronectina** y **clusterina** pueden inhibir la unión de C5b67 a las membranas celulares, la unión de C8 a C9 en un complejo de ataque de membrana completo o interferir de otra manera con la formación de este complejo. La vitronectina también promueve la captación por el macrófago de neutrófilos que se están muriendo. Los genes de las proteínas reguladoras factor H, C4-bp, MCP, DAF, CR1 y CR2 se agrupan en el cromosoma 1.

PARTICIPACIÓN EN LA DEFENSA DEL HUÉSPED

La neutralización de virus por anticuerpos puede verse favorecida por C1 y C4, y todavía más por la fijación adicional de C3b a través de las vías clásica o alternativa. Por tanto, el complemento puede ser particularmente importante en las primeras fases de la infección vírica cuando los anticuerpos son limitados. Los anticuerpos y la secuencia completa del complemento también pueden eliminar la capacidad infecciosa de, al menos, algunos virus produciendo «agujeros» del complemento típicos, como se ve mediante microscopía electrónica. La fijación de C1q puede opsonizar (favorecer la fagocitosis) a través de su unión al receptor de fagocitos del C1q.

C4a, C3a y C5a pueden unirse a los mastocitos y así desencadenar la liberación de histamina y otros mediadores, lo que provoca la vasodilatación, la tumefacción y el enrojecimiento de la inflamación. C5a puede aumentar la fagocitosis por el macrófago de partículas opsonizadas con C3b e inducir a que los macrófagos liberen las citocinas factor de necrosis tumoral e interleucina 1. C5a es un factor quimiotáctico importante para los neutrófilos, monocitos y eosinófilos, que pueden fagocitar de forma eficaz los microorganismos opsonizados con C3b o C3b escindido (iC3b). La inactivación adicional de C3b, unido a la célula mediante escisión de C3d y C3dg, elimina su actividad opsonizadora, pero todavía puede unirse a los linfocitos B. La fijación de C3b a una célula diana puede aumentar su lisis por los linfocitos *natural killer* o los macrófagos.

Los inmunocomplejos insolubles pueden solubilizarse si se unen a C3b, aparentemente porque C3b rompe el enrejado ordenado antígeno-anticuerpo. La unión de C3b a un complejo también permite que este se adhiera a receptores de C3 (CR1) situados en los hematíes, que después transportan los complejos a los macrófagos hepáticos y esplénicos para su eliminación. Este fenómeno explica al menos en parte la enfermedad por inmunocomplejos que se encuentra en los pacientes que carecen de C1, C4, C2 o C3.

El sistema del complemento sirve para unir los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. C4b o C3b unido a inmunocomplejos favorece su unión a los macrófagos, células dendríticas y linfocitos B presentadores de antígeno. La unión del antígeno a C3d permite su unión a CR2 en los linfocitos B, lo que reduce mucho la cantidad de antígenos necesarios para desencadenar una respuesta de anticuerpos.

La neutralización de la endotoxina en el laboratorio y la protección de sus efectos mortales en animales experimentales requieren C1 INH y los componentes de acción tardío del complemento, al menos desde C6. Finalmente, la activación de toda la secuencia de complemento puede provocar la lisis de células infectadas por virus, células tumorales y de la mayoría de los tipos de microorganismos. No parece que la actividad bactericida del complemento sea importante para la defensa del huésped, excepto en las infecciones por *Neisseria* en pacientes que carecen de los últimos componentes del complemento (v. cap. 160).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 160

Trastornos del sistema del complemento

160.1 Evaluación del sistema del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

Estudiar la actividad hemolítica total de complemento (CH_{50}) constituye una prueba de detección selectiva de la mayoría de las enfermedades frecuentes del sistema del complemento. Un resultado normal en este análisis depende de la capacidad de los 11 componentes de la vía clásica y del complejo de ataque de membrana de interactuar y lisar hematíes de cordero cubiertos de anticuerpos. El objetivo es encontrar la dilución del suero que lise el 50% de las células. En los **déficits congénitos** de C1 a C8, el valor CH_{50} es 0 o cercano a 0; en el déficit de C9 el valor es aproximadamente la mitad de lo normal. El valor en los déficits adquiridos varía según el tipo y gravedad del trastorno subyacente. Este análisis no detecta déficit de la lectina de unión a manosa (MBL), de los factores D o B de la vía alternativa ni de la properdina (fig. 160.1). Los déficits del factor I o H permiten la persistencia de la convertasa de la vía clásica y alternativa y, por tanto, el consumo de C3, con una reducción del valor de CH_{50} . Cuando se deja en reposo sangre coagulada o suero o se calienta, la actividad de CH_{50} comienza a declinar, dando lugar a valores falsamente negativos, pero no de cero. Es importante separar el suero y congelarlo a -70°C no más de 1 hora después de extraer la sangre.

En el **angioedema hereditario**, la depresión de C4 y C2 durante un ataque reduce significativamente el CH_{50} . Lo habitual es que el C4 esté bajo y el C3 normal o levemente reducido. Las concentraciones del inhibidor proteínico de C1 serán normales en el 15% de los casos; pero el C1 actúa como una esterasa y el diagnóstico específico puede establecerse demostrando una menor capacidad del suero del paciente de hidrolizar ésteres sintéticos.

Una reducción en la concentración sérica de C4 y C3 indica la activación de la *vía clásica* por inmunocomplejos. Una reducción del C3 y un C4 normal indican una activación de la *vía alternativa*. Esta diferencia es particularmente útil para distinguir la nefritis secundaria al depósito de inmunocomplejos de la causada por NeF (factor nefrítico). En este último trastorno y en el déficit del factor I o H se consume el factor B y la concentración sérica de C3 es baja. La actividad de la vía alternativa puede medirse con un análisis hemolítico relativamente simple y reproducible que depende de la capacidad de los hematíes de conejo de servir como superficie activadora (permisiva) y objetivo para la actividad de la vía alternativa. Este análisis, AP_{50} , detecta déficit de properdina, factor D y factor B. Pueden utilizarse métodos inmunoquímicos para cuantificar componentes individuales y productos escindidos de las tres vías, guiados por los resultados de los análisis de cribado hemolíticos.

Debe considerarse la posibilidad de un defecto en la función del complemento en un paciente con angioedema recidivante, enfermedades autoinmunitarias (especialmente el LES), nefritis crónica, síndrome hemolítico urémico o lipodistrofia parcial, o con infecciones piogénicas recidivantes, infecciones gonocócicas o meningocócicas diseminadas, o un segundo episodio de bacteriemia a cualquier edad. A un adolescente o joven previamente sano con una meningitis meningocócica causada por un serotipo infrecuente (no A, B ni C) debe realizársele un estudio de cribado de un componente tardío o de una deficiencia de la vía alternativa con los análisis CH_{50} y AP_{50} .

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

160.2 Déficits génicos de los componentes del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

Las deficiencias congénitas de los 11 componentes de las vías de ataque de membrana clásica, del factor D y B y de la properdina de la vía alternativa se describen en la tabla 160.1. Todos los componentes de las vías clásica y alternativa, excepto la properdina y el factor B, se heredan mediante rasgos autosómicos recesivos codominantes. Cada progenitor transmite un gen que codifica la síntesis de la mitad de la concentración sérica del complemento. El déficit se debe a la herencia de un gen nulo de los dos progenitores; los progenitores hemicigóticos suelen tener valores de CH_{50} en el límite bajo de la normalidad y ninguna consecuencia derivada de la deficiencia parcial. El déficit de properdina se transmite como un rasgo ligado al X. El factor B es un rasgo autosómico recesivo no codominante.

La mayoría de los pacientes con un **déficit de C1q** primario sufre lupus eritematoso sistémico (LES); algunos un síndrome similar al LES sin los datos serológicos típicos de este, erupción cutánea crónica con una vasculitis subyacente o glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP). Algunos niños con déficit de C1q tienen infecciones graves, como septicemias y meningitis. Los sujetos con déficit de **C1rs, C1s, C1r y C1s combinados, C4, C2 o C3** también tienen una incidencia elevada de síndromes autoinmunitarios (v. tabla 160.1), especialmente LES o síndrome de tipo LES en el que no hay una elevación de anticuerpos antinucleares.

El C4 es codificado por los dos genes *C4A* y *C4B*. El **déficit de C4** representa la falta de los dos productos génicos. El déficit completo solo de *C4A*, presente en alrededor del 1% de la población, también predispone al LES, aunque las concentraciones de C4 están solo parcialmente reducidas. Los pacientes con un déficit solo de *C4B* pueden estar predisponentes a las infecciones. Unos pocos pacientes con **déficit de C5, C6, C7 o C8** han tenido LES, pero en este grupo es mucho más frecuente que el problema sean las infecciones meningocócicas recidivantes.

Hay dos posibles razones para la concurrencia de los déficits de los componentes del complemento, especialmente de los déficits de C1, C4, C2 o C3, y de las enfermedades autoinmunitarias y por inmunocomplejos. Primera, el depósito de C3 en los complejos autoinmunitarios facilita su eliminación de la circulación mediante la unión al receptor 1 para el complemento (CR1) situado en los hematíes y el transporte al bazo y al hígado. Segunda, los primeros componentes, en especial C1q y C3, aceleran la eliminación de células necróticas y apoptóticas, que son fuente de autoantígenos.

Los sujetos con **déficit de C2** tienen riesgo de sufrir enfermedades septicémicas graves repetidas, normalmente causadas por neumococos.

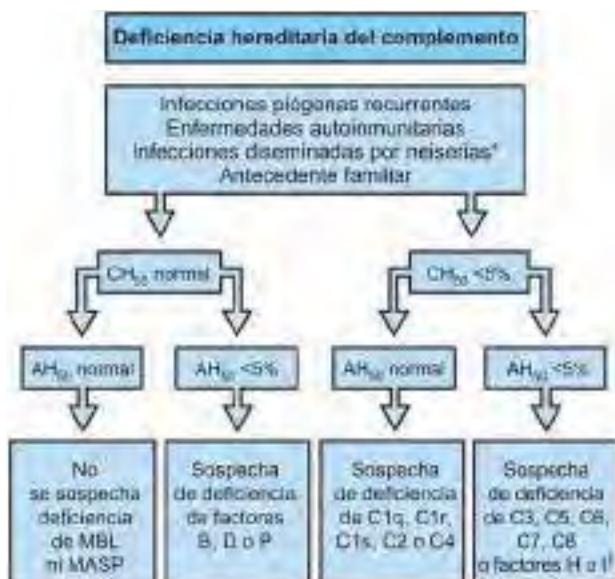


Fig. 160.1 Gráfico de flujo de la evaluación de las deficiencias hereditarias del complemento usando análisis de cribado hemolíticos de las vías clásica (CH_{50}) y alternativa (AH_{50}). En ambos análisis es necesaria la activación completa de la vía, incluido el complejo de ataque de la membrana para la lisis. MASP, serina proteasa asociada a MBL; MBL, manosa de unión a leptina.*Gonocócica y meningocócica. [†]Hasta el 30% de las deficiencia de C9 pueden tener una CH_{50} normal con una AH_{50} baja. (Adaptada de Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, editores: Clinical immunology: principles and practice, ed 4, Philadelphia, 2012, Saunders, p. 262.)

Tabla 160.1

Defectos del complemento

ENFERMEDAD	DEFECTO GENÉTICO/ SUPUESTA PATOGÉNESIS	HERENCIA	DEFECTO FUNCIONAL	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS
Déficit C1q	Mutación en C1QA, C1QB y C1QC: componentes de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH ₅₀ ; activación defectuosa de la vía clásica, bajo aclaramiento de células apoptóticas	LES, infección por organismos encapsulados
Déficit C1r	Mutación en C1R: componente de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH ₅₀ ; activación defectuosa de la vía clásica	LES, infección por organismos encapsulados
Déficit de C1s	Mutación en C1S: componente de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH ₅₀ ; activación defectuosa de la vía clásica	LES, infección por organismos encapsulados
Déficit de C4	Mutación en C4A, C4B: componentes de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH ₅₀ ; activación defectuosa de la vía clásica, respuesta inmune humoral frente a antígenos carbohidratados defectuosa en algunos pacientes	LES, infección por organismos encapsulados
Déficit de C2	Mutación en C2: componente de la vía clásica del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica de CH ₅₀ ; activación defectuosa de la vía clásica	LES, infección por organismos encapsulados, ateroesclerosis
Déficit de C3	Mutación en C3: componente central del complemento	AR, ganancia de función AD	Ausencia de actividad hemolítica de CH ₅₀ y de AH ₅₀ ; defectos en la opsonización, defectos en la respuesta inmune humoral	Infecciones, glomerulonefritis, SHUa con mutación con ganancia de función
Déficit de C5	Mutación en C5: componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH ₅₀ y AH ₅₀ ; actividad bactericida defectuosa	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit de C6	Mutación en C6: componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH ₅₀ y AH ₅₀ ; actividad bactericida defectuosa	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit de C7	Mutación en C7: componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH ₅₀ y AH ₅₀ ; actividad bactericida defectuosa	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit C8 α-γ	Mutación en C8A, C8G: componentes terminales del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH ₅₀ y AH ₅₀ ; actividad bactericida defectuosa	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit de C8b	Mutación en C8B: componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH ₅₀ y AH ₅₀ ; actividad bactericida defectuosa	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit de C9	Mutación en C9: componente terminal del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica CH ₅₀ y AH ₅₀ ; actividad bactericida defectuosa	Susceptibilidad baja a infecciones por <i>Neisseria</i>
Déficit del inhibidor C1	Mutación en C1NH: regulador de las quininas y de la activación del complemento	AD	Activación espontánea del complemento con consumo de C4/C2; activación espontánea del sistema de contacto con la generación de bradicinina a partir del quininógeno de alto peso molecular	Angioedema hereditario
Factor B	Mutación de CFB: activación de la vía alternativa	AD	Mutación con ganancia de función con aumento espontaneo de AH ₅₀	SHUa
Déficit del factor D	Mutación en CFD: regulación de la vía alternativa del complemento	AR	Ausencia de actividad hemolítica AH ₅₀	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit de properdina	Mutación de CFP: regulación de la vía alternativa del complemento	LX	Ausencia de actividad hemolítica AH ₅₀	Infección por <i>Neisseria</i>
Déficit de factor I	Mutación de CFI: regulación de la vía alternativa del complemento	AR	Activación espontánea de la vía alternativa del complemento con consumo de C3	Infecciones, infección por <i>Neisseria</i> , SHUa, preeclampsia, glomerulonefritis membranoproliferativa
Déficit de factor H	Mutación en CFH: regulación de la vía alternativa del complemento	AR	Activación espontánea de la vía alternativa del complemento con consumo de C3	Infecciones, infección por <i>Neisseria</i> , SHUa, preeclampsia, glomerulonefritis membranoproliferativa
Déficit de MASP-1	Mutación en MASP1: corta C2 y activa MASP-2	AR	Activación deficiente de la vía de activación por leptina, migración celular	Infecciones, síndrome 3MC

3MC, síndrome Carnevale, Mingarelli, Malpuech y Michels; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; LES, lupus eritematoso sistémico; SHUa, síndrome hemolítico urémico atípico; XL, ligado a X.

De Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, et al, editors: *Nelson pediatric symptom-based diagnosis*, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 41.11, p. 765.

No obstante, la mayoría no ha tenido una mayor propensión a otras infecciones, probablemente por la función protectora de la vía alternativa y especialmente si se refuerza con la vacunación neumocócica y contra *Haemophilus influenzae*. Los genes de C2, el factor B y C4 se sitúan cercanos entre sí en el cromosoma 6, y puede producirse una depresión parcial de la concentración del factor B junto con una deficiencia de C2. Las personas que presentan deficiencia de ambas proteínas pueden hallarse especialmente en riesgo. El 1% de los europeos caucásicos portan un gen nulo para C2.

Debido a que C3 puede ser activado por C142 o por la vía alternativa, se puede compensar, al menos en parte, un defecto en la función de cualquiera de las vías. Pero sin C3, la opsonización de las bacterias es ineficaz y no se genera el fragmento quimiotáctico de C5 (C5a). Algunos microorganismos deben opsonizarse bien para ser eliminados, y el **déficit génico de C3** se ha asociado con infecciones piógenas recidivantes y graves causadas por neumocos, *H. influenzae* y meningococos.

Según se ha publicado, más de la mitad de los sujetos que tienen **déficit congénito de C5, C6, C7 o C8** han sufrido meningitis meningocócicas o infecciones gonocócicas extragenitales. El **déficit de C9** se observa, sobre todo, en sujetos de origen japonés o coreano. Los individuos con déficit de C9 conservan valores de CH₅₀ de alrededor de un tercio de lo normal; algunos de estos pacientes tienen también enfermedades por *Neisseria*. En estudios de pacientes de 10 años o mayores con enfermedades meningocócicas sistémicas, el 3-15% presentaba un déficit génico de C5, C6, C7, C8, C9 o properdina. Entre los pacientes con infecciones debidas a serogrupos infrecuentes de *Neisseria meningitidis* (X, Y, Z, W135, 29E o no agrupable; pero no A, B ni C), el 33-45% tiene una deficiencia subyacente del complemento. No está claro por qué las personas con una deficiencia de uno de los últimos componentes del complemento tienen una particular predisposición a las infecciones por *Neisseria*. Puede ser que la bacteriolisis sérica sea especialmente importante en la defensa frente a este microorganismo. Muchos pacientes con este tipo de déficit no presentan enfermedades importantes.

En algunos sujetos se ha identificado un **déficit del factor D o factor B** de la vía alternativa, todos con infecciones recidivantes debidas a menudo a *Neisseria* o neumoco. La actividad hemolítica del complemento y las concentraciones de C3 en el suero eran normales, pero la de la vía alternativa estaba muy reducida o era nula. El déficit completo del factor B no se ha descrito.

Las mutaciones en el gen estructural que codifica MBL o el polimorfismo de la región promotora del gen dan lugar a una variación interindividual acentuada en la concentración de MBL circulante. Más del 90% de los sujetos con **déficit de MBL** no expresa ninguna predisposición a las infecciones. Aquellos con valor muy bajo de MBL tienen una predisposición a las infecciones respiratorias recidivantes en la lactancia y a infecciones piógenas y micóticas graves si hay algún otro defecto subyacente en la defensa del anfitrión. Se ha informado de **déficit** de la serina proteasa asociada a MBL (**MASP**) 2 con síntomas similares al LES y neumonía neumocócica recidivante. El **déficit homocigótico de ficolina** 3 se ha asociado a neumonías repetidas desde el principio de la infancia, a abscesos cerebrales y a bronquiectasias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

160.3 Déficits de las proteínas de control del complemento plasmáticas, membranarias o serosas

Richard B. Johnston, Jr.

Se han descrito cinco déficits congénitos de las cinco proteínas plasmáticas que controlan el complemento (v. tabla 160.1). El **déficit del factor I** se comunicó originalmente como un déficit de C3 debido a su catabolismo excesivo. El primer paciente descrito había sufrido una serie de infecciones piógenas graves similares a las asociadas a la agammaglobulinemia o el déficit congénito de C3. El factor I es un regulador esencial de las dos vías. Su deficiencia permite la existencia prolongada de C3b formando parte de la convertasa del C3 de la vía alternativa, C3bBb. Esto da lugar a una activación constante de la vía alternativa y a la escisión de más C3 a C3b de forma circular. La infusión intravenosa de plasma o factor I purificado indujo en el laboratorio

un aumento rápido de la concentración sérica de C3 en el paciente y a una normalización de las funciones dependientes, *in vitro*, de C3, como la opsonización.

Los efectos del **déficit de factor H** son similares a los del déficit del factor I, porque el factor H también ayuda a desmantelar la convertasa del C3 de la vía alternativa. Un acontecimiento iniciador como una infección inicia la activación continua sin inhibición de la vía alternativa, que consume C3, factor B, actividad hemolítica total y actividad de la vía alternativa. Estos han sufrido infecciones sistémicas debidas a bacterias piógenas, sobre todo *Neisseria meningitidis*. Muchos han tenido glomerulonefritis o **síndrome hemolítico urémico atípico** (SHUa) (v. cap. 538.5). Las mutaciones en los genes que codifican la proteína cofactor de membrana (MCP; CD46), los factores I o B, C3 o la proteína antiinflamatoria endotelial trombomodulina, o los autoanticuerpos contra los factores H o B, también se asocian al SHUa. La mayoría de los pacientes con déficit de factor H y SHUa, habitualmente menores de 2 años, sufren una enfermedad renal terminal y muchos acaban falleciendo.

Los pocos casos publicados hasta ahora con un **déficit de la proteína de unión a C4** tienen alrededor del 25% de la concentración normal de la proteína y ninguna presentación típica de la enfermedad, aunque un paciente tuvo angioedema y enfermedad de Behcet.

Las personas con **déficit de properdina** tienen una notable predisposición a sufrir meningitis por *N. meningitidis*. Todos los casos publicados corresponden a varones. La predisposición a la infección en estas personas demostró claramente la necesidad de una vía alternativa en la defensa frente a las infecciones bacterianas. La actividad hemolítica de complemento sérico es normal en estos pacientes, y en caso de tener anticuerpos antibacterianos específicos por vacunaciones o exposiciones previas se reduce mucho la necesidad de la vía alternativa y de la properdina. Varios pacientes han tenido vasculitis dérmica o lupus discoide.

El **angioedema hereditario** aparece en personas incapaces de sintetizar concentraciones normales de inhibidor de C1 (C1 INH) funcional. En el 85% de las familias afectadas, el paciente tiene una concentración reducida de inhibidor, alrededor del 30% de lo normal; el otro 15% restante tiene concentraciones normales o elevadas de una proteína que muestra reactividad cruzada inmunitaria, pero no funciona. Ambas formas de la enfermedad se transmiten de manera autosómica dominante. El C1 INH suprime las proteasas del complemento C1rs y MASP-2, y las proteasas activadas de los sistemas de contacto y fibrinolisis. Sin una función plena del C1 INH, la activación de cualquiera de estas proteasas inclina la balanza hacia la proteasa. Esta activación lleva a una actividad incontrolada de C1 y calicreina, con la escisión de C4 y C2 y la liberación de bradicinina, que interacciona con las células del endotelio vascular y produce una vasodilatación, que da lugar a edema episódico, localizado y sin fóvea. Se desconocen los desencadenantes bioquímicos que inducen las crisis de angioedema en estos pacientes.

La tumefacción de la parte afectada progresiva con rapidez, sin urticaria, prurito, cambio de color ni enrojecimiento, y a menudo sin mucho dolor. Pero la tumefacción de la pared intestinal puede provocar dolor cólico abdominal intenso, a veces con vómitos o diarrea. A menudo no hay edema subcutáneo concomitante y el paciente sufre intervenciones quirúrgicas abdominales o estudios psiquiátricos antes de llegar al diagnóstico verdadero. El edema laríngeo puede ser mortal. Las crisis duran 2-3 días y después desaparecen de manera gradual. Pueden presentarse en zonas de traumatismo, en especial dentales, después de un ejercicio vigoroso o con la menstruación, la fiebre o el estrés emocional. Las crisis comienzan en los primeros 5 años de vida en casi todos los pacientes, pero no suelen ser graves hasta el final de la infancia o la adolescencia. El **déficit adquirido de C1 INH** se asocia al cáncer de linfocitos B o autoanticuerpos frente a C1 INH. Se han descrito LES y glomerulonefritis en los pacientes con la enfermedad congénita. (para tratamiento, v. cap. 160.5).

Tres de las proteínas de control de la membrana del complemento, el CR1, la MCP (CD46) y el factor acelerador de la degradación (DAF), evitan la formación de la enzima completa que escinde C3, C3bBb, que se activa por el depósito de C3b. El CD59 (inhibidor de membrana de la lisina reactiva) evita el desarrollo completo del complejo de ataque de la membrana que crea el «agujero». La **hemoglobinuria paroxística nocturna** (HPN) es una anemia hemolítica que aparece cuando DAF y CD59 no se expresan en la superficie del hematíe. El trastorno se ha adquirido en forma de mutación somática en una célula madre hematopoyética del gen *PIGA* del cromosoma X. El producto de este gen es necesario para la síntesis normal de una molécula de glucosil-fosfatidilinositol que se une a las membranas celulares a través de 20 proteínas, incluidas DAF y CD59. Un paciente con un **déficit génico aislado de CD59** tenía una enfermedad de tipo HPN a pesar de una expresión normal de DAF en la membrana. Por

el contrario, el **déficit genético aislado de DAF** no ha provocado anemia hemolítica (para tratamiento, v. cap.160.5).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

160.4 Trastornos secundarios del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

El déficit parcial de C1q se ha producido en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave o hipogammaglobulinemia, en apariencia debido a una deficiencia de inmunoglobulina IgG, que normalmente se une de forma reversible a C1q y evita su catabolismo rápido.

La glomerulonefritis membranoproliferativa crónica puede deberse al factor nefrítico (NeF), un anticuerpo IgG frente a la enzima que escinde el C3 de la vía clásica (C4b2a) o la vía alternativa (C3bBb). El NeF protege la enzima de la inactivación y favorece el consumo de C3 y una menor concentración de C3 en el suero. Pueden aparecer infecciones piógenas, como la meningitis, si la concentración sérica de C3 disminuye menos del 10% de lo normal. Este trastorno también se ha encontrado en niños y adultos con enfermedad por depósitos densos o **lipodistrofia parcial**. Los adipocitos son la principal fuente de factor D y sintetizan C3 y el factor B; la exposición al NeF induce su lisis. Se ha descrito el NeF IgG que inhibe la convertasa de C3 de la vía clásica en la nefritis postinfecciosa aguda y en el LES. El consumo de C3 que caracteriza la nefritis postestreptocócica y el LES podría deberse a este factor, a activación del complejo inmune o a ambas.

Los **recién nacidos** tienen déficits leves o moderados de todos los componentes plasmáticos del sistema del complemento. La opsonización y generación de actividad quimiotáctica en el suero de los recién nacidos a término puede ser muy deficiente mediante la vía clásica o la vía alternativa. La actividad del complemento es incluso menor en los prematuros. Los pacientes con una cirrosis crónica grave, insuficiencia hepática, malnutrición o anorexia nerviosa también tienen un déficit significativo de los componentes del complemento y de la actividad funcional. La síntesis del complemento está reducida en estos trastornos, y el suero de algunos pacientes con malnutrición también contiene inmunocomplejos que podrían acelerar el gasto del complemento.

Los pacientes con **anemia falciforme** tienen una actividad normal de la vía clásica, pero algunos presentan una función defectuosa de la vía alternativa en la opsonización de neumocosos, en la bacteriolisis y opsonización de *Salmonella* y en la lisis de hematíes de conejo. La desoxigenación de los hematíes de los pacientes con anemia falciforme altera sus membranas y aumenta la exposición de los fosfolípidos, lo que puede activar la vía alternativa y consumir sus componentes. Esta activación se acentúa durante las crisis dolorosas. Los niños con síndrome nefrótico pueden tener concentraciones séricas reducidas de los factores B y D y una actividad opsonizadora por debajo de lo normal.

Los **inmunocomplejos** iniciados por microorganismos o sus productos pueden consumir complemento. La activación ocurre sobre todo por la fijación de C1 y la iniciación de la vía clásica. La formación de inmunocomplejos y el consumo de complemento se han demostrado en la lepra lepromatosa, la endocarditis bacteriana, los cortocircuitos ventriculoyugulares infectados, el paludismo, la mononucleosis infecciosa, la fiebre hemorrágica del dengue y la hepatitis B aguda. Como resultado del depósito de inmunocomplejos y la activación del complemento en estas infecciones, puede producirse una nefritis o una artritis. En el LES, los inmunocomplejos activan C142, y el C3 se deposita en los lugares de daño tisular, incluidos los riñones y la piel; también se observa una síntesis reducida de C3. El síndrome de la urticaria recidivante, el angioedema, la eosinofilia y la hipocomplementemia secundaria a la activación de la vía clásica puede estar causada por autoanticuerpos contra C1q e inmunocomplejos circulantes. Estos inmunocomplejos y la reducción de C3 se han descrito en algunos pacientes con dermatitis herpetiforme, enfermedad celíaca, cirrosis biliar primaria y síndrome de Reye.

Los productos bacterianos circulantes en la **septicemia** o los factores tisulares liberados tras un **traumatismo** acentuado pueden iniciar la activación de las vías clásica y alternativa, lo que lleva a un aumento de las concentraciones séricas de C3a, C5a y C5b-9 y al síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y el fracaso multiorgánico. El C5a y sus receptores, en particular los situados en los neutrófilos, parece central en la patogenia del SRIS. La inyección intravenosa de contrastes radiográficos

yodados puede desencadenar una activación rápida y significativa de la vía alternativa, lo que puede explicar las reacciones ocasionales que se producen en los pacientes, sobre todo en este procedimiento.

Las **quemaduras** pueden inducir una activación masiva del sistema del complemento, en especial la vía alternativa, durante las horas siguientes a la lesión. La generación resultante de C3a y C5a estimula a los neutrófilos e induce su secuestro en los pulmones, lo que lleva al pulmón de *shock*. La circulación extracorpórea, la oxigenación mediante membrana extracorpórea, el intercambio de plasma o la hemodiálisis con **membranas de celofán** se asocian a un síndrome similar debido a la activación del complemento plasmático, con la liberación de C3a y C5a. En los pacientes con **protoporfiria eritropoyética** o **porfiria cutánea tardía**, la exposición de la piel a la luz de ciertas longitudes de onda activa el complemento, lo que genera actividad quimiotáctica. Esta actividad quimiotáctica conduce a la lisis de células endoteliales capilares, desgranulación de los mastocitos y aparición de neutrófilos en la dermis.

Algunas células tumorales pueden evitar la lisis mediada por el complemento mediante una expresión muy alta de DAF, MCP, CD59, CR1 o factor H o secretando proteasas que escinden el C3b unido al tumor. Los microorganismos han desarrollado mecanismos de evasión parecidos; por ejemplo, las partículas del VIH-1 que salen de las células infectadas adquieren las proteínas membranarias DAF y CD59, y los estafilococos producen múltiples inhibidores del complemento.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

160.5 Tratamiento de los trastornos del complemento

Richard B. Johnston, Jr.

En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento específico para los déficits génicos de los componentes de las vías clásica, alternativa y de la lectina del complemento. Pero puede hacerse mucho para proteger a los pacientes con cualquiera de estos trastornos de sufrir complicaciones graves, y disponemos de tratamiento específico de tres trastornos causados por déficit de las proteínas de control, el angioedema hereditario, el SHUa y la HPN.

El tratamiento del **angioedema hereditario** comienza con la evitación de los factores precipitantes, por lo general los traumatismos. La infusión de un concentrado de C1 INH (**inhibidor nanofiltrado de la esterasa C1**) se aprobó por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en niños en 2016. Un inhibidor de la calicreína (**ecallantida**) que bloquea la producción de bradicinina y un antagonista del receptor para la bradicinina (**icatibant**) está aprobada en Estados Unidos para adolescentes y adultos como profilaxis a largo plazo, para preparar una intervención quirúrgica o en procedimientos dentales, o como tratamiento de las crisis agudas. El andrógeno sintético **oxandrolona** aumenta la concentración de C1 INH varias veces y está aprobado para un uso prudente en niños. Los antihistamínicos, la epinefrina y los corticoides no tienen ningún efecto.

El lanadelumab, un inhibidor selectivo de la calicreína, tiene potencial como agente profiláctico. El **eculizumab**, un anticuerpo monoclonal humanoizado frente al C5, previene la formación del complejo de ataque a membrana C5b9 y es un tratamiento eficaz de la **HN** y del **SHUa**.

Disponemos de tratamientos de apoyo eficaces para otras enfermedades primarias de sistema del complemento, y la identificación de un defecto específico en el sistema del complemento puede influir de forma importante en el tratamiento. La posibilidad de que aparezcan complicaciones, como las enfermedades autoinmunitarias y la infección, debe animarnos a hacer esfuerzos diagnósticos intensos y a instituir el tratamiento con rapidez. Las personas con LES y un defecto del complemento responden generalmente al tratamiento igual que los que no tienen tal deficiencia. Ante el comienzo de una fiebre inexplicada, deben obtenerse cultivos e instituir un tratamiento antibiótico con más rapidez y con menos limitaciones que en un niño normal.

Se le debe dar un informe al paciente o a los padres que describa cualquier predisposición a las infecciones bacterianas sistémicas o enfermedades autoinmunitarias asociadas a la deficiencia del paciente, junto al tratamiento inicial recomendado, para su uso por parte de médicos escolares, de campamentos o de servicios de urgencia. A los pacientes y a sus contactos cercanos se les debe vacunar frente a *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *N. meningitidis*. Los títulos altos de anticuerpos específicos pueden opsonizar con eficacia sin necesidad de un sistema de complemento completo, y la

vacunación de los miembros de la familia podría reducir el riesgo de exponer a los pacientes a estos microorganismos patógenos particularmente peligrosos. *Es aconsejable repetir la vacunación de los pacientes, ya que el déficit del complemento puede asociarse a una respuesta de anticuerpos amortiguada o de menor duración que lo normal.*

La **heparina**, que inhibe las vías clásica y alternativa, se ha usado para prevenir el «síndrome de post-perfusión».

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

Sección 5

Trasplante de células madre hematopoyéticas

Capítulo 161

Principios e indicaciones clínicas del trasplante de células madre hematopoyéticas

Rachel A. Phelan y David Margolis

Las células madre hematopoyéticas **alogénicas** (de un donante) o **autógenas** (del mismo individuo) se han usado para curar trastornos malignos y de otros tipos. El trasplante **autógeno** se emplea como estrategia de rescate tras administrar dosis mortales de quimioterapia con o sin radioterapia en niños con neoplasias malignas sanguíneas como un linfoma recidivado o ciertos tumores sólidos (p. ej., neuroblastoma, tumores encefálicos). El trasplante **alógeno** se usa para tratar a niños con enfermedades genéticas de las células sanguíneas, como las hemoglobinopatías, las enfermedades por inmunodeficiencias primarias, diferentes enfermedades hereditarias del metabolismo o el fallo de médula ósea. El trasplante alógénico también se usa como tratamiento para neoplasias malignas de la sangre, como la leucemia y los síndromes mielodisplásicos. La médula ósea ha sido la única fuente de progenitores hematopoyéticos empleada. Hoy en día se ha normalizado el uso en la práctica clínica de células madre hematopoyéticas de la sangre periférica movilizadas con factor de crecimiento (factor estimulante de colonias de granulocitos) y progenitores hematopoyéticos de la sangre del cordón umbilical para realizar el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Además, un hermano con un HLA compatible ha sido el único tipo de donante empleado. Hoy en día se ha empleado a voluntarios no emparentados compatibles, familiares haploidénticos y donantes de sangre de cordón no emparentados para trasplantar a pacientes que carecen de un familiar con el mismo HLA.

Los protocolos para el TCMH alógénico consisten en dos partes: el régimen preparatorio y el propio trasplante. Durante el **régimen preparatorio acondicionador** se administra quimioterapia, en algunos momentos junto con irradiación, para destruir el sistema hematopoyético del paciente y suprimir su sistema inmunitario, en especial los linfocitos T, de manera que se evita el rechazo del injerto. En los pacientes con neoplasias malignas, el régimen preparatorio también sirve para reducir significativamente la carga tumoral. El paciente recibe entonces una infusión intravenosa de células hematopoyéticas del donante. También se utilizan regímenes acondicionadores menos intensivos, conocidos como **regímenes acondicionadores de menor intensidad**, en pacientes pediátricos. Estos regímenes son sobre todo inmunodepresores y pretenden inducir un estado de menor competencia inmunitaria en el receptor para evitar el rechazo de las células del donante.

Las características inmunológicas del TCMH son distintas de las de otros tipos de trasplante porque, además de células madre, el injerto contiene células sanguíneas maduras del donante, incluidos linfocitos T, linfocitos *natural killer* (NK) y células dendríticas. Estas células repueblan el sistema hematopoyético-linfático del receptor y originan un sistema inmunitario nuevo. El efecto se conoce como **efecto de injerto contra leucemia** (EICL).

El sistema inmunitario donante ejerce su EICL mediado por linfocitos T a través de alorreacciones dirigidas contra los antígenos de histocompatibilidad mostrados en las células leucémicas del receptor. Pero, como los antígenos de histocompatibilidad también los muestran los tejidos, pueden surgir alorreacciones no deseadas mediadas por linfocitos T; en concreto, los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos alorreactivos del donante pueden atacar a los tejidos del receptor (en particular, la piel, el tubo digestivo y el hígado) provocando una **enfermedad de injerto contra huésped** (EICH), un trastorno con una gravedad variable que en algunos casos puede poner en peligro la vida (v. cap. 163).

El éxito del TCMH alógeno se ve menoscabado por la diversidad entre donantes y receptores respecto a los antígenos de histocompatibilidad principales y secundarios. El **antígeno leucocitario humano** (HLA), incluyendo las moléculas de clase I de los complejos principales de histocompatibilidad (MHC) HLA-A, HLA-B y HLA-C, presentan péptidos a los linfocitos T CD8⁺, mientras que las moléculas de la clase II del MHC, el HLA-DR, el HLA-DQ y el HLA-DP, presentan péptidos a los linfocitos T CD4⁺. Hay cientos de variantes de cada molécula de las clases I y II, e incluso diferencias pequeñas pueden provocar respuestas alorreactivas de linfocitos T que median la reacción de rechazo, la EICH o ambas. Las disparidades en los alelos del HLA-A, B, C o DRB1 en la pareja donante-receptor son factores de riesgo independientes de la EICH aguda y crónica. Comienza a aparecer una evidencia de que HLA-DQ y HLA-DP pueden desempeñar un papel en esto, provocando que algunos centros de trasplante también exploren la posibilidad de emparejar estos alelos.

Los antígenos de histocompatibilidad secundarios derivan de diferencias entre receptores y donantes con un HLA compatible en péptidos que son presentados por el mismo alotipo de HLA. Estos antígenos son el resultado de polimorfismos de proteínas diferentes al HLA, a diferencias en el nivel de expresión de las proteínas o a diferencias génicas entre varones y mujeres. Un ejemplo de esto último lo representan los antígenos H-Y codificados por el cromosoma Y, que pueden estimular la EICH cuando se emplea una donante femenina para trasplantar a un receptor varón con un HLA idéntico. De este modo, y a partir de estos datos, está claro que puede producirse una EICH incluso cuando el receptor y el donante tienen un HLA idéntico.

El donante óptimo de cualquier paciente sometido a un TCMH es un hermano con un HLA idéntico. Como los genes polimórficos del HLA están muy ligados y suelen constituir un solo locus genético, **cualquier par de hermanos tiene una probabilidad del 25% de tener un HLA idéntico**. De este modo, también en vista del tamaño familiar limitado en los países desarrollados, menos del 25-30% de los pacientes que necesitan un aloinjerto pueden recibir su trasplante de un hermano con un HLA idéntico. Este porcentaje es incluso inferior en pacientes con trastornos heredados desde que los hermanos afectos no se consideran candidatos a donantes.

EL TCMH DE UN HERMANO CON UN HLA IDÉNTICO

El TCMH alógeno procedente de un hermano con un HLA compatible es el tratamiento de elección para los niños con neoplasias malignas hematológicas y diferentes enfermedades congénitas o adquiridas ([tabla 161.1](#)). Los mejores resultados se consiguen en pacientes con trastornos congénitos o adquiridos no malignos, porque el riesgo de recidiva de la enfermedad es bajo y la mortalidad acumulada relacionada con el trasplante es menor que en los niños que reciben trasplantes por neoplasias malignas hematológicas.

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

El TCMH alógeno se usa en niños con leucemia linfooblástica aguda (LLA) en la primera remisión completa cuando a un niño se le considera de riesgo alto de recidiva leucémica (p. ej., aquellos con características citogenéticas de mayor riesgo o con grados altos de enfermedad residual mínima) o en segunda o posterior remisión completa tras una recaída medular anterior. La LLA es la indicación más frecuente para el TCMH en la infancia. Diversas variables relacionadas con el paciente, el donante, la enfermedad y el trasplante pueden influir en el resultado de los pacientes con LLA que reciben un TCMH alógeno. Las probabilidades a largo plazo de **supervivencia sin complicaciones** (SSC) en los pacientes con LLA trasplantados en la primera

Tabla 161.1 Indicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas alógeno en las enfermedades pediátricas

MALIGNIDAD	TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	Variantes de la inmunodeficiencia combinada grave
Primera remisión completa de pacientes con un riesgo alto de recaída	Síndrome de hiper-IgM
Inmunofenotipo de linfocitos T y respuesta pobre a corticoides	Deficiencia de la adhesión leucocitaria
No hay remisión al final de la fase de inducción	Síndrome de Omenn
Hipodiploidía marcada (<43 cromosomas)	Deficiencia de cinasa ZAP-70
Enfermedad residual mínima al final de la terapia de consolidación	Hipoplasia de cartílago-cabello
Lactantes con alto riesgo de LLA	Deficiencia de la PNP
Segunda remisión completa	Deficiencia de ligando CD40
Tercera remisión completa o más	Deficiencia de MHC clase II
Leucemia mieloide aguda en la primera remisión completa o en la fase avanzada de la enfermedad	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Leucemia mieloide crónica positiva para el cromosoma Filadelfia	Síndrome de Chédiak-Higashi
Síndromes mielodisplásicos	Síndrome de Kostmann (agranulocitosis maligna infantil)
Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin	Enfermedad granulomatosa crónica
Tumores sólidos seleccionados	Síndrome linfoproliferativo autoinmune
Neuroblastoma metastásico	Enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (síndrome de Duncan)
Rabdomiosarcoma refractorio al tratamiento convencional	Síndrome de IPEX
Sarcoma de Ewing de muy alto riesgo	Deficiencia del receptor de interleucina 10
ANEMIAS	Linfohistiocitosis hemofagocítica
Anemia aplásica adquirida grave	Deficiencia de receptores de interferón-γ
Anemia de Fanconi	Enfermedad de Griscelli
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Deficiencia de granulocitos
Disqueratosis congénita	
Anemia de Diamond-Blackfan	
Talasemia mayor	
Anemia drepanocítica	
Síndrome de Shwachman-Diamond	
OTROS TRASTORNOS	
Variantes graves seleccionadas de trastornos de la función plaquetaria (p. ej., trombastenia de Glanzmann, trombocitopenia amegacariocitaria congénita)	
Tipos seleccionados de mucopolisacaridosis (p. ej., enfermedad de Hurler) u otros trastornos liposomales/peroxisomales (p. ej., enfermedad de Krabbe, adrenoleucodistrofia)	
Osteopetrosis infantil maligna	
Citopenia potencialmente mortal que no responde a los tratamientos convencionales	

IPEX, alteración de la regulación inmunitaria, poliendoocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; PNP, purina nucleósido fosforilasa.

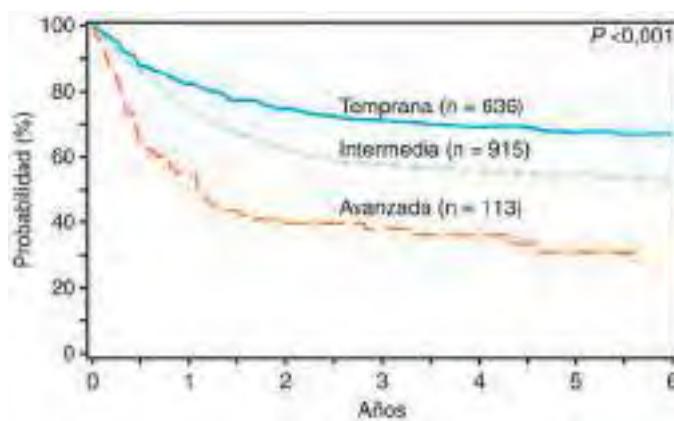


Fig. 161.1 Supervivencia después de un TCMH de donante con HLA compatible emparentado para la leucemia linfoblástica aguda (LLA), en menores de 18 años, 2004-2014. Temprana, primera remisión completa (CR1); Intermedia, segunda remisión completa o más (CR2 +); Avanzada, enfermedad activa. (De D'Souza A, Zhu X: Current uses and outcomes of hematopoietic cell transplantation [HCT]. CIBMTR Summary Slides, 2016. <http://www.cibmtr.org>.)

o segunda remisión completa son del 60-70% y del 40-60%, respectivamente. Se obtienen resultados inferiores en pacientes que han recibido trasplantes en fases más avanzadas de la enfermedad. El uso de la **irradiación corporal total (ICT)** durante el régimen preparatorio resulta ventajoso para la SSC comparado con un régimen que consiste en fármacos citotóxicos (fig. 161.1), pero puede inducir efectos adversos más prolongados. Esto ha dado lugar a una mayor investigación sobre las alternativas de ICT. Una profilaxis menos intensiva de la EICH también se asocia a un mejor resultado. La médula ósea

es aún la fuente preferida de células madre para el trasplante, aunque esto difiere entre los centros de trasplante.

Aunque el principal beneficio para los receptores alogénicos de TCMH con leucemia deriva del EICL mostrado por las células inmunocompetentes, la recurrencia de la enfermedad sigue siendo la causa principal del fracaso del tratamiento. El riesgo de no erradicar la leucemia está influenciado por muchas variables, incluyendo la fase de la enfermedad, las lesiones moleculares de las células tumorales y la disparidad de antígenos de histocompatibilidad mayores o menores en los pares donante/receptor. Para superar el obstáculo de la elusión tumoral causada por la pérdida de HLA en las células malignas, se ha propuesto el uso de **receptores de antígenos químéricos (CAR)** no restringidos por HLA. Esta estrategia terapéutica se basa en la reprogramación genética de las células T a través de receptores inmunológicos artificiales que redireccionan de forma reproducible y eficiente la especificidad del antígeno de los linfocitos T polyclonales hacia antígenos diana expresados por las células leucémicas. Cuando son expresados por las células T, los CAR median el reconocimiento de antígenos y la citólisis tumoral de una manera no restringida y pueden dirigirse a cualquier molécula (proteína, carbohidrato o glucolípido) expresada en la superficie de las células tumorales, evitando así uno de los principales mecanismos de escape del tumor basado en la disminución de las moléculas MHC. Los CAR están compuestos por una fracción de unión de antígenos extracelulares específicos, obtenidos de las regiones variables de un anticuerpo monoclonal, unidos para formar un anticuerpo de cadena única (scFv), y de un componente de señalización intracelular derivado de la cadena ζ del complejo del receptor del linfocito T (TCR)-CD3. La adición a la construcción del gen CAR de señales de coestimulación y citocinas que promueven la expansión y supervivencia de las células T mejora la eficiencia antitumoral de las células T diseñadas y su supervivencia en el medio tumoral. Los retrovirus gamma y los lentivirus se utilizan generalmente para la transducción de los CAR en linfocitos T para ser empleados en el ámbito clínico. Se ha demostrado que estos vectores infectan eficazmente a los linfocitos T, se integran en el genoma del huésped y producen una expresión robusta del gen en las células T humanas y su progenie.

LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA

El TCMH alógeno procedente de un hermano con el HLA idéntico se emplea en gran medida para el tratamiento posterior a la remisión de los niños con leucemia mielocítica aguda (LMA). Los niños con LMA en primera remisión completa tratados con TCMH alógeno como tratamiento de consolidación tienen una mayor probabilidad de SSC que los tratados con quimioterapia sola o con trasplante autólogo. Los resultados obtenidos en los pacientes que reciben un TCMH de un hermano con un HLA idéntico tras un régimen preparatorio con ICT o quimioterapia son parecidos, con una probabilidad de SSC del orden del 70%. Por ello, para las LMA, los regímenes de acondicionamiento normalmente excluyen el uso de ICT debido a su asociación con efectos a largo plazo. Los niños con leucemia promielocítica aguda en remisión molecular al final del tratamiento con quimioterapia y ácido todo-trans-retinoico, o con LMA y translocación t(8;21), inversión del cromosoma 16 (inv16), translocación t(16;16) o citogenética normal y presencia de mutación de *NPM1* o *CEPBα*, ya no se consideran adecuados para el TCMH alógeno en la primera remisión completa en vista de su buen pronóstico con tratamientos alternativos. Los estudios aconsejan restringir el TCMH a aquellos pacientes con lesiones moleculares perjudiciales, como la duplicación en tandem interna de *FLT3*, o anomalías mixtas en el linaje leucémico o con grados altos de enfermedad residual mínima en el momento del fin del tratamiento de inducción. Alrededor del 40-60% de los pacientes pediátricos con LMA en la segunda remisión completa puede rescatarse con un TCMH.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Durante muchos años, el TCMH alógeno ha sido considerado el único tratamiento curativo probado para niños con leucemia mielógena aguda que presentan el cromosoma Filadelfia (Ph^+). La supervivencia sin leucemia de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) después de un aloinjerto es del 45-80%. Los principales factores que influyen en el resultado son la fase de la enfermedad (fase crónica, fase acelerada, crisis blástica), la edad del receptor, el tipo de donante empleado (emparentado o no) y el tiempo entre el diagnóstico y el TCMH. Los mejores resultados se obtienen en niños trasplantados durante la fase crónica de un hermano con HLA idéntico en el primer año que sigue al diagnóstico. Al contrario de lo que ocurre en otras formas de leucemia pediátrica, la infusión de leucocitos de donante puede reinducir un estado de remisión completa en una amplia proporción de pacientes que experimentan una recaída de la leucemia.

El tratamiento con inhibidores específicos de la tirosina cinasa BCR-ABL (mesilato de imatinib, dasatinib, nilotinib) que se dirigen contra la actividad enzimática de la proteína de fusión BCR-ABL modifica la evolución natural de la enfermedad y, de este modo, las indicaciones para el trasplante. La indicación del TCMH en esta población está evolucionando y se reserva generalmente para pacientes con una respuesta deficiente a los inhibidores de la tirosina cinasa o para aquellos que no toleran sus efectos secundarios.

LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL

La leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) es una rara enfermedad neoplásica hematopoyética del principio de la infancia que representa el 2-3% de todas las leucemias infantiles. La LMMJ se caracteriza por hepatosplenomegalia e infiltración de órganos, con excesiva proliferación de células de las líneas monocítica y granulocítica. La hipersensibilidad al factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (FEC-GM) y la activación patológica de la vía de transmisión de señales de la cinasa RAS-RAF-MAP (proteína activada por el mitógeno) desempeñan una función importante en la fisiopatología. La LMMJ sigue habitualmente un mal curso clínico, con una mediana de duración de la supervivencia en niños no tratados inferior a 12 meses desde el diagnóstico. Algunos pacientes inusuales con mutaciones de *CBL1* o *N-RAS* pueden sobrevivir durante años sin un aloinjerto.

El TCMH es capaz de curar alrededor del 50-60% de los pacientes con LMMJ. Los pacientes que reciben un trasplante de un donante no emparentado tienen un resultado comparable al de los que reciben TCMH de donantes emparentados con HLA compatible. El trasplante de sangre de cordón constituye una opción alternativa adecuada. La recidiva de la leucemia es la principal causa de fracaso terapéutico en niños con LMMJ tras un TCMH, con una frecuencia de recaída de hasta el 40-50%. Como los niños con LMMJ tienen con frecuencia un bazo muy grande, se han realizado esplenectomías antes del trasplante. Sin embargo, el tamaño del bazo en el momento del TCMH y la esplenectomía antes del TCMH no parecen afectar al resultado del trasplante. En contra de lo que ocurre en la LMC, la infusión de leucocitos del donante no sirve para rescatar a los pacientes que experimentan recidivas de la enfermedad; un segundo aloinjerto puede

inducir una remisión mantenida en aproximadamente un tercio de los niños con LMMJ que recaen tras el primer TCMH.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DIFERENTES A LA LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos clonales caracterizados por una hematopoyesis ineficaz que lleva a una citopenia en la sangre periférica y a una tendencia a evolucionar a una LMA. El TCMH es el tratamiento de elección en los niños con **anemia refractaria con exceso de blastos (AREB)** y en aquellos con AREB en transformación (AREB-t). La probabilidad de supervivencia sin signos de enfermedad en estos niños es del 60-70%. Todavía no está claro si a los pacientes con síndromes mielodisplásicos y un porcentaje de blastos superior al 20% le beneficia la quimioterapia previa al trasplante. El TCMH de un hermano con el HLA idéntico es también el tratamiento preferido de todos los niños con citopenia refractaria. El trasplante de un donante alternativo también se emplea en niños con citopenia refractaria asociada a monosomía 7 o un cariotipo complejo, infecciones peligrosas para la vida, neutropenia profunda o dependientes de transfusiones. En los niños con citopenia refractaria, la probabilidad de SSC tras un TCMH puede ser de hasta el 80%, y raramente se observan recidivas de la enfermedad. Esta observación ha proporcionado el fundamento para el estudio de regímenes de intensidad reducida en estos pacientes.

LINFOMA NO HODGKINIANO Y LINFOMA DE HODGKIN

El linfoma no hodgkiniano (LNH) infantil y la enfermedad de Hodgkin (EH) responden muy bien a la quimiorradioterapia tradicional, pero algunos pacientes tienen un riesgo alto de recaída o de enfermedad refractaria. El TCMH puede curar a una proporción de pacientes con recaída del LNH y del EH y se debe ofrecer pronto tras esta, mientras la enfermedad todavía es sensible al tratamiento. Si se dispone de un donante compatible de HLA, puede ofrecerse un trasplante alógeno a los pacientes con LNH para aprovechar la ventaja del EICL. Los pacientes con enfermedad sensible y una carga tumoral limitada muestran pronósticos favorables, con SSC del 50-60%. Los estudios también señalan que los pacientes con EH con recaídas o refractaria mejoran con TCMH autólogo, con una SSC del 50-60%. Los pacientes con EH pueden beneficiarse de un EICL cuando reciben un aloinjerto.

ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA

Debido a que la probabilidad de supervivencia a largo plazo para un trasplante de médula ósea (TMO) de hermano compatible es reproducible en más del 80% para niños y adultos jóvenes, el TMO es el tratamiento de elección para niños y adultos jóvenes con anemia aplásica grave adquirida. Históricamente, el tratamiento de elección para niños y adultos jóvenes sin un hermano compatible con HLA ha sido la inmunosupresión intensiva. Debido a que los resultados del trasplante de *donante no emparentado* para niños con anemia aplásica adquirida han mejorado hasta alcanzar tasas de supervivencia de más del 75%, el uso de TCMH de donante no emparentado sin terapia inmunosupresora previa se está considerando con mayor frecuencia; la supervivencia general a 2 años puede llegar al 96% en receptores de donante compatible no emparentado sin terapia inmunosupresora previa.

Para los pacientes que no tienen un donante compatible o un donante no emparentado compatible, anteriormente las opciones de trasplante eran muy decepcionantes. Afortunadamente, hay esperanza en los estudios actuales que analizan el trasplante haploide para esta enfermedad. Aunque los números son pequeños, el uso de ciclofosfamida después del trasplante ha mostrado una mejoría significativa con respecto a experiencias anteriores. Existe la esperanza de que todos los niños y adultos jóvenes que necesiten un trasplante para la anemia aplásica grave tendrán la oportunidad de tener éxito con un TMO.

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE INSUFICIENCIA DE LA MÉDULA ÓSEA

La **anemia de Fanconi** y la **disqueratosis congénita** son trastornos genéticos asociados a un riesgo alto de sufrir una pancitopenia. La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por fragilidad cromosómica espontánea, que aumenta después de la exposición de los linfocitos de la sangre periférica a las sustancias que entrecruzan el ADN, como compuestos clastógenos como diepoxibutano, mitomicina C y mel-falán. Los pacientes con AF, además del riesgo de pancitopenia, muestran mucha tendencia a sufrir trastornos clonales de la hematopoyesis, como los síndromes mielodisplásicos y LMA. El TCMH puede rescatar la anemia

aplásica y evitar la aparición de trastornos clonales hematopoyéticos. En vista de sus defectos en los mecanismos de reparación del ADN, que son responsables de su fragilidad cromosómica, los pacientes con AF tienen una exquisita sensibilidad a las sustancias alquilantes y radioterapia. De este modo, deben prepararse para el aloinjerto con dosis reducidas de ciclofosfamida y solamente un uso sensato de la radiación. A muchos pacientes con AF se les ha trasplantado con éxito tras recibir una dosis baja de ciclofosfamida e irradiación toracoabdominal. Sin embargo, el uso de este régimen se asocia a una mayor incidencia de cánceres de cabeza y cuello tras el trasplante. La ciclofosfamida en dosis bajas combinada con fludarabina ha sido muy bien tolerada en pacientes con AF que tienen un donante compatible emparentado. La adición de dosis bajas de ICT y globulina antitimocítica (ATG) para aquellos con un donante no relacionado ha mostrado un éxito similar. Actualmente, la supervivencia general a los 5 años es de más del 90% en pacientes con AF que reciben TCMH antes de la transformación a tumor maligno hematológico. Sin embargo, debido a su trastorno subyacente, los pacientes con AF deben ser monitoreados de cerca en los años posteriores al trasplante para evaluar los efectos tardíos, incluyendo neoplasias malignas secundarias y endocrinopatías.

El TCMH alógeno sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo del fracaso medular grave asociado a la disqueratosis congénita, un raro síndrome congénito caracterizado también por atrofia y pigmentación reticular de la piel, distrofia ungual y leucoplaquia de la mucosa. Los resultados del aloinjerto en estos pacientes han sido relativamente malos, con una supervivencia a los 10 años del 20-30%, debido a las complicaciones tempranas y tardías, reflejando una mayor sensibilidad de las células endoteliales a la radioterapia y las sustancias alquilantes.

TALASERIA

El tratamiento tradicional (es decir, transfusión sanguínea y tratamiento quelante del hierro) ha mejorado espectacularmente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con talasemia, cambiando una enfermedad previamente mortal con una muerte temprana por una enfermedad crónica de progresión lenta compatible con una supervivencia prolongada. Sin embargo, el TCMH sigue siendo el único tratamiento curativo de los pacientes con talasemia. En estos pacientes, el riesgo de morir de complicaciones relacionadas con el trasplante depende sobre todo de su edad, el estado de sobrecarga de hierro y las infecciones víricas hepáticas concomitantes. Los adultos, en especial cuando se ven afectados por una hepatitis crónica activa, tienen un peor pronóstico que los niños. Entre los niños se han identificado tres clases de riesgo en función de tres parámetros, que son la regularidad en la quelación previa del hierro, el aumento de tamaño del hígado y la presencia de fibrosis portal. En los pacientes pediátricos sin hepatopatía que han recibido de forma periódica quelantes del hierro (pacientes de la clase 1), la supervivencia con independencia de la transfusión es superior al 90%, mientras que en los pacientes con bajo cumplimiento del tratamiento quelante del hierro y signos de hepatopatía grave (pacientes de la clase 3), la probabilidad de supervivencia ha sido del 60%. Con las mejoras en los cuidados de apoyo y los regímenes de acondicionamiento, incluso los pacientes con enfermedad hepática más avanzada han tenido excelentes resultados (fig. 161.2). Deben emplearse las combinaciones farmacológicas más eficaces (p. ej., las que incluyen la ciclosporina A y el metotrexato) para evitar la EICH. Se ha publicado que el resultado en los pacientes trasplantados de un donante no emparentado son similares a los de un paciente con HLA idénticos. El aumento del uso de sangre del cordón umbilical y los donantes haploidénticos están siendo explorados para aumentar el número de pacientes elegibles para el TCMH. Además, se están realizando avances en la terapia génica de la talasemia en ensayos, lo que podría cambiar el enfoque de esta enfermedad.

ANEMIA FALCIFORME

La gravedad de la enfermedad varía mucho entre los pacientes con anemia falciforme, y el 5-20% de la población afectada sufre una morbilidad significativa por crisis oclusivas vasculares y lesión pulmonar, renal o nerviosa. La hidroxiurea, un fármaco que favorece la síntesis de hemoglobina fetal, reduce la frecuencia y gravedad de estas crisis vasculares y mejora la calidad de vida de los pacientes con la anemia falciforme; sin embargo, el TCMH alógeno es el único tratamiento curativo de esta enfermedad por el momento. Aunque el TCMH puede curar la enfermedad por hemoglobina S homocigótica, hemoglobina S β 0 o hemoglobina SC, es difícil seleccionar a los candidatos adecuados para el trasplante. Los pacientes con anemia falciforme pueden sobrevivir decenios, pero algunos tienen una mala calidad de vida, con hospitalizaciones repetidas por crisis vasculares oclusivas dolorosas e infartos del sistema nervioso central (SNC).

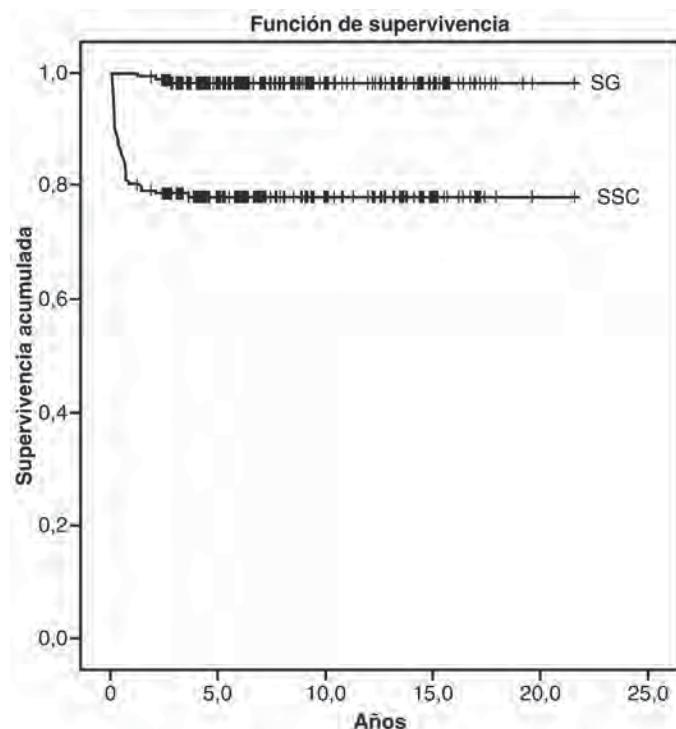


Fig. 161.2 Supervivencia global (SG) y supervivencia sin complicaciones (SSC) después del trasplante de células madre hematopoyéticas en niños de 1 año o menores con trasplante para β-talasemia mayor. (De Chaudhury S, Ayas M, Rosen C, et al: A multicenter retrospective analysis stressing the importance of long-term follow-up after hematopoietic cell transplantation for β-thalassemia, Biol Blood Marrow Transplant 23[10]:1695-1700, 2017.)

Las principales **indicaciones** para realizar el TCMH en los pacientes con enfermedad falciforme son el antecedente de accidentes cerebrovasculares, resonancia magnética con lesiones en el SNC asociadas a una alteración de la función neuropsicológica, la falta de respuesta a la hidroxiurea como demuestra el síndrome torácico agudo recidivante, las crisis vasculares oclusivas recidivantes, la anemia grave o la osteonecrosis. Los resultados del TCMH son mejores cuando se realiza en niños con un hermano con un HLA idéntico, con una probabilidad de curación del 80-90%. Sin embargo, el uso de trasplantes de donantes alternativos en esta población, incluyendo donantes no emparentados y donantes haploidénticos, está siendo investigado a través de una serie de ensayos clínicos y puede aumentar el número de pacientes elegibles para someterse a TCMH potencialmente curativos. También se están explorando regímenes de intensidad y toxicidad reducidas para reducir aún más la morbilidad y mortalidad relacionadas con los trasplantes, aunque la insuficiencia del injerto sigue siendo un problema importante en esta población de pacientes.

INMUNODEFICIENCIAS

El TCMH es el **tratamiento de elección** de los niños afectados por la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y otras inmunodeficiencias hereditarias, como el síndrome de Wiskott-Aldrich, la deficiencia de la adhesión del leucocito (DAL) y la enfermedad granulomatosa crónica (v. tabla 161.1). Con un hermano con un HLA idéntico, la probabilidad de supervivencia se acerca al 100%, con resultados menos favorables para los pacientes con injertos procedentes de familiares con un HLA parcialmente compatible. A algunos niños con IDCG, sobre todo aquellos sin actividad NK residual ni asentamiento de linfocitos T maternos, se les puede trasplantar sin recibir ningún régimen preparatorio, siendo habitualmente las células linfocíticas del donante los únicos elementos que se asientan. La implantación mantenida del donante es más difícil de conseguir en niños con síndrome de Omenn, linfohistiocitosis hemofagocítica o DAL. Las infecciones víricas y micóticas oportunistas graves aparecen antes de que el aloinjerto afecte de forma adversa al resultado del paciente después del TCMH. Debido a esto, a los pacientes con las inmunodeficiencias más graves se les debe trasplantar tan pronto como sea posible para prevenir complicaciones infecciosas.

ENFERMEDADES METABÓLICAS HEREDITARIAS

Las enfermedades metabólicas hereditarias son un amplio grupo de enfermedades que resultan de la acumulación de sustrato dentro de los tejidos causada por la disfunción del lisosoma o el peroxisoma. El uso de TCMH se ha establecido para una variedad de enfermedades metabólicas hereditarias, incluyendo mucopolisacaridosis tipo 1 (síndrome de Hurler) y adrenoleucodistrofia (ALD). Aunque algunas de estas enfermedades se pueden tratar con terapia de reemplazo de enzimas exógenas, las manifestaciones clínicas de la enfermedad tienden a progresar con el tiempo, especialmente la enfermedad en el SNC, donde la enzima no puede ser administrada de manera fiable. Se cree que someterse a un TCMH da lugar al injerto de células microgliales que son capaces de proporcionar nueva enzima a las áreas donde la terapia de reemplazo de enzimas, si está disponible, no puede tener un impacto sustancial. Múltiples estudios han mostrado resultados significativamente mejores para los pacientes que son diagnosticados de sus condiciones subyacentes relativamente temprano y son capaces de someterse a TCMH rápidamente, antes de que el daño significativo del sustrato acumulado sea irreversible.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

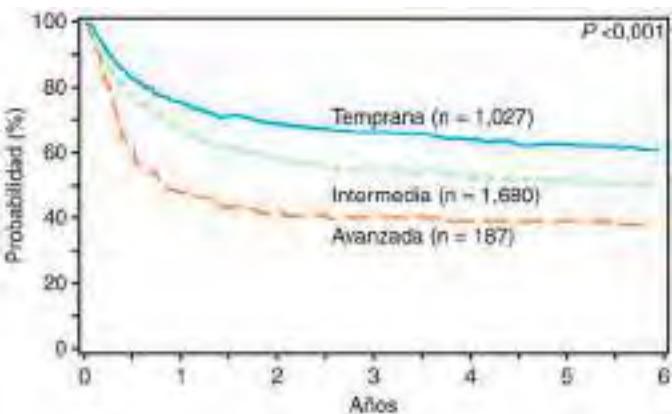


Fig. 162.1 Supervivencia después de un TCMH de donante no emparentado para la leucemia linfoblástica aguda (LLA), en menores de 18 años, 2004-2014. *Temprana*, primera remisión completa (CR1); *Intermedia*, segunda remisión completa o más (CR2 +); *Avanzada*, enfermedad activa. (De D'Souza A, Zhu X: Current uses and outcomes of hematopoietic cell transplantation [HCT], CIBMTR Summary Slides, 2016. <http://www.cibmtr.org>.)

Capítulo 162

Trasplante de células madre hematopoyéticas de fuentes o donantes alternativos

Rachel A. Phelan y David Margolis

Dos terceras partes de los pacientes que necesitan un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) no disponen de un hermano con un HLA idéntico. Se usan cada vez más fuentes alternativas de células madre hematopoyéticas (CMH), como **donantes no emparentados compatibles**, **sangre de cordón umbilical de donante no emparentado** y **familiares haploidénticos**. Cada una de estas opciones tiene ventajas y limitaciones, pero en lugar de considerarlas alternativas en competición deben considerarse estrategias complementarias que hay que elegir después de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios relativos para el mejor interés del paciente. La elección del donante dependerá de varios factores relacionados con la urgencia del trasplante, los factores relacionados con el paciente, la enfermedad y el trasplante, la experiencia del centro y la preferencia por el médico.

TRASPLANTES DE DONANTES NO EMPARENTADOS

Una de las estrategias más utilizadas para los niños que necesitan un aloinjerto y no tienen un hermano con el HLA idéntico es identificar a un donante no emparentado con un HLA compatible en un registro (fig. 162.1). Los registros internacionales de todo el mundo contienen más de 27 millones de donantes voluntarios en los que se ha tipificado el HLA. Los locus de la clase I del HLA-A, B y C y el locus de la clase II DRB1 son los que más influyen en el resultado del TCMH procedente de un voluntario no emparentado. Otros locus de la clase II (principalmente, DQB1 y DP1), así como haplotipos de KIR, están también empezando a considerarse cuando se elige a un donante, pero su impacto en el resultado está menos estudiado.

Aunque en el pasado se utilizaba la tipificación serológica (de baja resolución) para los locus HLA-A y HLA-B, en la actualidad a los donantes no emparentados se les elige utilizando la tipificación molecular (alélica) de alta resolución de los locus HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-DRB1. Se requiere una tipificación HLA menos estricta para las unidades de sangre del cordón umbilical, donde solo se utilizan HLA-A, HLA-B y HLA-DRB1. La probabilidad de encontrar un donante no emparentado con un HLA

compatible depende de la frecuencia del genotipo HLA, que está muy ligado al origen étnico del registro de donantes. Los datos del registro de donantes del Programa Nacional de Donantes de Médula Ósea (PNMD) y las unidades de sangre de cordón umbilical almacenadas estimaron que esencialmente cada paciente que necesita un trasplante podría encontrar un donante de manera oportuna, a pesar de la raza/grupo étnico del receptor, la disponibilidad del donante y la dosis celular. Sin embargo, muchos de estos pacientes pueden no tener acceso a un injerto «ideal», definido como una compatibilidad HLA de 8/8 para la médula ósea y 6/6 para la sangre del cordón umbilical. También se estima que para 2017 se añadirán otros 5,5 millones de donantes al registro, lo que hará aún más probable que se identifique al donante potencial óptimo.

Al principio, el polimorfismo del HLA y las limitaciones intrínsecas de las técnicas habituales de tipificación del HLA (es decir, serológicas) afectaron desfavorablemente a la precisión del estudio de compatibilidad, lo que aumenta las frecuencias de rechazo y la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica. La llegada de la tipificación molecular de antígenos de las clases I y II del HLA de resolución alta, unido al progreso en la profilaxis y el tratamiento de la EICH, ha dado lugar a una reducción de la mortalidad relacionada con el trasplante y una mejora de los resultados. De hecho, los resultados de un donante voluntario no emparentado completamente compatible son ahora análogos a los del TCMH de un hermano con un HLA idéntico. Los resultados de los trasplantes haploidénticos también están alcanzando a los de los donantes compatibles no emparentados, así como a los de los hermanos donantes compatibles.

Aunque la disparidad de un solo locus en los pacientes con leucemia puede verse como algo beneficioso por una reducción en la frecuencia de recaídas, causadas por el efecto de injerto contra leucemia (EICL) en pacientes con trastornos que no son malignos en los que el EICL no es beneficioso, solo se obtienen resultados óptimos cuando se selecciona a un donante compatible a nivel alélico con el receptor. En general, una sola disparidad en el HLA en la pareja donante-receptor, independientemente de su naturaleza antigenica o alélica, predice un mayor riesgo de mortalidad no leucémica; las múltiples disparidades alélicas en diferentes locus del HLA tienen un efecto perjudicial y se asocian incluso a peores resultados. Para reducir el riesgo de EICH aguda se ha empleado la **eliminación ex vivo de los linfocitos T del injerto**, con eficacia variable. Los estudios están examinando el agotamiento selectivo de los linfocitos T α/β de los donantes, que son los linfocitos T que impulsan la EICH, al tiempo que preservan las células T y las células asesinas naturales (NK), que pueden ser responsables del EICL y de la protección contra la infección.

Aunque la mayoría de los pacientes que han requerido un trasplante de donante compatible no emparentado han recibido un injerto de médula ósea o de células madre periféricas, para aquellos pacientes que precisan con urgencia un trasplante, el tiempo necesario para identificar a un donante adecuado a partir de un grupo, establecer su idoneidad y obtener las células puede llevar a una recaída y un fracaso del trasplante. En los pacientes de este subgrupo que necesitan urgentemente un trasplante, la atención se ha centrado en la sangre de cordón de donante no emparentado y el familiar no compatible con un HLA haploidéntico.

TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

El **trasplante de sangre del cordón umbilical** (TSCU) es una opción viable en niños que necesitan un TCMH alógico. El TSCU ofrece la ventaja de la falta de riesgos para los donantes, el menor riesgo de transmisión de infecciones y, para trasplantes de donantes no emparentados, la disponibilidad inmediata de células conservadas en frío, con una mediana de tiempo desde el inicio de la búsqueda hasta el trasplante de solo 3-4 semanas. Comparado con el trasplante de médula ósea (TMO), las ventajas del TSCU están representadas por la menor incidencia de EICH crónica y la posibilidad de usar donantes que tengan disparidades en el HLA con el receptor. A pesar de estas ventajas, la enorme experiencia obtenida en las últimas 2 décadas ha demostrado que los pacientes con un TSCU pueden verse expuestos a un mayor riesgo de complicaciones tempranas mortales, debidas sobre todo a la baja frecuencia de integración de la hematopoyesis del donante, la cinética tardía de recuperación del neutrófilo y la falta de transferencia adoptiva de linfocitos T de memoria específicos frente a microorganismos patógenos. La transferencia de linfocitos T de memoria del donante contribuye de forma significativa a una reconstitución inmunitaria temprana de los niños tras un trasplante de células madre alógenas de la sangre periférica o de médula ósea no manipulada.

Respecto a los aspectos del asentamiento y recuperación hematopoyéticas, se ha demostrado que existe una fuerte correlación inversa entre el número de células sanguíneas nucleadas del cordón infundidas por kilogramo de peso corporal del receptor y el riesgo de morir por causas relacionadas con el trasplante. En particular, el asentamiento del injerto es una preocupación significativa cuando las células nucleadas son menores de 2,5 por $10^7/\text{kg}$ de peso corporal del receptor. Como una unidad de sangre de cordón suele contener entre 1 por 10^9 y 1,8 por 10^9 células, no es sorprendente que el TSCU se emplee menos en adolescentes o adultos con un peso corporal de más de 40 kg. De hecho, se calcula que solo el 30% de las unidades de sangre del cordón umbilical (SCU) disponibles en el inventario del banco podrían ser suficientes para un paciente de 75 kg según la dosis umbral celular recomendada. Los esfuerzos se han centrado en enfoques capaces de aumentar el número de células de SCU que se trasplante. La selección de las unidades de sangre de cordón más ricas, la infusión de dos unidades en el mismo receptor (es decir, TSCU doble) y el trasplante de progenitores expandidos *ex vivo* se ha investigado mucho para mejorar los resultados del TSCU, lo que abre nuevos escenarios para una aplicación más amplia del procedimiento. Los resultados de este estudio se han contrastado con otro estudio más amplio, y han demostrado que no se aumenta la supervivencia en niños y adolescentes que reciben un TSCU doble.

Los resultados a largo plazo del trasplante de SCU son parecidos a los del trasplante con otras fuentes de CMH para neoplasias malignas hematológicas en la infancia. En pacientes con neoplasias malignas hematológicas, los receptores del TSCU pueden ser trasplantados por donantes con mayores diferencias en el HLA, reciben 1 log menos de células nucleadas, tienen retraso en la recuperación de neutrófilos y plaquetas, y muestran una incidencia reducida de EICH en comparación con los niños que reciben TMO de donantes no relacionados. En un estudio, hubo tasas similares de EICH aguda, pero significativamente menos de EICH crónica en pacientes que recibieron TSCU. Sin embargo, tanto la tasa de recaída como la probabilidad de supervivencia general no difirieron en los receptores pediátricos de TSCU o TMO no emparentados. Por tanto, en ausencia de un donante emparentado con un HLA idéntico, el TSCU no emparentado puede considerarse una opción adecuada para niños con trastornos malignos y no malignos. Los resultados del TSCU han tenido un interés particular en niños con ciertos desórdenes no malignos, para poder proceder al trasplante rápidamente y prevenir la progresión de la enfermedad. Un beneficio adicional es la posibilidad de tasas más bajas de EICH, que no tiene ningún beneficio en un paciente que recibe un trasplante por un trastorno no maligno.

TRASPLANTES HAPLOIDÉNTICOS

El TCMH de un donante con un HLA haploidéntico (**haplo-TCMH**) ofrece una fuente inmediata de CMH a casi todos los pacientes que no encuentran a un donante compatible, ya sea familiar o no, o una unidad de sangre de cordón adecuada. De hecho, casi todos los niños tienen al menos un familiar haploidéntico, con tres locus diferentes, que puede estar disponible pronto como donante. Los pocos pacientes que rechazan el trasplante haploidéntico tienen la ventaja de poder contar con rapidez con otro donante dentro de la familia. Además, esto puede representar un enfoque que resultaría atractivo en el contexto de la salud mundial, donde no se dispone de registros de donantes ni de técnicas de procesamiento celular más sofisticadas.

Se ha demostrado que la eliminación eficiente de los linfocitos T del injerto impide la EICH aguda y crónica, incluso cuando se usa médula ósea

de un pariente haploidéntico que difiere en tres locus principales del HLA. Esto se puede hacer *ex vivo* o *in vivo* con el uso de agentes quimioterapéuticos antes y después de la infusión celular. El uso de **ciclofosfamida después del trasplante** es una de las técnicas *in vivo* que se están incorporando ampliamente a los regímenes de trasplante haploidénticos. Los beneficios de la eliminación de los linfocitos T se demostraron por primera vez en el trasplante de niños con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Se han realizado más de 300 trasplantes en pacientes con IDCG usando donantes haploidénticos en todo el mundo, con una frecuencia alta de reconstitución inmunitaria parcial o completa a largo plazo.

La erradicación de células T maduras del injerto, necesaria para prevenir la EICH en un contexto de gran disparidad genética inmunitaria, hace que los receptores no puedan beneficiarse de la transferencia adoptiva de los linfocitos T de memoria que, a través de su expansión periférica, son el principal factor responsable de la protección de las infecciones en los primeros meses posteriores al trasplante. Un estado de profunda inmunodeficiencia dura al menos 4-6 meses tras el trasplante en receptores de haplo-TCMH. Se han diseñado estrategias avanzadas de infusions de líneas o clones de linfocitos T específicos frente a los microorganismos patógenos más frecuentes (virus de Epstein-Barr [VEB], citomegalovirus humano, *Aspergillus* y adenovirus) que se han probado con éxito en algunos ensayos piloto para proteger a receptores en el período inicial posterior al trasplante.

Se han desarrollado métodos selectivos de manipulación del injerto en trasplantes de donante haploidéntico y no emparentado. En particular se han obtenido resultados prometedores mediante la eliminación de los linfocitos T portadores de las cadenas α/β del receptor del linfocito T, el cual se cree que es un mediador de la EICH. También se eliminan los linfocitos B para evitar la enfermedad linfoproliferativa relacionada con el VEB. Con este abordaje, el paciente puede beneficiarse de la transferencia adoptiva de progenitores hematopoyéticos comprometidos, linfocitos NK maduros y linfocitos T γ/δ^+ , los cuales pueden conferir una protección en contra de infecciones que amenazan la vida así como facilitar el EICL.

Se han publicado más resultados del haplo-TCMH en adultos que en niños. La probabilidad publicada de supervivencia a los 3-4 años del haplo-TCMH en niños con leucemia aguda va del 18 al 48%. La supervivencia está influida por muchos factores, entre los que el más importante es el estado de remisión en el momento del trasplante, con peores resultados en los niños con leucemias mielocíticas que en aquellos con leucemias linfocíticas. En el TCMH con incompatibilidad del haplotipo de progenitor a niño, los pacientes con leucemia aguda que recibieron trasplante de la madre tuvieron menos recaídas que los receptores de trasplantes paternos, lo que se traduce en una mejor supervivencia sin complicaciones.

Durante muchos años se ha considerado que la falta del EICL mediada por linfocitos T hace a los receptores de aloinjertos desprovistos de linfocitos T más proclives a la recaída de la leucemia. Sin embargo, se ha demostrado que el EICL mostrado por los linfocitos NK del donante puede compensar esta falta de alorreactividad específica de los linfocitos T cuando se emplea a un familiar alorreactivo NK con un HLA distinto como donante.

ALORREACTIVIDAD DE LINFOCITOS NK DEL DONANTE FRENTE AL RECEPTOR

Los linfocitos *natural killer* son los primeros linfocitos del donante en recuperarse después del TCMH. La alorreactividad de linfocitos NK del donante frente al receptor deriva de una diferencia entre clones NK del donante, que portan receptores inhibidores específicos frente a las moléculas de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) propio, y los ligandos de la clase I del MHC de las células receptoras. Los linfocitos NK están preparados para provocar citólisis mediante varios receptores activadores, que desempeñan un papel importante en el EICL mediado por linfocitos NK. Los linfocitos NK humanos discriminan las formas alélicas de las moléculas del MHC a través de **receptores de tipo inmunoglobulínico del linfocito citolítico (KIR)**, que muestran una distribución clonal, de manera que cada célula del repertorio lleva al menos un receptor que es específico frente a moléculas de la clase I del MHC propio. Como los linfocitos NK coexpresan receptores inhibidores frente a las moléculas de la clase I del MHC propio, no lisán a las células propias. Cuando se enfrentan a objetivos alógenos, los linfocitos NK perciben la falta de expresión de alelos de la clase I propios y median alorreacciones. En los trasplantes incompatibles hay muchas parejas de donantes y receptores en las que los linfocitos NK inhibidores del donante no reconocen los alelos de la clase I del receptor como propios. En consecuencia, los linfocitos NK del donante no se bloquean y se activan para lisar las células linfohematopoyéticas del receptor.

Los estudios de haplo-TCMH incompatibles demuestran que las disparidades en la clase I del MHC, que generan una respuesta alorreactiva de los linfocitos NK del injerto frente al huésped, erradicarán las células leucémicas,

mejoran la implantación y protegen de la EICH mediada por linfocitos T. El potencial de alorreactividad NK del donante contra el receptor, que puede predecirse a partir de la tipificación estándar del HLA, está siendo cada vez más examinado cuando se selecciona al donante. Aunque la importancia del haplotipo KIR en los trasplantes que no sean haploidénticos aún no se ha aclarado completamente en la población pediátrica, su papel en la prevención de la EICH y de las recaídas ha demostrado ser cada vez más beneficioso en la población adulta.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS AUTÓLOGO

El **trasplante autólogo**, que usa la propia médula almacenada del paciente, se asocia a un riesgo bajo de complicaciones relacionadas con el trasplante que sean peligrosas para la vida, aunque la principal causa de fracaso es la recidiva de la enfermedad. La médula ósea fue la única fuente de células madre empleada en pacientes que recibían autoinjertos. En los últimos años, la gran mayoría de los pacientes tratados con TCMH autógenos reciben progenitores hematopoyéticos movilizados en la sangre periférica por medio de citocinas (sobre todo, factor estimulante de colonias de granulocitos) o citocinas más fármacos citotóxicos. Un antagonista de CXCR4 (plerixafor) puede ser sumamente eficaz para movilizar progenitores hematopoyéticos en la periferia. Cuando se compara con la médula ósea, el uso de progenitores de la sangre periférica se asocia a una recuperación hematopoyética más rápida y a un resultado comparable. Una preocupación importante en los pacientes con neoplasias malignas que reciben un TCMH autógeno está representada por el riesgo de reinfundir células malignas con el injerto; los progenitores tumorales contenidos en el injerto pueden contribuir a la recidiva de la enfermedad maligna original. Esta observación ha proporcionado la base de la **purga tumoral** usando estrategias avanzadas dirigidas a reducir o eliminar la contaminación tumoral en el injerto.

El TCMH autólogo se emplea sobre todo en niños seleccionados con recaídas de linfomas y ciertos tumores sólidos ([tabla 162.1](#)).

Los pacientes con linfomas sensibles y carga tumoral pequeña muestran resultados favorables tras un TCMH autólogo, con supervivencias sin complicaciones del 50-60%, mientras que los pacientes de riesgo alto con tumores voluminosos o enfermedad poco reactiva al tratamiento tienen un pronóstico pobre, con una supervivencia del 10-20%.

El TCMH autógeno en pacientes con un neuroblastoma de alto grado se asocia a mejores resultados que la quimioterapia tradicional. Un estudio del Children's Oncology Group (COG) demostró una ventaja de supervivencia al realizar dos trasplantes secuenciales, o **en tandem**, que utilizan diferentes agentes quimioterapéuticos. Debido a estos mejores resultados, los trasplantes autólogos en tandem se consideran ahora el tratamiento estándar recomendado. En estos pacientes, la infusión después del trasplante de un anticuerpo monoclonal dirigido contra una molécula (GD2) expresada en la superficie de las células del neuroblastoma confiere protección contra el riesgo de recidiva tumoral.

En los niños con tumores encefálicos con riesgo alto de recaída, o resistencia a la quimioterapia e irradiación tradicionales, la toxicidad limitante de la dosis para el tratamiento intensificador es la mielosupresión, lo que deja un hueco para el rescate con células madre. Varios estudios han proporcionado resultados alentadores para los pacientes con diferentes tipos histológicos de tumores encefálicos tratados con TCMH autógeno.

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

Tabla 162.1

Indicaciones del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en las enfermedades pediátricas

- Recaída de linfoma de Hodgkin o no hodgkiniano
- Estadio IV o recaída de neuroblastoma
- Tumores encefálicos de alto riesgo, recidivados o resistentes
- Sarcoma de Ewing en estadio IV
- Enfermedades autoinmunitarias peligrosas para la vida y resistentes a tratamientos tradicionales

Capítulo 163

Enfermedad de injerto contra huésped, rechazo y enfermedad venooclusiva

Rachel A. Phelam y David Margolis

Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad tras un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alógico es la **enfermedad de injerto contra huésped (EICH)**, que se debe al asentamiento de linfocitos inmunocompetentes en un huésped inmunodeficiente que muestra diferencias de histocompatibilidad con el donante. Estas diferencias entre el donante y el huésped pueden dar lugar a la activación de los linfocitos T del donante contra los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) del receptor o antígenos de histocompatibilidad secundarios. La EICH suele subdividirse en dos formas: la **EICH aguda**, que aparece en los 3 meses siguientes al trasplante, y la **EICH crónica**, que, aunque relacionada, es una enfermedad diferente que aparece más tarde y muestra algunas de las manifestaciones clínicas y anatomo patológicas que recuerdan a las observadas en algunos trastornos autoinmunitarios (p. ej., esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren).

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA

La EICH aguda se debe a linfocitos T alorreactivos del donante contenidos en el injerto, que atacan antígenos del receptor no compartidos presentes en los tejidos diana. Un proceso en tres pasos genera el síndrome clínico. Primero, el daño tisular inducido por el acondicionamiento activa a las células presentadoras de antígeno del receptor, que presentan aloantígenos del receptor a los linfocitos T del donante transferidos con el injerto y secretan **citocinas**, como la interleucina (IL)-12, lo que favorece la polarización de la respuesta del linfocito T en la dirección del tipo 1. Segundo, en respuesta a antígenos del receptor, los linfocitos T del donante se activan, proliferan, expanden y generan citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , la IL-2 y el interferón (IFN)- γ . En el tercer paso del proceso, estas citocinas provocan lesiones tisulares y promueven la diferenciación de los linfocitos T CD8 $^{+}$ citotóxicos, que, junto a los macrófagos, matan a las células del receptor y lesionan más los tejidos.

La EICH aguda suele aparecer a las 2-8 semanas del trasplante. Las **manifestaciones** primarias dependen de la localización involucrada y pueden incluir un exantema maculopapuloso eritematoso ([figs. 163.1 y 163.2](#)), una anorexia persistente, vómitos y diarrea, y la afectación hepática con aumento de las concentraciones de bilirrubina, alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP). El diagnóstico puede beneficiarse de una biopsia cutánea, hepática o digestiva para su



Fig. 163.1 Enfermedad de injerto contra huésped aguda. Es común el compromiso del cuero cabelludo, las orejas, las palmas de las manos y las plantas de los pies. (De Paller AS, Mancini AJ, editores: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 577.)

confirmación. Se ve la lesión endotelial y los infiltrados linfocíticos en los órganos afectados. La epidermis y los folículos pilosos de la piel se dañan, los conductos biliares hepáticos pequeños muestran una rotura segmentaria y hay una destrucción de las criptas y úlceras mucosas en el tubo digestivo (TD). La EICH aguda de grado I (solo exantema cutáneo) tiene un pronóstico favorable y a menudo no precisa tratamiento. La EICH aguda de grado II es una enfermedad multiorgánica moderadamente grave que exige tratamiento inmunodepresor. La EICH aguda de grado III es una enfermedad multiorgánica grave y la de grado IV es un trastorno que amenaza la vida y a menudo acaba con ella ([tabla 163.1](#)).

La **profilaxis farmacológica** estándar de la EICH tras un aloinjerto no manipulado se apoya sobre todo en la administración después del trasplante de fármacos inmunodepresores como la ciclosporina, el tacrolimus o combinaciones de ambos, a menudo con metotrexato o prednisona, anticuerpos contra los linfocitos T, micofenolato de mofetilo (MMF) u otros fármacos inmunodepresores. La infusión de ciclofosfamida los días 3 y 5 después del trasplante se han propuesto como estrategia para deplecionar linfocitos T alorreactivos del donante que se activan, tras exponerse a antígenos del receptor. Este enfoque ha tenido éxito en pacientes sometidos a trasplantes haploidénticos. La infusión previa al trasplante de globulina antitimocítica (ATG) o anticuerpos monoclonales (AcM) como el alemtuzumab se utiliza



Fig. 163.2 Enfermedad de injerto contra huésped aguda. Erupción casi confluyente de máculas y pápulas eritematosas en un recién nacido inmunodeficiente tratado con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y transfusión de sangre no irradiada. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 577.)

mucho para modular la alorreactividad de los linfocitos T del donante, en particular en los pacientes que han recibido un aloinjerto de un donante no emparentado o parcialmente compatible. Otro método que se ha usado ampliamente en la práctica clínica es eliminar los linfocitos T del injerto (**vaciado de linfocitos T**). Otros enfoques, a través de ensayos clínicos, se están utilizando para eliminar selectivamente los linfocitos T α/β , que se cree que son los responsables del desarrollo de la EICH, a la vez que se preservan los linfocitos T γ/δ con el fin de mantener el efecto de injerto contra leucemia (EICL) y la capacidad de combatir la infección. Cualquier forma de profilaxis de la EICH puede socavar por sí misma la reconstitución inmunitaria posterior al trasplante, lo que aumenta el riesgo de muertes relacionadas con infecciones. La eliminación de linfocitos T del injerto tradicionalmente se ha asociado a un mayor riesgo de recidiva de la leucemia en los pacientes que han recibido trasplantes de hermanos o de voluntarios no emparentados con el mismo HLA.

A pesar de la profilaxis, aparece una EICH aguda significativa en aproximadamente el 30% de los receptores de TCMH de un hermano compatible y en hasta el 60% de los receptores de TCMH de donantes no emparentados. Estos números son estimados y el riesgo actual de EICH aguda es muy variable, dependiendo de varios factores. El riesgo de desarrollar EICH está aumentado por el diagnóstico de una enfermedad maligna, edades avanzadas del donante y el receptor y en pacientes que reciben un aloinjerto sin manipular y la profilaxis de la EICH con solo un fármaco. El factor de riesgo más importante de la EICH aguda es la presencia de disparidades en las moléculas del HLA entre el donante y el receptor.

La EICH aguda suele tratarse al principio con glucocorticoides; alrededor del 40-50% de los pacientes muestra una respuesta completa a los corticoides. El riesgo de mortalidad relacionada con el trasplante es mucho mayor en los pacientes que no respondieron a los corticoides que en los que mostraron una respuesta completa. Se han obtenido resultados prometedores en niños con EICH aguda resistente a esteroides usando **celulas estromales mesenquimatosas**, que pueden amortiguar la respuesta inflamatoria asociada a la EICH aguda. Se han utilizado en pacientes con EICH aguda resistente a esteroides el MMF, la pentostatina o AcM dirigidos a moléculas expresadas en linfocitos T o citocinas liberadas durante la cascada inflamatoria (incluyendo infliximab y etanercept dirigidos a TNF, y tocilizumab dirigido a IL-6), que son la base de la fisiopatología de la EICH. No hay datos claros que muestren la superioridad de uno de estos enfoques sobre los otros. La **fototerapia extracorpórea** es otro tratamiento de segunda línea para la EICH y es más eficaz para la EICH de la piel. La sangre periférica de un paciente se expone a un compuesto fotosensible y luego a la luz ultravioleta. Las células se reinvierten en el paciente. Se cree que este proceso produce un aumento de la apoptosis de los linfocitos responsables de la EICH, así como un aumento de la regulación de las citocinas antiinflamatorias y de las células T reguladoras.

Tabla 163.1 Estadificación y graduación clínica* de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH)

ESTADIO	PIEL (SOLO ERITEMA ACTIVO)	HÍGADO (BILIRUBINA)	TRACTO GASTROINTESTINAL SUPERIOR	TRACTO GASTROINTESTINAL INFERIOR (DEPOSICIONES/DÍA)
0	Exantema de EICH no activo (eritematoso)	<2 mg/dl	Náuseas, vómitos o anorexia ausente o intermitente	Adultos: <500 ml/día o <3 deposiciones/día Niños: <10 ml/kg/día o <4 deposiciones/día
1	Exantema maculopapuloso <25% de SC	2-3 mg/dl	Náuseas, vómitos o anorexia persistente	Adultos: 500-999 ml/día o 3-4 deposiciones/día Niños: 10-19,9 ml/kg/día o 4-6 deposiciones/día
2	Exantema maculopapuloso del 25-50% de SC	3,1-6 mg/dl		Adultos: 1.000-1.500 ml/día o 5-7 deposiciones/día Niños: 20-30 ml/kg/día o 7-10 deposiciones/día
3	Exantema maculopapular >50% de SC	6,1-15 mg/dl		Adultos: >1.500 ml/día o >7 deposiciones/día Niños: >30 ml/kg/día o >10 deposiciones/día
4	Eritrodermia generalizada (>50% de SC) con formación de ampollas y descamación >5% de SC	>15 mg/dl		Dolor abdominal severo con o sin ileo o heces muy sanguinolentas (independientemente del volumen de las heces)

*Grado clínico general (basado en el compromiso más grave de los órganos diana):

Grado 0: sin estadio 1-4 de cualquier órgano.

Grado I: estadio 1-2 de la piel sin compromiso hepático, TGI superior o TGI inferior.

Grado II: erupción cutánea en estadio 3 y/o hígado en estadio 1 y/o TGI superior en estadio 1 y/o TGI inferior en estadio 1.

Grado III: estadio 2-3 del hígado y/o estadio 2-3 del TGI inferior, con estadio 0-3 de la piel y/o estadio 0-1 del TGI superior.

Grado IV: estadio 4 de la piel, el hígado o el TGI inferior, con estadio 0-1 del TGI superior.

TGI, tracto gastrointestinal; SC, superficie corporal.

De Harris AC, Young R, Devine S, et al: International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium, *Biol Blood Marrow Transplant* 22:4-10, 2016.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA

La EICH crónica aparece o persiste más de 3 meses después del trasplante y es la complicación tardía más frecuente del TCMH alógeno, con una incidencia aproximada del 25% en los niños. La EICH crónica es la principal causa de mortalidad y morbilidad sin relación con la recaída en los que han sobrevivido mucho tiempo con un TCMH. La EICH aguda se ha reconocido como el factor más importante que predice la aparición de la forma crónica de la enfermedad. El uso de voluntarios no emparentados compatibles como donantes, y el uso de sangre periférica como fuente de células madre, ha aumentado la incidencia y gravedad de la EICH crónica. Otros factores que predicen la aparición de la EICH crónica son las edades avanzadas del donante y el receptor, el donante femenino para un receptor masculino, el diagnóstico de neoplasia maligna y el uso de la irradiación corporal total (ICT) como parte del régimen preparatorio.

La EICH crónica es un trastorno de la regulación inmunitaria caracterizado por la producción de autoanticuerpos, el aumento del depósito de colágeno y la fibrosis, y por síntomas parecidos a los de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias (tabla 163.2). Las citocinas predominantes en la fisiopatología de la EICH crónica suelen ser citocinas del tipo II, como la IL-4, la IL-5 y la IL-13. La IL-4 y la IL-5 contribuyen a la eosinofilia y a la hiperactividad del linfocito B con aumento de los títulos de IgM, IgG e IgE. Las gammapatías monoclonales asociadas indican una alteración de la regulación clonal. La EICH crónica depende del desarrollo y persistencia de linfocitos T del donante que no toleran al receptor. La maduración de las células madre trasplantadas dentro de un timo dañado podría llevar a errores en la selección negativa y a la producción de células que no toleran抗原s del receptor y, por tanto, son autorreactivas o, de forma más precisa, **reactivas frente al receptor**. Esta actividad inmunitaria continua da lugar a las manifestaciones clínicas que recuerdan a una enfermedad autoinmunitaria sistémica con lesiones cutáneas liquenoides y esclerodérmicas, síndrome seco, artritis,

contracturas articulares, bronquiolitis obliterante y degeneración de conductos biliares con colestasis.

Los pacientes con una EICH crónica que afecta solo a la piel y al hígado tienen una evolución favorable (figs. 163.3 y 163.4). La enfermedad multiorgánica extensa puede asociarse a una calidad de vida muy deteriorada, infecciones recidivantes asociadas a regímenes inmunosupresores prolongados para controlar la EICH y a una elevada mortalidad. La morbilidad y mortalidad son mayores en pacientes con un **inicio progresivo** de una EICH crónica que sigue directamente a una EICH aguda, intermedias en aquellos con un **inicio quiescente** tras la resolución de una EICH aguda y menores en los pacientes con un **inicio nuevo** sin una EICH aguda. La EICH crónica se puede clasificar como leve, moderada o grave, dependiendo de la extensión involucrada. La monoterapia con prednisona es el tratamiento estándar actualmente, aunque se han empleado otros tratamientos, como la fotoférésis extracorpórea, el MMF, los AcM anti-CD20 y la pentostatina, con un éxito variable. El tratamiento con mesilato de imatinib, que inhibe la síntesis de colágeno, ha sido eficaz en algunos pacientes con EICH crónica y características escleróticas. Como consecuencia de una inmunosupresión prolongada, los pacientes con una EICH



Fig. 163.3 Enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICH), liquenoide. Después del trasplante de médula ósea, este niño tuvo EICH aguda y posteriormente desarrolló pápulas y placas escamosas cutáneas típicas del liquen plano. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 577.)



Fig. 163.4 Enfermedad crónica de injerto contra huésped. Obsérvese la extensa alopecia del cuero cabelludo con discromía y numerosas placas esclerodérmicas del cuero cabelludo y la espalda. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 579.)

Tabla 163.2 Hallazgos clínicos en la enfermedad de injerto contra huésped crónica

SISTEMAS ORGÁNICOS	SÍNTOMAS Y SIGNOS
Sistémico	Inmunodeficiencias e infecciones recidivantes
Piel	Liquen plano, esclerodermia, hiperpigmentación o hipopigmentación, eritema, pecas, ictiosis, ulceraciones Contracturas de flexión Cicatrices vaginales Onicólisis Pérdida de uñas
Pelo	Alopecia, cicatricial o no cicatricial
Boca	Síndrome de Sicca, liquen plano, despapilación de la lengua con abigarraciones, márgenes laterales con forma ondulada, xerostomía, mucocle
Articulaciones	Miositis/tendinitis difusa, artritis, contracturas
Ojos	Disminución del lagrimeo, esclerótica inyectada, conjuntivitis cicatricial, queratopatía
Hígado	Aumento de enzimas, colestasis, hepatomegalia, cirrosis
Tracto gastrointestinal	Retraso en el desarrollo, malabsorción, diarrea crónica Estenosis esofágica
Pulmones	Tos, disnea, respiración sibilante Bronquiolitis obliterante, estertores crónicos, neumotórax, fibrosis
Sangre	Trombocitopenia, eosinofilia, cuerpos de Howell-Jolly (disfunción esplénica)

crónica son particularmente proclives a las infecciones y deben recibir la profilaxis antibiótica adecuada, incluida la trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX). La EICH crónica se resuelve en la mayoría de los pacientes pediátricos, pero puede precisar 1-3 años de tratamiento inmunosupresor antes de que se pueda retirar el tratamiento sin que recidive la enfermedad. La EICH crónica promueve el desarrollo de neoplasias secundarias, en particular en pacientes con anemia de Fanconi, y tiene un importante impacto en la calidad de vida.

FRACASO DEL INJERTO

El fracaso del injerto es una complicación grave que expone a los pacientes a un riesgo alto de infección mortal. El **fracaso primario del injerto** se define como la imposibilidad de alcanzar un recuento de neutrófilos de 0,5 por $10^9/l$ después del trasplante. El **fracaso secundario del injerto** es la pérdida de los recuentos sanguíneos tras un asentamiento inicial transitorio de las células del donante. Las causas del fracaso del injerto tras un trasplante autógeno o alógico son el trasplante de una dosis inadecuada de células madre (observada con mayor frecuencia en niños que reciben un trasplante de sangre de cordón) y las infecciones víricas, como el citomegalovirus o el virus del herpes humano del tipo 6, que a menudo se asocian a la activación de los macrófagos del receptor. Sin embargo, el fracaso del injerto tras un trasplante alógico se debe, sobre todo, a un rechazo inmunitario del injerto por parte de los linfocitos T residuales del receptor que sobreviven al régimen acondicionador.

El **diagnóstico** del fracaso del injerto debido a un mecanismo inmunitario se basa en el examen de la sangre periférica y de un aspirado y biopsia de la médula ósea, junto al análisis molecular del estado químérico. La persistencia de linfocitos del huésped en los receptores de trasplantes alógenos con fracaso del injerto indica un rechazo inmunitario. El riesgo de rechazo del injerto inmunitario es mayor en los pacientes con discordancias en el HLA, injertos en los que se han eliminado los linfocitos T, regímenes acondicionadores de menor intensidad y trasplantes de escasas células madre, y en los receptores sensibilizados a los antígenos del HLA o, con menor frecuencia, a antígenos de histocompatibilidad secundarios. La alosensibilización surge como consecuencia de transfusiones anteriores de hemoderivados y se observa en particular en receptores con anemia aplásica, anemia falciforme y talasemia. En el TCMH para enfermedades no malignas, como las mucopolisacaridosis, el fracaso del injerto también lo facilita la falta de un tratamiento previo con fármacos citotóxicos e inmunosupresores. En la talasemia, el fracaso del injerto también lo favorece la expansión de células hematopoyéticas del receptor. La profilaxis de la EICH con metotrexato, un antimetabolito, y la profilaxis frente a las infecciones con TMP/SMX o ganciclovir también pueden retrazar el asentamiento del injerto.

El **tratamiento** del fracaso del injerto suele exigir la eliminación de todas las posibles sustancias mielotóxicas del régimen terapéutico y el intento de un ensayo corto con factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor estimulante de colonias de granulocitos. Con frecuencia se emplea un segundo trasplante, habitualmente precedido de un régimen muy inmunosupresor, para rescatar a los pacientes que experimentan un fracaso del injerto. Los regímenes de intensidad alta se toleran generalmente mal si se administran menos de 100 días después de un trasplante debido a los efectos tóxicos acumulados, pero este riesgo debe equilibrarse con el riesgo de infección por neutropenia y linfocitopenia prolongadas.

ENFERMEDAD VENOOCCLUSIVA

La enfermedad hepática venooclusiva (EVO), también conocida como **síndrome de obstrucción sinusoidal**, debutá con hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho y pérdida de peso con retención de líquido y ascitis. Es el resultado de un daño epitelial dentro del hígado, que puede progresar a disfunción multiorgánica. El inicio suele ser antes de 30 días después del trasplante, con una incidencia de alrededor del 15% dependiendo de la intensidad del protocolo de acondicionamiento. Los factores de riesgo son la edad baja, la enfermedad hepática anterior (fibrosis, cirrosis), la radiación abdominal, los trasplantes repetidos, el neuroblastoma, la osteopetrosis y la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. La forma grave de EVO tiene una mortalidad elevada (mayor de un 80%) sin tratamiento.

Como profilaxis se ha utilizado tradicionalmente ácido ursodesoxicólico y ocasionalmente heparina; solo la **defibrotida** ha demostrado cierta eficacia en la prevención y el tratamiento de la enfermedad venooclusiva. Un estudio en tercera fase demostró mejoría en la supervivencia y la tasa de respuesta a la EVO en pacientes tratados con defibrotida. La defibrotida es una combinación de oligodesoxirribonucleótidos porcinos que reduce la actividad procoagulante que potencia las propiedades fibrinolíticas de las células endoteliales. La defibrotida está aprobada por la Food and Drug

Administration (FDA) para el tratamiento de la EVO en pacientes adultos y pediátricos con disfunción renal o pulmonar después del TCMH. La defibrotida se utiliza a menudo como profilaxis en Europa, con datos que muestran su eficacia, pero este uso aún no está aprobado en Estados Unidos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 164

Complicaciones infecciosas del trasplante de células madre hematopoyéticas

Anna R. Huppler

Los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) experimentan una inmunodeficiencia transitoria pero profunda. El riesgo de infección depende de la etapa posterior al trasplante (preinjerto y postinjerto), la inmunosupresión en curso, la interrupción de las funciones de barrera (catéteres permanentes, enfermedad de injerto contra huésped [EICH], mucositis) y las infecciones preexistentes (Fig. 164.1). Los enfoques de manejo pueden incluir el uso de antimicrobianos profilácticos, antimicrobianos preventivos para la infección antes de la enfermedad sintomática o el tratamiento antimicrobiano de la infección documentada o sospechada.

Inmediatamente después del trasplante, la ausencia o escasez de neutrófilos (**neutropenia**) hace que los pacientes sean proclives a las infecciones bacterianas y micóticas. En consecuencia, la mayoría de los centros comienza el tratamiento antipseudomonas y antimicótico profiláctico durante el régimen acondicionador. A pesar de estas medidas profilácticas, la mayoría de los pacientes presenta fiebre y signos de infección en el periodo temprano posterior al trasplante. Los microorganismos patógenos más frecuentes son bacterias gramnegativas entéricas y hongos. Una vía venosa central, que se emplea habitualmente en todos los niños con TCMH, es un factor de riesgo significativo de infecciones. Las especies de estafilococos y *Candida* son las más frecuentes en las infecciones relacionadas con catéteres (v. cap. 206). Las cepas multirresistentes a fármacos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* son un problema emergente, con una prevalencia altamente variable entre los centros. Las enfermedades graves de las vías respiratorias inferiores causadas por virus respiratorios estacionales, como la influenza, el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la parainfluenza y el metapneumovirus humano, pueden producirse durante la fase previa o posterior al injerto. Las directrices publicadas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos abordan el manejo de la fiebre y la neutropenia después del TCMH.

Los receptores de TCMH siguen teniendo un mayor riesgo de sufrir infecciones graves, incluso después de normalizarse el recuento de neutrófilos, debido a la prolongada depresión de la función y el número de linfocitos T. Las manifestaciones de la EICH, así como la terapia de inmunosupresión asociada, son un factor adicional para las infecciones virales y micóticas oportunistas. Después de un trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU), las infecciones son la consecuencia de un asentamiento lento del injerto y de la virginidad de los linfocitos T. En trasplantes haploidénticos, la deplección de linfocitos T produce un aumento del riesgo de infección en los primeros 4-6 meses. Los receptores de este tipo de trasplante, así como los que reciben TSCU, no presentan el beneficio de la transferencia adoptiva de linfocitos T derivados del donante, con experiencia antigenética. Para los receptores de TCMH después del injerto, la enfermedad micótica invasiva, los herpesvirus y las infecciones por adenovirus representan una complicación amenazante para la vida que afecta significativamente a los resultados. Otros patógenos que se han de considerar son las micobacterias no tuberculosas, virus BK, *Clostridium difficile* y norovirus.

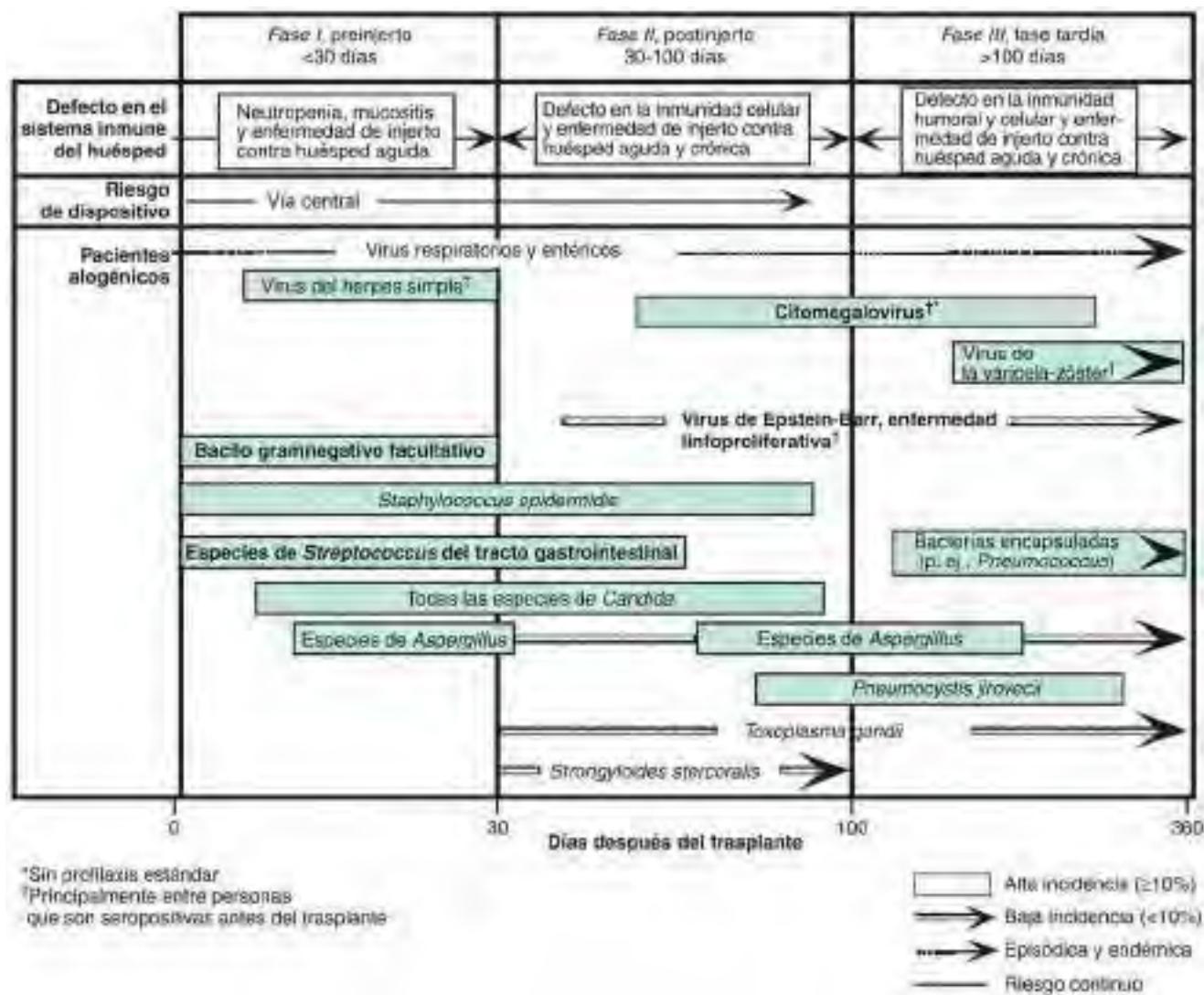


Fig. 164.1 Fases de las infecciones oportunistas entre los receptores de TCMH alógenicos. (De los Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic sickle cell transplant recipients, MMWR 49(RR-10):1-128, 2000.)

La **enfermedad micótica invasiva (EMI)** sigue siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad infecciosa en los receptores alógenos de TCMH. Se considera el tratamiento empírico de la EMI para los pacientes con TCMH con fiebre persistente a pesar de 96 horas de tratamiento antibiótico de amplio espectro. Los organismos más comunes son las especies de *Aspergillus* y *Candida*. Las infecciones también se dan con hongos que no son *Aspergillus*, incluyendo especies de *Mucor* y *Rhizopus* (entre otros agentes de mucormicosis), *Fusarium* y *Scedosporium*. *Pneumocystis jirovecii* es una causa única e incultivable de neumonía micótica en pacientes inmunocomprometidos. A pesar de la administración rápida e intensiva de fármacos antimicóticos, los casos demostrados de EMI continúan teniendo tasas de mortalidad del 20-70%. La EMI se puede presentar de forma temprana después del trasplante, aunque existe un cambio hacia la presentación de la infección en el periodo posterior al injerto en presencia de EICH. El riesgo de sufrir una EMI está influenciado sobre todo por una historia de infecciones micóticas previas, la duración de la neutropenia, el tratamiento corticoideo, el daño de la mucosa (EICH, la infección por CMV posterior al trasplante, las infecciones víricas de vías respiratorias) y, para la candidiasis, la presencia de catéter venoso central.

La **candidiasis diseminada** se presenta frecuentemente como una infección asociada a un catéter venoso central. Sin embargo, hasta el 50% de los pacientes con candidiasis diseminada no presentan hemocultivos positivos. Los pacientes con y sin candidemia pueden tener infección de órganos normalmente estériles, incluyendo hígado, bazo, riñón, cerebro, corazón y ojos. Las tasas de mortalidad en las series pediátricas oscilan entre el 10 y el 25%. Las **equinocandinas** (micafungina, caspofungina) son los fármacos iniciales de elección para la candidiasis en pacientes inmunocomprometidos.

La forma más común de presentación de la **aspergilosis invasiva** es la aspergilosis pulmonar. La mucosa de la vía aérea superior (nariz y senos) puede ser también el lugar de infección inicial. La infección progresó desde el pulmón o los senos paranasales por extensión directa a través de los tejidos o por invasión de los vasos, lo que da lugar a una diseminación hematogena al cerebro y otros órganos. El primer hallazgo radiológico clásico de la enfermedad son uno o más pequeños nódulos pulmonares (figs. 164.2 y 164.3). A medida que un nódulo se agranda, el denso núcleo central del tejido puede verse rodeado de edema o hemorragia, formando un borde borroso conocido como el *signo del halo*. Cuando la función de la médula ósea se recupera, el core central se puede cavitarse, creando el *signo de media luna*. Desafortunadamente, los signos radiográficos, incluyendo el signo del halo, el signo de media luna y la cavitación, tienen baja sensibilidad en pacientes pediátricos. Se utilizan criterios clínicos para diagnosticar EMI probada o probable, que requieren datos microbiológicos directos o indirectos. El diagnóstico directo basado en el cultivo requiere procedimientos invasivos, como la endoscopia de los senos paranasales o la biopsia de pulmón. Las medidas indirectas, conocidas como biomarcadores fúngicos, se utilizan en pacientes adultos con TCMH para detectar o diagnosticar la aspergilosis. Hay menos datos disponibles para los pacientes pediátricos, y actualmente ninguna guía importante apoya el uso rutinario de biomarcadores fúngicos para diagnosticar la enfermedad en niños inmunocomprometidos. El **galactomanano** del suero o del líquido de lavado broncoalveolar es un componente prometedor de las estrategias diagnósticas actuales debido a su alto valor predictivo negativo para la aspergilosis; sin embargo, la falta de detección de mucormicosis limita su utilidad como prueba diagnóstica única. Otras pruebas utilizadas en



Fig. 164.2 Aspergilosis angioinvasiva. A, La radiografía posteroanterior muestra múltiples nódulos en los pulmones (flechas). B, La sección de la TC al nivel del bronquio intermedio muestra un nódulo rodeado por un halo de atenuación de vidrio esmerilado (flechas). (De Haaga JR, Boll DT, editors: CT and MRI of the whole body, ed 6, vol 1, Philadelphia, 2017, Elsevier, p. 933.)



Fig. 164.3 Aspergilosis angioinvasiva. La sección de la TC al nivel de la tráquea inferior muestra una consolidación con una cavitación excéntrica y un signo de media luna de aire (flechas). Este hallazgo en este paciente neutropénico es altamente diagnóstico de aspergilosis angioinvasiva. (De Haaga JR, Boll DT, editors: CT and MRI of the whole body, ed 6, vol 1, Philadelphia, 2017, Elsevier, p. 933.)

pacientes adultos, como la (1→3)- β -D-glucano, no están suficientemente estudiadas para su uso rutinario en pacientes pediátricos.

La prevención de las infecciones fúngicas incluye el aislamiento del paciente en una habitación con flujo laminar o con presión positiva. Se recomienda la profilaxis universal para prevenir la neumonía por *Pneumocystis* hasta el retorno de la función de los linfocitos T en pacientes con TCMH; el agente principal para la profilaxis es la trimetoprima/sulfametoaxazol. Los agentes alternativos son la pentamidina, la dapsona y la atovacuona. Para la prevención y el tratamiento de otras EMI se utiliza la anfotericina B liposomal, compuestos de azoles (itraconazol, voriconazol, posaconazol) y equinocandinas (caspofungina, micafungina). El **voriconazol** es el tratamiento de elección para los pacientes adultos con una aspergilosis invasiva, pero lograr niveles adecuados de depresión puede ser un desafío en niños pequeños. Los agentes de la mucormicosis son resistentes a la mayoría de los medicamentos de azoles y equinocandina, lo que hace que la **anfotericina B** liposomal sea el medicamento inicial de elección. A menudo, la EMI no responde satisfactoriamente a los fármacos antimicóticos solamente, y la infección puede persistir hasta que se recupere la función inmune.

Los virus del herpes, incluyendo el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del herpes simple (VHS1 y VHS2) y el virus de la varicela-zóster (VVZ), son patógenos que pueden causar una enfermedad significativa después del TCMH. Debido a que los virus del herpes pueden establecer latencia en el huésped humano, la infección sintomática puede ocurrir a partir de la reactivación viral, así como de la adquisición de la infección del donante o *de novo*. La susceptibilidad inicial a la enfermedad y la viremia antes del desarrollo de los síntomas se puede establecer con un seguimiento de laboratorio (serología donante-receptor antes del trasplante, seguimiento de la carga viral después del trasplante), y puede servir de base para la toma de decisiones sobre el tratamiento profiláctico y preventivo antiviral.

La **infección por CMV** sigue siendo la complicación vírica más común y potencialmente grave en los pacientes que reciben TCMH alogénico. Los

factores de riesgo para una viremia por CMV incluyen la seropositividad del receptor, TSCU y EICH aguda. El período de máximo riesgo de enfermedad por el CMV es de 1-4 meses tras el trasplante. La presentación tardía de la enfermedad por CMV está asociada con EICH. Hasta que se desarrollen respuestas de linfocitos T específicas frente al CMV varios meses después del trasplante, la infección por el CMV puede dar lugar a una variedad de síndromes, como fiebre, leucopenia, trombocitopenia, hepatitis, neumonitis, retinitis, esofagitis, gastritis y colitis. La neumonía por CMV se ha publicado que aparece en hasta el 15-20% de los receptores de trasplantes de médula ósea, con una letalidad del 85% en la ausencia de tratamiento temprano. La taquipnea, la hipoxia y la tos seca señalan una afectación respiratoria. La radiografía de tórax revela a menudo infiltrados intersticiales o reticulonodulares bilaterales, que comienzan en la periferia de los lóbulos inferiores y se propagan en sentido centripeto y superior. La afectación digestiva del CMV puede provocar úlceras en el esófago, estómago, intestino delgado y colon con complicaciones de hemorragia o perforación. Las infecciones mortales por CMV a menudo se asocian con viremia persistente y compromiso multiorgánico.

La enfermedad provocada por el CMV **se ha evitado** en gran medida mediante la profilaxis o método preventivo. La profilaxis se basa en la administración de fármacos antivíricos a todos los pacientes trasplantados en riesgo durante una media de duración de 3 meses tras el trasplante. Los principales inconvenientes de este método son la toxicidad farmacológica, la aparición de una enfermedad tardía por el CMV tras la retirada de la profilaxis, el tratamiento innecesario de pacientes en los cuales no se habría reactivado la infección por el CMV y la menor relación coste-eficacia. El tratamiento preventivo pretende ponerse en práctica solo en los pacientes con reactivación del CMV y que, por ello, tienen riesgo de presentar la enfermedad patente; comienza tras detectarse el CMV en la sangre, pero antes de que se desarrolle ningún síntoma. El principal inconveniente de esta estrategia es la necesidad de una vigilancia seriada del CMV por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sangre. La primera línea terapéutica es normalmente ganciclovir con foscarnet como alternativa para cepas resistentes o intolerancia al ganciclovir.

La **enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) relacionada con el VEB** es una complicación importante en los TCMH y los trasplantes de órganos sólidos. En los pacientes que reciben TCMH, los procedimientos selectivos de linfocitos B ahorradores-depleción de linfocitos T y el uso de linfocitos HLA parcialmente compatibles con la familia y donantes no relacionados son factores de riesgo para el desarrollo de ELPT. La ELPT suele presentarse en los primeros 4-6 meses después del trasplante como linfoma B de células grandes difuso, de alto grado, y que puede ser oligoclonal o monoclonal. Las altas cargas virales de VEB en sangre por PCR predicen el desarrollo de ELPT. El tratamiento estándar de la ELPT incluye la reducción de la inmunosupresión, anticuerpos monoclonales dirigidos contra el CD20 en los linfocitos B (rituximab) o quimioterapia citotóxica. Las estrategias profilácticas con rituximab se utilizan generalmente para los receptores VEB positivos durante el acondicionamiento para el TCMH. El diagnóstico histológico de la ELPT es necesario para evaluar la aparición de neoplasias en las que las células son CD19⁺ pero CD20⁻, eliminando así la susceptibilidad al rituximab.

La **infección diseminada por adenovirus** es una complicación muy grave de los receptores de TCMH. Las manifestaciones clínicas son fiebre, hepatitis, enteritis, meningoencefalitis y neumonía. Los niños pequeños o los receptores donde las células del donante son vírgenes para adenovirus (injertos de linfocitos T deplecionados o TSCU) tienen un riesgo particular de sufrir esta complicación. El diagnóstico se basa en la demostración de altas cargas virales por PCR en sangre o en la recuperación del virus en las

biopsias tisulares. Para el tratamiento farmacológico de las infecciones por adenovirus se utiliza el antiviral cidofovir, que tiene una toxicidad renal significativa y una potencia limitada a la hora de controlar la replicación viral. Se está investigando una vía alternativa de administración de este fármaco, como la vía enteral. La recuperación de la función del sistema inmune está asociada con una mejora de la supervivencia con infección diseminada por adenovirus.

En los anfitriones inmunodeprimidos, la infección viral grave, incluyendo la ELPT y la infección por adenovirus, se origina por un déficit de **linfocitos T citotóxicos** (LTC). Esta observación proporcionó la base para la obtención de estrategias de tratamiento celular adoptivo para restaurar la competencia inmunitaria específica frente a virus. Múltiples protocolos están en desarrollo y disponibles en algunos centros para la rápida generación de líneas LTC específicas de origen donante o de terceros.

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

Capítulo 165

Efectos tardíos del trasplante de células madre hematopoyéticas

Rachel A. Phelan y David Margolis

El trasplante pediátrico de células madre hematopoyéticas (TCMH) se considera un tratamiento estándar para una serie de afecciones malignas y no malignas. El tratamiento generalmente implica la exposición a quimioterapia y ocasionalmente a radiación para estimular el injerto de células madre del donante y prevenir el rechazo del donante y del receptor. El periodo de tiempo inmediatamente después del trasplante está asociado con el riesgo de una serie de complicaciones agudas graves, que incluyen la inmunosupresión profunda, el riesgo subsiguiente de infección, enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) y toxicidades en los órganos. Afortunadamente, se han logrado avances significativos en las estrategias de cuidados de apoyo para reducir el riesgo de complicaciones agudas y tratarlas de manera más eficaz si surgen. Esto ha tenido como resultado un número creciente de pacientes pediátricos que después de un TCMH consiguen una supervivencia a largo plazo. El número total estimado de supervivientes de TCMH en 2009 fue de 108.900, y se espera que se multiplique por cinco para el año 2030, hasta 502.000. De estos supervivientes, aproximadamente el 14% (64.000) en 2030 habrá recibido un trasplante en la infancia (menores de 18 años de edad).

La exposición a la quimioterapia, radiación o a ambas coloca a los pacientes en riesgos a largo plazo similares a los de la población con cáncer pediátrico; las altas dosis y tipos de quimioterapia y radiación a menudo amplifican el riesgo de problemas como la insuficiencia ovárica/infertilidad y dificultades neurocognitivas. Se ha demostrado que la irradiación corporal total (ICT) aumenta drásticamente el riesgo de complicaciones tardías después del trasplante. Además, los efectos tardíos pueden ser aditivos si el paciente recibió terapia antes del TCMH para su neoplasia maligna subyacente. Asimismo, la indicación para el trasplante en pacientes pediátricos no siempre está relacionada con la malignidad, sino más bien con una inmunodeficiencia subyacente, el síndrome de insuficiencia de la médula ósea o un trastorno metabólico. Estos pacientes están potencialmente en riesgo de sufrir efectos tardíos relacionados con esta enfermedad subyacente sola y requieren diferentes tipos de monitorización.

Básicamente, cada sistema de órganos puede verse afectado por los efectos a largo plazo de la terapia, y cada uno de ellos debe ser considerado cuando se somete a la vigilancia de efectos tardíos ([tabla 165.1](#)). Como resultado de la creciente evidencia de la importancia del cuidado de por vida para los supervivientes de TCMH, múltiples grupos han publicado recientemente pautas de consenso para ayudar en el cuidado de esta población de pacientes. A medida que el campo de la supervivencia continúa expandiéndose, proponemos la siguiente referencia para recomendaciones en tiempo real basadas en la evidencia del *Children's Oncology Group*: <http://survivorshipguidelines.org>.

EFEKTOS ENDOCRINOLÓGICOS

Los niños que reciben un TCMH antes de la pubertad pueden sufrir un **retraso del crecimiento**, lo que impide alcanzar la altura final de adulto determinada por los genes. La reducción de la velocidad de crecimiento es similar en los niños y en las niñas, y es más frecuente en los pacientes que han recibido una ICT como parte del régimen preparatorio. La EICH crónica y su tratamiento con corticoides pueden contribuir a un retraso en el crecimiento.

La alteración del crecimiento de los pacientes que reciben ICT es el resultado sobre todo de la lesión directa de los cartílagos de crecimiento y el efecto de la ICT sobre el eje hipotálamo-hipofisario, lo que lleva a una producción baja de **hormona del crecimiento** (GH). El déficit de GH puede corregirse, al menos parcialmente, mediante la administración de un tratamiento hormonal de restitución. Debe hacerse una evaluación anual del crecimiento en todos los niños tras un TCMH. Los niños que muestran una menor velocidad de crecimiento deben estudiarse más mediante un examen de la edad ósea y de la secreción de GH en respuesta a estímulos farmacológicos.

El uso de la ICT durante el régimen preoperatorio incluye la glándula tiroides en el campo de irradiación y puede dar lugar a un **hipotiroidismo**. Los niños más pequeños tienen mayor riesgo de hipotiroidismo. Los regímenes preparatorios a base solo de quimioterapia tienen muchos menos efectos adversos sobre la función tiroidea normal. La zona lesionada por la radiación está al nivel de la glándula tiroides, en lugar de la hipofisis o el hipotálamo. El tratamiento con tiroxina es muy eficaz para el hipotiroidismo manifiesto. La incidencia acumulada de hipotiroidismo aumenta con el tiempo, lo que subraya la importancia de los estudios anuales de la función tiroidea.

Las hormonas gonadales son fundamentales para el crecimiento puberal normal, así como para el desarrollo de las características sexuales secundarias. Una proporción significativa de pacientes que reciben regímenes preparatorios con ICT, así como altas dosis de agentes alquilantes, muestran un **desarrollo tardío de las características sexuales secundarias** debido a un fracaso primario ovárico o testicular. La evaluación de laboratorio de estos pacientes revela un aumento de la hormona estimulante del folículo y de la hormona luteínica con reducción de las concentraciones séricas de estradiol y testosterona. En estos pacientes está indicado un seguimiento cuidadoso con una evaluación anual de las puntuaciones en la escala de maduración sexual (Tanner) y de la función endocrina. El complemento de hormonas gonadales es útil en la insuficiencia gonadal primaria, y se administra junto a la GH para evitar el crecimiento puberal precoz. La **infertilidad** en la edad adulta es un problema común en estos niños, en especial aquellos que son sometidos a un acondicionamiento mieloablativo tradicional para el TCMH. El uso de regímenes de intensidad reducida puede preservar la fertilidad en un elevado número de pacientes, aunque los regímenes varían y los estudios son limitados.

La **salud ósea** de los supervivientes de TCMH también puede verse afectada por cambios hormonales, así como por prácticas de estilo de vida, como el ejercicio inadecuado y/o la ingesta dietética de vitamina D. Las exposiciones previas, incluido el uso de corticoides, pueden provocar cambios en la densidad ósea y predisponer al desarrollo de necrosis avascular. Las exploraciones por absorciometría dual de rayos X (DXA) se incorporan rutinariamente a la atención de aquellos pacientes en riesgo de tener una baja densidad mineral ósea.

EFEKTOS CARDIOVASCULARES

Los supervivientes de TCMH infantil están en riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares en el futuro. Esta población puede ser propensa a desarrollar **síndrome metabólico** (dislipidemia, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad), especialmente aquellos con antecedentes de exposición a ICT y posteriores alteraciones hormonales. Las exposiciones anteriores, como la quimioterapia con antraciclina y la radiación torácica, aumentan aún más el riesgo de **miocardiopatía**, así como de **aterosclerosis**. Como resultado, se deben realizar exámenes antropométricos, imágenes y cribados de laboratorio rutinarios en los supervivientes de TCMH infantil para evaluar y monitorear su salud cardiovascular.

NEOPLASIA MALIGNA SECUNDARIA

El riesgo global de aparición de una **forma secundaria de cáncer** es significativamente mayor tras un TCMH que en la población general. Aunque pocos estudios han analizado en concreto a pacientes pediátricos, los datos disponibles indican que la incidencia acumulada de una segunda neoplasia muestra una tendencia ligera pero continua a aumentar con el tiempo. Se debe considerar el desarrollo de síndrome mielodisplásico y de leucemias secundarias en pacientes que han sobrevivido a TCMH. Se han identificado varios tipos de tumores secundarios en pacientes que han recibido un TCMH. Las neoplasias diagnosticadas con mayor frecuencia son el carcinoma tiroideo, los tumores encefálicos y los cánceres epiteliales. Se ha publicado que una edad más temprana, el sexo masculino, el uso de ICT durante el

Tabla 165.1

Resumen de efectos tardíos después de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) en la infancia

EXPOSICIÓN	EFECTO TARDÍO*	EXPOSICIÓN	EFECTO TARDÍO*
Experiencias generales del TCMH	Alteraciones dentales Toxicidad renal Toxicidad hepática Baja DMO Necrosis avascular Riesgo aumentado de cánceres secundarios Efectos psicosociales/calidad de vida adversos Trastornos de la salud mental, comportamientos de riesgo Poca habilidad psicosocial por el dolor o la fatiga	EXPOSICIONES PRETRASPLANTE (NO ENUMERADAS ANTERIORMENTE)	Toxicidad cardiaca LMA/SMD relacionados con la terapia Toxicidad pulmonar Déficit neurocognitivo Leucoencefalopatía Déficit neurocognitivo Leucoencefalopatía Toxicidad renal Baja DMO Catarata Baja DMO Necrosis avascular Déficit neurocognitivo Leucoencefalopatía Enfermedad cerebrovascular Catarata Alteraciones craneofaciales Alteraciones dentarias, xerostomía Deficiencia de GH Hipotiroidismo, nódulo tiroideo Aumento de la obesidad Pubertad precoz Tumor cerebral Toxicidad cardíaca Escoliosis/cifosis, problemas musculoesqueléticos
ACONDICIONAMIENTO DEL TRASPLANTE		Radiación craneal†	
Agente alquilante	Cataratas (busulfán) Fibrosis pulmonar (busulfán) Toxicidad renal Toxicidad del tracto urinario Disfunción gonadal LMA/SMD relacionados con la terapia Cáncer de vejiga LMA/SMD relacionados con la terapia Ototoxicidad Toxicidad renal Toxicidad gonadal	Radiación espinal (junto con la dosis craneal)	Xeroftalmia Xerostomía, alteraciones dentales Toxicidad pulmonar Estenosis gastrointestinal Estenosis genitourinaria Cambios de la piel y flexuras Inmunodeficiencia Cánceres secundarios, sobre todo de piel, orales, cervicales y linfomas Activador de la tirosina cinasa
Epipodofilotoxina** Agentes de uniones cruzadas e intersectantes del ADN (p. ej., platino, metales pesados) ICT†	Deficiencias neurocognitivas Leucoencefalopatía Catarata Alteraciones dentales Deficiencia de GH Hipotiroidismo, nódulo tiroideo Toxicidad pulmonar Hipoplásia del tejido mamario Toxicidad cardíaca Toxicidad renal Disfunción gonadal Diabetes Dislipemia Problemas del crecimiento musculoesquelético Cánceres secundarios	DESPUÉS DEL TRASPLANTE (NO ENUMERADAS ANTERIORMENTE)	Toxicidad aguda cardíaca, pero que no causa cardiotoxicidad tardía
		EICH crónica	Xeroftalmia Xerostomía, alteraciones dentales Toxicidad pulmonar Estenosis gastrointestinal Estenosis genitourinaria Cambios de la piel y flexuras Inmunodeficiencia Cánceres secundarios, sobre todo de piel, orales, cervicales y linfomas Activador de la tirosina cinasa
		OTRAS EXPOSICIONES	Hepatitis C, VIH

DMO, densidad de médula ósea; EICH, enfermedad de injerto contra huésped; GH, hormona del crecimiento; LMA/SMD, leucemia mieloide aguda/síndrome mielodisplásico; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

*Centrado en aquellos efectos que pueden aparecer o persistir incluso después del cese de la terapia.

†Cuando se da la dosis total, el riesgo es mayor para una sola dosis frente a las dosis fraccionadas de irradiación corporal total (ICT); hoy en día no se usa una dosis de ICT mieloablativa (mayor de 500 cG).

‡Los efectos enumerados están más probablemente asociados con dosis utilizadas en supervivientes de TCMH (p. ej., aquellos que reciben tratamiento para leucemia, menor de 25 Gy); los efectos tardíos son más propensos si se da ICT.

**Incluido etopósido y tenipósido.

De Chow EJ, Anderson L, Baker KS, et al: Late effects surveillance recommendations among survivors of childhood hematopoietic cell transplantation: a Children's Oncology Group report, *Biol Blood Marrow Transplant* 22:783-784, 2016.

régimen preparatorio, la EICH crónica y una predisposición genética intrínseca a padecer cáncer (anemia de Fanconi) son factores de riesgo de neoplasias malignas secundarias tras el TCMH. Los exámenes físicos de rutina, incluyendo los exámenes anuales de la piel en aquellos que recibieron ICT, son importantes en el cuidado de estos pacientes.

ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED

En el periodo posterior al trasplante, múltiples estudios han demostrado que la calidad de vida se ve gravemente afectada por la presencia de la EICH, que es un problema que también es exclusivo de la TCMH (v. cap. 163).

OTROS EFECTOS

Los pacientes con TCMH también pueden experimentar complicaciones relacionadas con su función pulmonar, función renal, salud dental y sistema gastrointestinal, a menudo relacionadas con exposiciones anteriores, así como con su régimen de acondicionamiento. También es importante señalar que los supervivientes a largo plazo deben ser monitoreados para detectar problemas psicológicos, debido a sus condiciones de salud subyacentes anteriores y actuales. Es posible que necesiten ayuda adicional

en sus estudios y vida profesional. Estos pacientes también suelen estar en mayor riesgo de depresión y ansiedad; las evaluaciones psicosociales anuales pueden identificar a los supervivientes que necesitan terapia adicional o medicación psicotrópica. Los padres también pueden tener estrés pos-traumático debido a la experiencia.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Ciertas poblaciones de pacientes que se someten a un TCMH tienen un mayor riesgo de sufrir efectos tardíos. Los niños pequeños parecen tener un mayor riesgo de complicaciones tardías relacionadas con la ICT, especialmente las relacionadas con el crecimiento, la función tiroidea y la neurocognición. Los pacientes con una **afección genética subyacente** también deben ser monitorizados más de cerca por las consecuencias específicas de la terapia, como neoplasias malignas secundarias específicas en la población con anemia de Fanconi causadas por un defecto subyacente de reparación del ADN y pacientes con anemia drepanocítica y talasemia que están predisponentes a la sobrecarga de hierro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 166

La alergia y las bases inmunitarias de las enfermedades atópicas

Cezmi A. Akdis y Scott H. Sicherer

Los pacientes alérgicos o atópicos tienen un estado alterado de reactividad frente a antígenos ambientales y alimentarios frecuentes que no causan reacciones clínicas en las personas no afectadas. Los pacientes con alergia clínica suelen producir anticuerpos immunoglobulina E (IgE) frente a los antígenos que desencadenan su enfermedad. El término *alergia* representa la expresión clínica de las enfermedades alérgicas mediadas por la IgE que tienen una predisposición familiar y que se manifiestan en forma de hiperreactividad en sus órganos diana, como el pulmón, la piel, el tubo digestivo y la nariz. En los últimos decenios, el aumento significativo de la prevalencia de las enfermedades alérgicas se ha atribuido a cambios en factores ambientales como la exposición al tabaco, la contaminación ambiental, los alérgenos de interior y exterior, los virus respiratorios, la obesidad y, quizás, la menor frecuencia de ciertas enfermedades infecciosas (hipótesis de la higiene).

ELEMENTOS CLAVE DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Alérgenos

Los alérgenos son casi siempre proteínas, pero no todas las proteínas son alérgenos. Para que un antígeno proteínico muestre actividad alergénica ha de inducir la producción de IgE, lo que debe llevar a una respuesta de hipersensibilidad de tipo I tras posteriores exposiciones a la misma proteína. Las propiedades bioquímicas del alérgeno, los factores estimuladores de la respuesta inmunitaria innata que hay alrededor de las sustancias alergénicas en el momento de la exposición, la estabilidad del alérgeno en los tejidos, el sistema digestivo, la piel o la mucosa y la dosis y el tiempo de estancia en los órganos linfáticos durante la interacción con el sistema inmunitario pueden hacer que un antígeno se convierta en un alérgeno. Esto los distingue de las respuestas a los antígenos generales, que inducen un estado de reactividad inmunitaria sin la producción asociada de IgE.

La mayoría de los alérgenos son proteínas con masas moleculares de 10-70 kD. Las moléculas <10 kD no deberían entrecruzar moléculas de anticuerpos IgE adyacentes sobre las superficies de los mastocitos o los basófilos. La mayor parte de las moléculas >70 kD no atraviesan las superficies mucosas, una característica necesaria para alcanzar las **células presentadoras de antígeno** (APC) para estimular al sistema inmunitario. Los alérgenos contienen con frecuencia **proteasas**, que alteran la función de barrera de la piel y las mucosas y aumentan la penetración del alérgeno en los tejidos del anfitrión. Las estructuras de baja masa molecular, como los fármacos, se convierten en alérgenos al reaccionar con proteínas séricas o de la membrana celular y ser reconocidas por el sistema inmunitario. Las estructuras glucídicas también pueden ser alérgenos y cada vez más relevantes debido al incremento en el uso de biofármacos en la práctica clínica; los pacientes con anafilaxia inducida por el cetuximab tienen anticuerpos IgE específicos frente a galactosa- α -1,3-galactosa.

Linfocitos T

Todos estamos expuestos a potenciales alérgenos. Los sujetos atópicos responden a la exposición al alérgeno con una expansión rápida de los **linfocitos T cooperadores del tipo 2 (Th2)**, que secretan citocinas, como las interleucinas (IL) 4, IL-5 e IL-13, que favorecen la síntesis de IgE y la eosinofilia. Los anticuerpos IgE específicos frente al alérgeno asociados a la respuesta atópica son detectables mediante pruebas realizadas en el suero o reacciones inmediatas positivas frente a extractos de alérgenos en las pruebas

de punción cutánea. Las citocinas Th2 IL-4 e IL-13 desempeñan un papel clave en el cambio de isotipo de la inmunoglobulina a la IgE (fig. 166.1). La IL-5 y la IL-9 son importantes en la diferenciación y desarrollo de los eosinófilos. La combinación de IL-3, IL-4 e IL-9 contribuye a la activación de los mastocitos. La IL-9 es responsable de la producción de moco. Las citocinas Th2 son moléculas efectoras importantes en la patogenia del asma y las enfermedades alérgicas; las reacciones alérgicas agudas se caracterizan por la infiltración de linfocitos Th2 en los tejidos afectados. Además, la IL-25, la IL-33 y la **linfopoyetina estromal tímica (TSLP)**, secretadas por las células epiteliales en exposición a alérgenos y a virus respiratorios, contribuyen a la respuesta Th2 y a la eosinofilia.

Una fracción de la respuesta inmunitaria al alérgeno da lugar a la proliferación de **linfocitos T cooperadores del tipo 1 (Th1)**. Estos suelen participar en la erradicación de microorganismos intracelulares, como las micobacterias, debido a la capacidad de las citocinas Th1 de activar a los fagocitos y promover la producción de anticuerpos opsonizadores y fijadores del complemento. El componente Th1 de la respuesta inmunitaria específica frente al alérgeno contribuye a la cronicidad y la fase efectora de las enfermedades alérgicas. La activación y la apoptosis de las células epiteliales inducidas por el interferón γ (IFN- γ), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y el ligando de Fas secretados por los linfocitos Th1 constituyen un acontecimiento patogénico esencial para la formación de lesiones eczematosas en la dermatitis atópica y la descamación de células epiteliales bronquiales en el asma.

Las lesiones crónicas de las reacciones alérgicas se caracterizan por la infiltración de linfocitos Th1 y **linfocitos Th17**. Esto es importante porque tanto las citocinas Th1 como el IFN- γ pueden potenciar la función de células efectoras inflamatorias alérgicas, como los eosinófilos, y así contribuir a la gravedad de la enfermedad. Los linfocitos Th17 y Th22 unen la respuesta inmunitaria a la inflamación tisular; la IL-17A, la IL-17F y la IL-22 son sus citocinas prototípicas respectivas. Aunque los dos subgrupos de linfocitos T intervienen en la defensa inmunitaria frente a bacterias extracelulares, la IL-17 potencia la inflamación mientras que la IL-22 interpreta un papel protector de los tejidos. Las citocinas de la familia de la IL-17 actúan sobre múltiples tipos de células, como las epiteliales y las APC, y provocan la liberación de quimiocinas, péptidos antimicrobianos y citocinas proinflamatorias que aumentan la inflamación y las respuestas antimicrobianas. Además, los linfocitos Th9 producen IL-9 pero no otras citocinas Th1, Th2 y Th17 típicas y constituyen una población diferente de linfocitos T efectores que promueve la inflamación tisular. La figura 166.2 muestra la cascada citocinica compleja en la que intervienen los linfocitos Th1, Th2, Th9, Th17 y Th22.

Los **linfocitos T reguladores (Tregs)** son un subgrupo de linfocitos T que se cree que desempeñan una función fundamental en la expresión de las enfermedades autoinmunitarias alérgicas. Estas células tienen la capacidad de suprimir a los linfocitos T efectores de los fenotipos Th1, Th2, Th9, Th17 y Th22 (fig. 166.3). Los Tregs expresan las moléculas de superficie CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ y las citocinas inmunosupresoras como la IL-10 y el factor de crecimiento transformador β (TGF- β_1). El gen del factor de transcripción de cabeza de horquilla/hélice alada FOXP3 se expresa en concreto en los Tregs CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ y programa su desarrollo y función. La transferencia adoptiva del Treg inhibe el desarrollo de la eosinofilia en la vía respiratoria y protege frente a la hiperreactividad respiratoria en modelos animales de asma. La respuesta del linfocito T a los alérgenos en el sujeto sano muestra una amplia diversidad, desde ninguna respuesta detectable a la implicación de mecanismos de tolerancia periférica mediada por diferentes subgrupos de Tregs. Los sujetos que no son alérgicos, aunque se expongan a dosis altas de alérgenos, como los apicultores y los dueños de gatos, muestran una respuesta detectable de IgG4 específica frente al alérgeno acompañada de Tregs productores de IL-10. Se cree que los Tregs CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ desempeñan una función importante en la mitigación de la respuesta inmunitaria alérgica, y la falta de estas células puede predisponer al desarrollo de enfermedades alérgicas. Los pacientes con mutaciones en el gen humano FOXP3 carecen de Tregs CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ y presentan una alteración acentuada de la regulación inmunitaria con poliendocrinopatía, alergia alimentaria y concentraciones séricas elevadas de IgE (enfermedad XLAAD/IPEX) (v. cap. 152). Además de los Tregs, los linfocitos Breg secretores de IL-10 y específicos frente al alérgeno aumentan durante la inmunoterapia específica con alérgeno y podrían intervenir en la tolerancia del mismo.

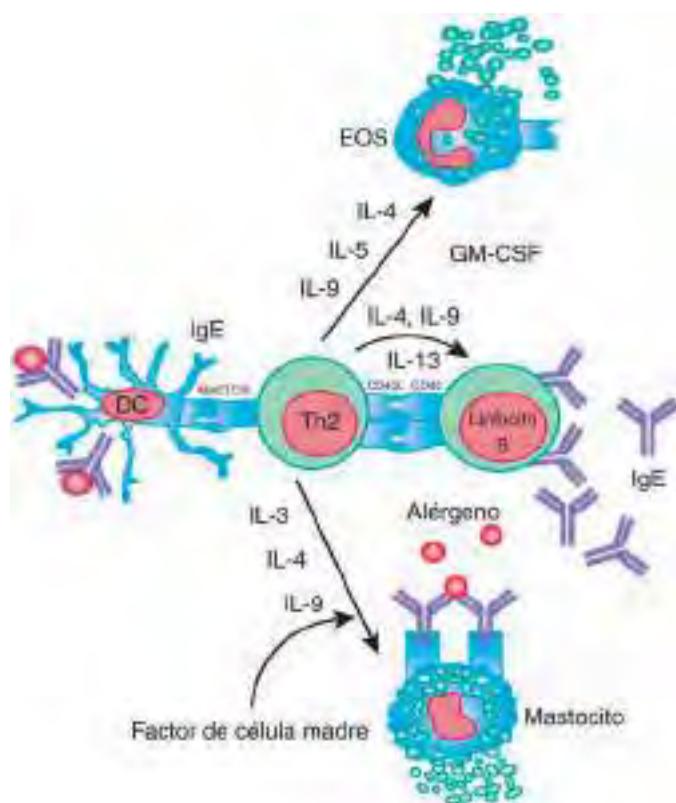


Fig. 166.1 Papel de las citocinas Th2 en la cascada alérgica. DC, célula dendrítica; EOS, eosinófilo; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IL, interleucina; Th2, linfocito T cooperador del tipo 2.

Células linfoides innatas

Las respuestas inmunológicas en poblaciones de células linfoides que carecen de receptores de antígenos de células T y B reorganizados y marcadores de superficie para líneas mieloideas y linfoides, como las células T, B y *natural killer* (células NK), muestran similitudes con las respuestas inmunes de Th1, Th2 y Th17/Th22. Estas últimas se conocen como las células linfoides innatas ILC1s, ILC2s e ILC3s, respectivamente, basado en sus factores de transcripción y patrones de producción de citoquinas. Las células ILC1s producen principalmente INF- γ ; las ILC2s producen IL-5, IL-9 e IL-13; y las ILC3s producen IL-17 e IL-22 sin ninguna necesidad de exposición a un antígeno. Existe una fuerte evidencia que indica que las ILC presentan un papel importante en la protección frente a las infecciones y la patogenia de enfermedades inflamatorias como el asma, las enfermedades alérgicas y las enfermedades autoinmunitarias. Las ILC controlan el ambiente de la mucosa mediante íntimas interacciones con las células epiteliales y células de otros tejidos, la producción de citoquinas y la inducción de quimiocinas que reclutan a las poblaciones celulares adecuadas para iniciar y promover distintos tipos de respuesta inmune y de inflamación tisular. Las ILC2s están probablemente involucradas en la inducción del asma, la rinitis alérgica, la esofagitis eosinofílica y la dermatitis atópica mediante la activación de citoquinas derivadas del epitelio (p. ej., IL-33, IL-25, TSLP) y la interacción con otras células inmunitarias.

Células presentadoras de antígenos

Las células dendríticas (DC), las células de Langerhans, los monocitos y los macrófagos tienen la capacidad de presentar alérgenos a los linfocitos T y así modular la inflamación alérgica al controlar el tipo de linfocito T que se desarrolla. Las APC son un grupo heterogéneo de células que comparten la propiedad de presentar el antígeno en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y se encuentran, sobre todo, en los órganos linfáticos y en la piel. Las DC y las células de Langerhans son únicas en su capacidad de estimular a los linfocitos T vírgenes y son responsables de la respuesta inmunitaria primaria, o de la **fase de sensibilización** de la alergia. Se cree que los monocitos y los macrófagos contribuyen a activar las respuestas de los linfocitos T memoria tras volver a exponerse al alérgeno, lo que caracteriza la **fase de desencadenamiento** de la alergia.

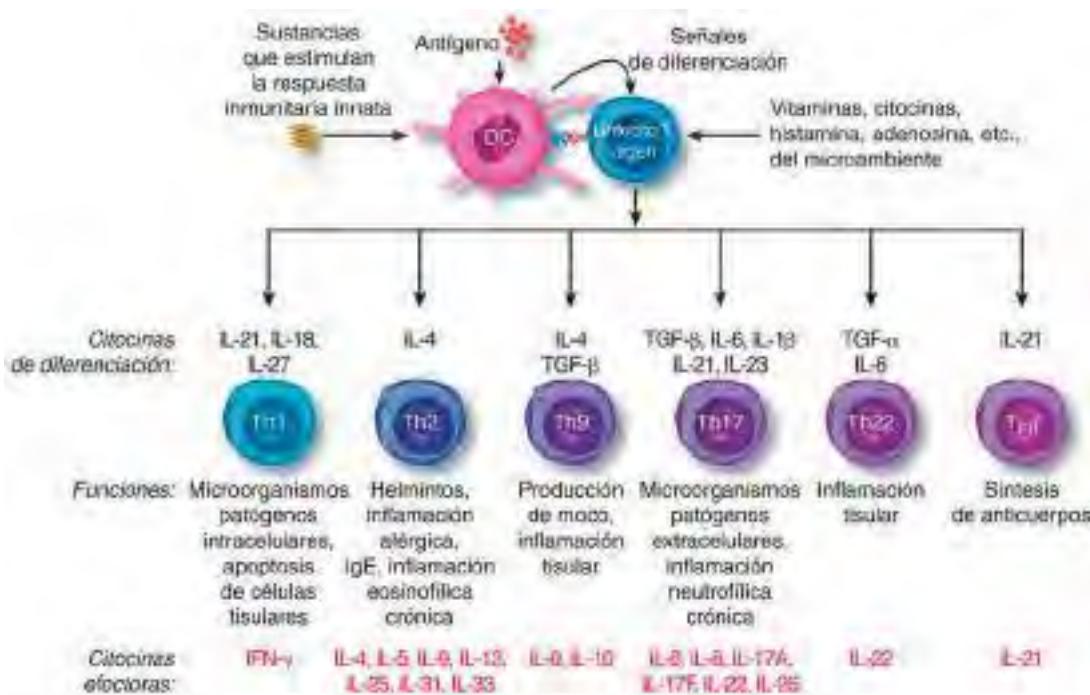


Fig. 166.2 Subgrupos de linfocitos T efectores. Tras la presentación del antígeno por las células dendríticas (DC) los linfocitos T vírgenes se diferencian en los subgrupos efectores Th1, Th2, Th9 y Th17. Su diferenciación requiere citocinas y otros cofactores que se liberan de las DC y también se expresan en el microambiente. La activación del linfocito T en presencia de interleucina 4 (IL-4) potencia la diferenciación y la expansión clonal de los linfocitos Th2, lo que perpetúa la respuesta alérgica. IFN- γ , interferón γ ; TGF- β , factor de crecimiento transformador β . (De Akdis M, Palomares O, van de Veen W, et al: TH17 and TH22 cells: a confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection, J Allergy Clin Immunol 129:1438-1449, 2012.)

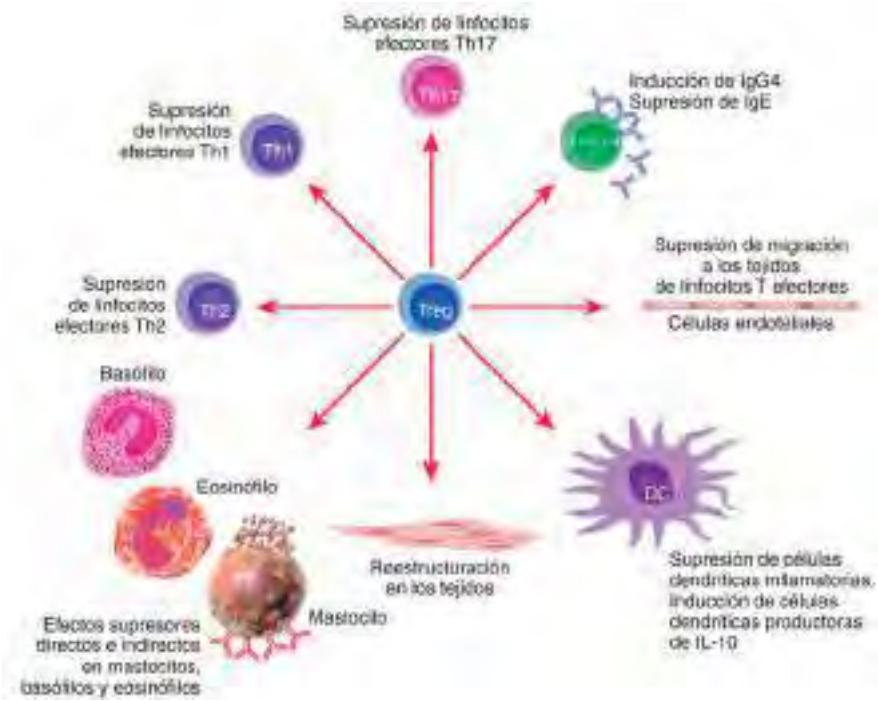


Fig. 166.3 Control de las respuestas inmunitarias específicas de alérgenos. Los linfocitos FoxP3⁺, CD4⁺, CD25⁺ y Tr1 contribuyen al control de las respuestas inmunitarias específicas frente al alérgeno de varias formas importantes: la supresión de las células dendríticas que apoyan la generación de linfocitos T efectores; la supresión de inmunoglobulina (Ig) E específica frente al alérgeno e inducción de IgG4 o IgA; la supresión de mastocitos, basófilos y eosinófilos; la interacción con células tisulares residentes y reestructuración, y la supresión de la migración a los tejidos de los linfocitos T efectores. IL-10, interleucina 10. (De Akdis CA, Akdis M: Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells, J Allergy Clin Immunol 123:735-746, 2009.)

Las DC que residen en zonas como la piel, la lámina propia intestinal y los pulmones son relativamente inmaduras. Estas DC inmaduras captan抗原 en los tejidos y después migran a las zonas de linfocitos T de los ganglios linfáticos que drenan la zona. Las DC sufren cambios fenotípicos y funcionales durante la migración, que se caracterizan por una mayor expresión de moléculas de la clase I del MHC, de la clase II del MHC y de coestimuladoras que reaccionan con el CD28 expresado en los linfocitos T. En los ganglios linfáticos presentan directamente los抗原 procesados a los linfocitos T en reposo para inducir su proliferación y diferenciación.

A las DC maduras se las ha denominado **mieloides** o **plasmacitoides** en función de su capacidad para favorecer la diferenciación Th1 o Th2, respectivamente. El factor fundamental para la diferenciación hacia los linfocitos Th1 es la cantidad de IL-12 producida por las DC mieloides. Por el contrario, las DC plasmacitoides tienen bajas cantidades de IL-12. Las DC plasmacitoides intervienen en particular en la inmunidad antivírica mediante la producción rápida de elevadas cantidades de IFN- α y también ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos. Hay un interés considerable en el papel de la TSLP, que se expresa en gran cantidad en las superficies mucosas y en la piel de los sujetos atópicos. La TSLP aumenta la diferenciación Th2 al inducir la expresión de OX40L en las DC mieloides inmaduras sin la producción de IL-12.

La presencia de IgE específica frente al alérgeno en las superficies de las APC es una característica única de la atopía. La formación de complejos de receptores de afinidad alta para la IgE del tipo I (Fc ϵ RI)/IgE/alérgeno en las superficies de las APC facilita mucho la captación y presentación del alérgeno. La importancia clínica de este fenómeno se ve apoyada por la observación de que las células de Langerhans que expresan Fc ϵ RI portadoras de moléculas de IgE son un requisito para la provocación de lesiones eczematosas en los pacientes con dermatitis atópica al provocarles con aeroalérgenos en la piel. La función del receptor de afinidad baja para la IgE del tipo II (Fc ϵ RII, CD23) en los monocitos-macrófagos está menos clara, aunque parece que en ciertas condiciones puede también facilitar la captura del antígeno. El entrecruzamiento de Fc ϵ RII así como de Fc ϵ RI en los monocitos-macrófagos lleva a la liberación de mediadores inflamatorios. Las DC son fundamentales para la inducción de tolerancia oral; las DC que inducen tolerancia están compartimentadas dentro de la mucosa y presentan el antígeno a través de un mecanismo diseñado para producir una respuesta Th1/Treg supresora que elimine los linfocitos T específicos frente al alérgeno.

Inmunoglobulina E y sus receptores

La respuesta alérgica aguda depende de la IgE y de su capacidad de unirse selectivamente a la cadena α del Fc ϵ RI de afinidad alta o al Fc ϵ RII de afinidad baja (CD23). El entrecruzamiento de las moléculas de IgE unidas al receptor por el alérgeno inicia una cascada compleja de señales, seguida de la

liberación de varios mediadores de la inflamación alérgica por los mastocitos y los basófilos. La molécula de Fc ϵ RI también se encuentra en la superficie de las DC presentadoras de antígeno (p. ej., las células de Langerhans), pero difiere de la estructura que se encuentra en los mastocitos y los basófilos, en la que la molécula de Fc ϵ RI que está en las DC carece de la cadena β . El CD23 se encuentra en los linfocitos B, los eosinófilos, las plaquetas y las DC. El entrecruzamiento y agregación de los Fc ϵ RI en los mastocitos y los basófilos puede llevar a la anafilaxia (v. cap. 174). Se cree que la diferente expresión de tirosina-cinatas responsables de la activación o inhibición de la desgranulación de los mastocitos y los basófilos es responsable de esta respuesta alérgica aberrante.

La inducción de la síntesis de IgE requiere dos señales importantes. La primera (señal 1) inicia la activación por parte de la IL-4 o la IL-13 de la transcripción en línea germinal del locus de la Ig E, lo que impone la especificidad de isótopo. La segunda (señal 2) implica la unión del CD40 presente en los linfocitos B al ligando de CD40 expresado en los linfocitos T. Esta unión activa la maquinaria recombinatoria, lo que da lugar a una recombinación de cambio del ADN. Las interacciones entre varias parejas de moléculas coestimuladoras (CD28 y B7; antígeno asociado a la función del linfocito 1 y molécula de adhesión intercelular 1; CD2 y CD58) pueden amplificar aún más las señales 1 y 2 para aumentar la síntesis de IgE. Los factores que inhiben la síntesis de IgE son las citocinas del tipo Th1 (IL-12, IFN- α , IFN- γ), IL-10 producida por Treg, Breg y las DC reguladoras y el ADN microbiano, que contiene repeticiones CpG (citosina-fosfato-guanina).

Eosinófilos

Las enfermedades alérgicas se caracterizan por eosinofilia en la sangre y los tejidos periféricos. Los eosinófilos participan en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas y, como los mastocitos, contienen gránulos intracelulares densos que son fuente de proteínas inflamatorias (v. fig. 155.1). Estas proteínas de los gránulos son la proteína principal básica, la neurotoxina derivada del eosinófilo, la peroxidasa y la proteína catiónica. Las proteínas del gránulo del eosinófilo dañan las células epiteliales, inducen la hiperreactividad de la vía respiratoria y causan la desgranulación de los basófilos y los mastocitos. La proteína principal básica liberada de los eosinófilos puede unirse a una porción ácida del receptor muscarínico M2 y bloquear su función, lo que aumenta las concentraciones de acetilcolina y provoca el incremento de la hiperreactividad de la vía respiratoria. Los eosinófilos también son una fuente rica de prostaglandinas y leucotrienos; en particular, el leucotrieno cisteínlíco C4 contrae el músculo liso de la vía respiratoria y aumenta la permeabilidad vascular. Otros productos secretorios de los eosinófilos son las citocinas (IL-4, IL-5, TNF- α), las enzimas proteolíticas y los intermedios reactivos del oxígeno, todos los cuales aumentan de forma significativa la inflamación alérgica tisular.

Varias citocinas regulan la función de los eosinófilos en las enfermedades alérgicas. Los eosinófilos se desarrollan y maduran en la médula ósea a partir de precursores mielocíticos activados por la IL-3, la IL-5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). La exposición al alérgeno en los pacientes alérgicos hace que las células CD34 hematopoyéticas residentes expresen el receptor para la IL-5. La activación del receptor para la IL-5 induce la maduración del eosinófilo, lo que hace que estos sinteticen proteínas de los gránulos, se prolongue su supervivencia, se potencie su desgranulación y se estimule su liberación a partir de la médula ósea. El GM-CSF también potencia la proliferación, la supervivencia celular, la producción de citocinas y la desgranulación de los eosinófilos. Ciertas quimiocinas como RANTES (expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación), la proteína inflamatoria del macrófago 1 α (MIP-1 α) y las eotaxinas son importantes para reclutar eosinófilos en las reacciones inflamatorias tisulares alérgicas. Las eotaxinas movilizan a las células progenitoras formadoras de colonias de eosinófilos dependientes de la IL-5 de la médula ósea. Estos progenitores se extraen rápidamente de la sangre y vuelven a la médula ósea o son reclutados en los tejidos inflamados.

Mastocitos

Los mastocitos derivan de las células progenitoras hematopoyéticas CD34 que surgen en la médula ósea. Tras entrar en la circulación viajan a los tejidos periféricos, donde sufren una maduración específica de tejido. El desarrollo y la supervivencia del mastocito se apoya en interacciones entre el receptor de tirosina-cinasa c-kit expresado en la superficie de los mastocitos y el ligando de c-kit derivado del fibroblasto, el factor de células madre. Al contrario que los basófilos maduros, los mastocitos maduros por lo general no circulan en la sangre. En cambio, se distribuyen ampliamente a través de los tejidos conjuntivos, donde a menudo se disponen adyacentes a los vasos sanguíneos y por debajo de las superficies epiteliales expuestas al ambiente externo, como la vía respiratoria, el aparato digestivo y la piel. Así situados, los mastocitos se ubican en zonas anatómicas que les permiten participar de las reacciones alérgicas. Se reconocen al menos dos subpoblaciones de mastocitos humanos: los mastocitos con triptasa y los mastocitos con triptasa y quimasa. Los primeros se encuentran principalmente en la mucosa del pulmón y el intestino delgado, mientras que los segundos se hallan sobre todo en la piel, la submucosa gastrointestinal y los vasos sanguíneos.

Los mastocitos contienen o producen, ante un estímulo adecuado, una gran diversidad de mediadores que pueden ejercer efectos diferentes sobre la inflamación alérgica y la función del órgano. Entre estos se encuentran los mediadores preformados asociados a gránulos (p. ej., histamina, proteasas de serina y proteoglucanos) y lípidos derivados de la membrana, citocinas y quimiocinas surgidas de la síntesis nueva y la liberación. Los mediadores lipídicos más importantes son los metabolitos del ácido araquidónico resultantes de las acciones de la **ciclooxygenasa** y la **lipooxygenasa**, que ejercen actividades inflamatorias potentes. El principal producto de la ciclooxygenasa de los mastocitos es la **prostaglandina D₂**, y de la lipooxygenasa son los **leucotrienos** (LT) sulfidopeptídicos: LTC₄ y sus derivados peptidolíticos LTD₄ y LTE₄. Los mastocitos también pueden producir citocinas, incluidas las que favorecen las respuestas del tipo Th2 (IL-4, IL-13, GM-CSF) y la inflamación (TNF- α , IL-6) y regulan la reestructuración de los tejidos (TGF, factor de crecimiento de célula endotelial vascular). La activación inmunitaria de los mastocitos y los basófilos suele comenzar con el entrecruzamiento de la IgE unida al Fc ϵ RI por un alérgeno multivalente. El Fc ϵ RI de la superficie de los mastocitos aumenta gracias a la IL-4 y a la IgE. La cantidad de Fc ϵ RI de superficie disminuye en los pacientes que reciben tratamiento con anticuerpos anti-IgE que reducen la IgE sérica, lo que tiene un posible interés terapéutico.

MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN TISULAR ALÉRGICA

Las respuestas inmunitarias mediadas por la IgE pueden clasificarse de forma cronológica de acuerdo con tres patrones. La **respuesta de fase inmediata** es la experimentada tras la introducción del alérgeno en los órganos diana. Esta respuesta se caracteriza por la desgranulación del mastocito y la liberación de mediadores preformados, lo que se produce de inmediato entre 1 y 30 minutos después de la exposición del alérgeno y se resuelve en 1-3 horas. Las reacciones agudas se asocian a aumento de la permeabilidad vascular local, lo que da lugar a la salida de proteínas plasmáticas, a la tumefacción tisular y al aumento del flujo sanguíneo, así como a un prurito, estornudos, sibilancias respiratorias y dolor cólico abdominal agudo en la piel, la nariz, el pulmón y el aparato digestivo, respectivamente, dependiendo del órgano diana.

Después puede generarse una **respuesta de fase tardía** en las horas siguientes a la exposición al alérgeno, que alcanza un máximo a las 6-12 horas y se resuelve a las 24 horas. Las respuestas de fase tardía se caracterizan por edema, enrojecimiento e induración en la piel; en la nariz, por una obstrucción nasal mantenida, y en el pulmón, por una obstrucción de la vía respiratoria y disnea sibilante persistente. En general, las respuestas de fase tardía se asocian a la infiltración precoz por los neutrófilos y los eosinófilos, seguidos de los basófilos, los monocitos, los macrófagos y los linfocitos del tipo Th2. El reclutamiento de células inflamatorias desde la circulación requiere una mayor expresión de moléculas de adhesión en sus superficies celulares y la expresión de su ligando en las células endoteliales, que están bajo control de las citocinas. Varias horas después de la exposición al alérgeno, el TNF- α liberado por los mastocitos activados induce la expresión endotelial vascular de moléculas de adhesión, y este cambio provoca la migración transendotelial de varias células inflamatorias. Se produce una acumulación preferente de eosinófilos por medio de interacciones entre las moléculas de adhesión selectivas situadas en la superficie de los eosinófilos (p. ej., integrina $\alpha_4\beta_1$ o antígeno muy tardío 4); la IL-4 y la IL-13 pueden inducir además la expresión en la superficie de la molécula de adhesión celular vascular 1 en las células endoteliales. Las ILC2 reciben señales de las células epiteliales, como IL-33, TSLP e IL-25, son activadas y comienzan a producir sus citoquinas IL-5 e IL-13 para iniciar una respuesta inmunitaria tipo 2.

Las **quimiocinas** son citocinas quimiotácticas que desempeñan una función central en la migración dirigida a los tejidos de las células inflamatorias. RANTES, MIP-1 α , la proteína quimiotáctica de monocito (MCP) 3 y MCP-4 son sustancias quimiotácticas para los eosinófilos y las células mononucleares, mientras que las eotaxinas son relativamente selectivas de los eosinófilos. Estas sustancias quimiotácticas se han detectado en el epitelio, los macrófagos, los linfocitos y los eosinófilos en las zonas de respuesta de fase tardía e inflamación tisular alérgica. El bloqueo de estas quimiocinas provoca una reducción significativa de la migración hacia los tejidos de las células efectoras de la alergia.

En el tercer patrón de reacción, la **enfermedad alérgica crónica**, la inflamación tisular puede persistir de días a años. Varios factores contribuyen a la inflamación tisular persistente, incluidos la exposición recidivante a los alérgenos y los agentes microbianos. La estimulación repetida de las células efectoras de la alergia, como los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos y las células Th2, contribuye a que no se resuelvan los trastornos inflamatorios. Además, las citocinas del tipo Th2 (IL-3, IL-5, GM-CSF), secretadas durante las reacciones alérgicas, pueden prolongar la supervivencia de las células efectoras de la alergia al retrasar la apoptosis. La diferenciación local de precursores de eosinófilos que infiltran el tejido inducidos por la IL-5 da lugar a una autorregeneración de los eosinófilos, lo que mantiene la lesión del tejido local. La reestructuración tisular que provoca cambios irreversibles en los órganos diana también es una característica de las enfermedades alérgicas crónicas. En el asma, la **reestructuración** provoca un engrosamiento de las paredes de la vía respiratoria y del tejido submucoso, así como una hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, lo que se asocia a una pérdida de función pulmonar. Este es un papel inesperado de los eosinófilos en la reestructuración de la vía respiratoria, así como en la inflamación crónica. En la dermatitis atópica la liquenificación es una manifestación obvia de la reestructuración cutánea.

Generalmente se considera que la respuesta inmune de tipo 2 se da en la mayoría de los casos de asma, dermatitis atópica, rinosinusitis crónica y rinitis alérgica como característica general de una respuesta inmune/inflamatoria. En la respuesta inmune tipo 2 participan células Th2, células B tipo 2, ILC2s, IL-4 secretada por células NK T, basófilos, eosinófilos y mastocitos y sus principales citoquinas. Una red compleja de citocinas, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 se secretan principalmente por las células del sistema inmunitario, e IL-25, IL-31, IL-33 y TSLP de células tisulares, particularmente células epiteliales. Muchos抗ígenos relacionados con el asma, como los alérgenos de proteasas, extractos de hongos e infecciones virales, desencadenan la producción de IL-33, TSLP e IL-25 por parte de células epiteliales y algunas células inmunitarias, e inducen inflamación de la vía aérea similar a la del asma eosinofílica mediante la activación de ILC2s en el pulmón.

La IL-31, por otra parte, presenta un papel en el prurito de la dermatitis atópica no sólo manteniendo la inflamación alérgica, sino que también influye en la reestructuración tisular al activar las células residentes en los órganos diana; la IL-4, la IL-9 y la IL-13 inducen una hipersecreción de moco y una metaplasia en las células mucosas; la IL-4 y la IL-13 estimulan el crecimiento de los fibroblastos y la síntesis de proteínas de matriz extracelular; y la IL-5 y la IL-9 aumentan la fibrosis subepitelial. El TGF- β producido por los eosinófilos y los fibroblastos puede aumentar también la fibrosis subepitelial. La IL-11, que se expresa en los eosinófilos y las células epiteliales, contribuye

a la fibrosis subepitelial, además de aumentar el depósito de colágeno, y acumula fibroblastos. Esta lesión tisular resultante amplifica aún más la lesión epitelial por medio de la liberación de citocinas proinflamatorias, un depósito de matriz extracelular en los órganos diana y una angiogenia. La predisposición génica a respuestas aberrantes de reparación tisular puede contribuir a la cronicidad de la enfermedad. Una vez establecida, la respuesta inmunitaria alérgica puede perpetuarse a sí misma debido a una respuesta inmune tipo 2 generalizada y provocar una enfermedad crónica en las personas con predisposición genética. La infiltración posterior de linfocitos Th1 y Th17 aumenta el potencial inflamatorio de las células efectoras alérgicas y contribuye a las respuestas inflamatorias tisulares crónicas por medio de la liberación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Además, una respuesta autónoma podría intervenir en la inflamación alérgica resultado de posibles mecanismos mediados por autoanticuerpos IgE, autoanticuerpos IgG y una autorreactividad de linfocitos Th1 y Th17.

BASE GÉNICA DE LA ATOPIA

Las enfermedades alérgicas son trastornos genéticos sensibles a desencadenantes ambientales. Hay varios grupos importantes de genes que se asocian a las enfermedades alérgicas: los genes que regulan la expresión sistémica de la atopía (aumento de la síntesis de IgE, eosinofilia y respuestas de mastocitos), que se expresan con frecuencia en varias enfermedades alérgicas; los genes que controlan la función de barrera en órganos diana específicos (p. ej., la piel en la dermatitis atópica, el pulmón en el asma, el tubo digestivo en la alergia alimentaria); y los genes que codifican receptores de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato que se unen a microorganismos patógenos e influyen en las respuestas inmunitarias adaptativas. Una vez iniciadas las respuestas alérgicas, una predisposición genética a la inflamación alérgica crónica y las respuestas de reparación tisular aberrantes contribuyen a la reestructuración tisular y a la persistencia de la enfermedad.

Las enfermedades atópicas tienen una fuerte predisposición familiar, con alrededor de un 60% de carácter hereditario en estudios en gemelos sobre asma y dermatitis atópica. La región 5q23-35 comprende varios genes implicados en la patogenia de las enfermedades alérgicas, incluidos los que codifican las citocinas Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF). Entre estos, *IL-4* es un posible gen candidato bien estudiado. Un cambio de nucleótido en la posición 589 de la región promotora de *IL-4* se asocia a la formación de una región de unión única para el factor de transcripción NF-AT (factor nuclear para linfocitos T activados), aumento de la transcripción del gen de la *IL-4*, mayor afinidad de unión del NF-AT y mayor producción de IgE. De forma análoga, las variantes en la región codificadora de la *IL-13* se han asociado al asma y la dermatitis atópica. Se ha encontrado una asociación entre la atopía y el polimorfismo con ganancia de función en el cromosoma 16, que codifica la subunidad α del IL-4R. Este hallazgo es compatible con la función importante de la *IL-4*, la *IL-13* y sus receptores en la inmunopatogenia de las enfermedades alérgicas.

Varios estudios pangenómicos han ligado también la atopía a la región cromosómica 11q13. El gen que codifica la subunidad β de Fc ϵ RI- β se ha propuesto como gen candidato de esta región. El gen de la subunidad β modifica la actividad de Fc ϵ RI sobre los mastocitos, y diversas variantes génicas de Fc ϵ RI- β se asocian al asma y la dermatitis atópica. El cromosoma 6 contiene genes que codifican las moléculas de las clases I y II del antígeno leucocitario humano, que regula la especificidad e intensidad de las respuestas inmunitarias frente a alérgenos específicos. Las respuestas IgE frente a alérgenos específicos como el antígeno de la ambrosía, Amb a V, y el alérgeno de los ácaros, *Der p I*, van unidas a *locus* de la clase II del MHC específicos. TNF- α , una citocina clave que contribuye al flujo de células inflamatorias, también se localiza en el cromosoma 6. Los polimorfismos del TNF- α se asocian al asma. Un reciente estudio de asociación del genoma mostró que los polimorfismos genéticos en el gen que codifica IL-33, que es un activador principal de ILC2s, y su receptor IL-1RL1 (ST2) están fuertemente vinculados al desarrollo del asma.

La disfunción de barrera tiene una función clave en la patogenia de las enfermedades alérgicas. Los estudios de ligamiento genético de la dermatitis atópica han demostrado la importancia del cromosoma 1q21, que contiene un grupo de genes implicados en la diferenciación epidérmica. La **filagrina** es una proteína que es esencial para la formación del estrato córneo. Las mutaciones nulas del gen de la filagrina se asocian fuertemente a una dermatitis atópica de inicio temprano y grave. Se ha visto que las mutaciones en *SPINK5*, el gen que codifica un inhibidor de serina-proteasa, producen la **enfermedad de Netherton**, un trastorno de un solo gen asociado a eritrodermia, alergias alimentarias y concentraciones séricas elevadas de IgE. Un polimorfismo común en *SPINK5* (en particular Glu420Lys) modifica el riesgo de padecer dermatitis atópica y asma. El *SPINK5* se expresa en la porción externa de la epidermis y se cree que interviene de forma importante

en la neutralización de la actividad proteolítica de *S. aureus* y de alérgenos frecuentes como *Der p I*, que usan estas proteasas para atravesar la piel e inducir respuestas alérgicas. La alteración de la barrera participa en otras enfermedades alérgicas, como el asma y la rinosinusitis, pero probablemente participen otros genes de barrera, como los que codifican las uniones intercelulares comunicantes.

Se han identificado genes candidatos asociados a la proclividad al asma mediante la clonación posicional: *GPRA* (receptor acoplado a la proteína G en la proclividad al asma en el cromosoma 7p14), *ADAM-33* (una desintegrina y metaloproteína 33 en el cromosoma 20p) y *DPP10* (dipeptidil-peptidasa 10 en el cromosoma 2q14). Las funciones de estos genes no se ajustan a las vías clásicas de la atopía y por tanto proporcionan nuevos puntos de vista sobre la patogenia del asma. *GPRA* codifica un receptor acoplado a la proteína G, cuyas isoformas se expresan en las células del epitelio bronquial y el músculo liso en los asmáticos. Esto indica la función importante de las células epiteliales y del músculo liso de las personas asmáticas, lo que hace pensar en el papel importante de estos tejidos en el asma. *ADAM-33* se expresa en el músculo liso bronquial y se ha ligado a la hiperreactividad bronquial. *DPP10* codifica una dipeptidilo-dipeptidasa que puede eliminar los dos péptidos terminales de ciertas quimiocinas proinflamatorias, un cambio que puede modular la inflamación alérgica.

Los **receptores de reconocimiento del patrón** del sistema inmunitario innato, que se expresan en las células epiteliales y en las DC, se asocian a la proclividad a la enfermedad. Estos receptores reconocen componentes microbianos específicos. Se ha visto que el polimorfismo en CD14 (que se une a la endotoxina), el receptor de tipo Toll 2 (que se une a *S. aureus*) y el dominio de tipo inmunoglobulina y el dominio mucina del linfocito T (que se unen al virus de la hepatitis A) se correlacionan con la proclividad al asma o a la dermatitis atópica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 167

Diagnóstico de las enfermedades alérgicas

Supinda Bunyavanich, Jacob Kattan y Scott H. Sicherer

ANAMNESIS DE LOS SÍNTOMAS ALÉRGICOS

La obtención de una anamnesis completa de un paciente alérgico implica conseguir una descripción de todos los síntomas junto con su cronología y duración, la exposición a alérgenos frecuentes y las respuestas a tratamientos previos. Debido a que los pacientes sufren a menudo más de una enfermedad alérgica, debe determinarse la presencia o ausencia de otras enfermedades alérgicas, como la rinoconjuntivitis alérgica, el asma, la alergia alimentaria, la esofagitis eosinofílica, la dermatitis atópica y la alergia a los fármacos. Es frecuente el antecedente familiar de enfermedades alérgicas y este es uno de los factores más importantes que predisponen a un niño a sufrir este tipo de trastornos. El riesgo de enfermedades alérgicas en un niño se acerca al 50% cuando un progenitor es alérgico y al 66% cuando lo son los dos; el antecedente materno de alergia tiene un mayor efecto que el paterno.

En los niños alérgicos se observan a menudo varias conductas características. Debido al prurito nasal y la rinitis, los niños con rinitis alérgica realizan a menudo el **saludo alérgico**, frotándose la nariz hacia arriba con la palma de la mano. Esta maniobra repetida puede dar lugar al **pliegue nasal**, un pliegue cutáneo horizontal sobre la punta de la nariz. En los niños con conjuntivitis alérgica es frecuente observar el característico **frotado** vigoroso de los ojos con el pulgar y la zona lateral del puño. El **chasquido alérgico** se produce cuando la lengua se coloca contra el techo de la boca para formar un sello y se repliega con rapidez para intentar rascar el paladar. La presencia de otros síntomas, como fiebre, obstrucción nasal bilateral y secreción nasal purulenta, indican otros diagnósticos.

El momento de inicio y la progresión de los síntomas constituyen datos relevantes. El comienzo de síntomas nasales recurrentes o persistentes que coincide con el ingreso en una guardería podría indicar una infección

recidivante en vez de una alergia. Cuando los pacientes acuden con antecedentes de síntomas agudos episódicos es importante revisar el marco en el que estos síntomas se producen, así como las actividades y exposiciones que inmediatamente preceden a su comienzo. Los síntomas asociados al corte del césped hacen pensar en una alergia al polen de las gramíneas o a los hongos, mientras que si los síntomas aparecen en casas con mascotas es obvio considerar una sensibilidad al epitelio del animal. Las reacciones reproducibles tras la ingestión de alimentos específicos plantean la posibilidad de una alergia alimentaria. Cuando los síntomas aumentan o disminuyen, pero evolucionan gradualmente y tienen una duración más crónica, se aconseja estudiar de forma más precisa la cronología y distribución de los síntomas en su relación con la exposición a un aeroalérgeno estacional.

Los **aeroalérgenos**, como los pólennos y las esporas de hongos, son causas destacadas de enfermedades alérgicas. Las concentraciones de estos alérgenos en el aire exterior fluctúan de forma estacional. La correlación de los síntomas con los patrones de floración estacional de las plantas y árboles presentes en la región y la información proporcionada por los recuentos locales de pólennos puede ayudar a identificar el alérgeno. En la mayor parte de EE. UU., los árboles florecen a principios de la primavera, las gramíneas lo hacen a finales de esta y al comienzo del verano y las malezas florecen desde el final del verano hasta el otoño. La presencia de esporas de hongos en la atmósfera sigue un patrón estacional en el norte de EE. UU., de forma que los recuentos aparecen al inicio del tiempo cálido y alcanzan un valor máximo a finales del verano, para volver a disminuir de nuevo con las primeras heladas del invierno. En las regiones más cálidas del sur de EE. UU., las esporas de los hongos y los pólennos de gramíneas pueden provocar síntomas de forma perenne.

En vez de experimentar síntomas estacionales, algunos pacientes sufren síntomas alérgicos a lo largo de todo el año. En ellos hay que considerar la sensibilización a alérgenos perennes que habitualmente se encuentran en el interior, como los ácaros del polvo, los epitelios de animales, las cucarachas y los hongos. Las especies de ciertos hongos como *Aspergillus* y *Penicillium* se encuentran en el interior, mientras que *Alternaria* se halla tanto en el interior como en el exterior. Los alérgenos de la cucaracha y de los roedores suelen ser problemáticos en ambientes del interior de las ciudades. Los pacientes sensibles a los alérgenos perennes se sensibilizan a menudo también a alérgenos estacionales y experimentan síntomas basales a lo largo de todo el año que empeoran durante las épocas de floración.

La edad del paciente es una consideración importante a la hora de identificar posibles alérgenos. Los lactantes y los niños pequeños se sensibilizan primero a alérgenos que están en su ambiente de forma continua, como los ácaros del polvo, los epitelios de animales y los hongos. La sensibilización frente a alérgenos estacionales suele tardar en producirse varias estaciones de exposición y por ello es improbable que sean un desencadenante significativo de los síntomas en los lactantes y en los niños pequeños.

La alergia a los alimentos es más frecuente en lactantes y niños pequeños, y da lugar sobre todo a síntomas cutáneos, intestinales y, con menos frecuencia, respiratorios y cardiovasculares. Los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad inmediata o mediada por IgE a los alimentos aparecen entre los pocos minutos y las dos horas desde la ingestión del alimento causal. Los síntomas de la alergia alimentaria no mediados por la IgE son, a menudo, tardíos o crónicos (v. cap. 176).

Debe revisarse la información completa de las evaluaciones y tratamientos anteriores motivados por enfermedades alérgicas, incluidas la repercusión de los cambios del ambiente local (p. ej., casa frente a colegio), la respuesta a todos los medicamentos, las dietas de eliminación y la duración e influencia de la inmunoterapia con alérgeno (si es el caso). La mejora de los síntomas con los medicamentos o las estrategias de evitación utilizadas para tratar la alergia proporcionan pruebas adicionales del proceso alérgico.

Debe realizarse un estudio ambiental completo que se centre en las posibles fuentes de alérgenos y la exposición a irritantes; en particular, cuando se refieren síntomas respiratorios (superiores o inferiores). Deben anotarse la antigüedad y el tipo de la vivienda, cómo se calienta y enfriá, el uso de humidificadores o de filtros de aire y cualquier antecedente de daño producido por el agua. Los sistemas de aire forzado pueden extender ácaros del polvo, hongos y alérgenos de animales. Los efectos irritantes de las estufas de madera, las chimeneas y las estufas de queroseno pueden provocar síntomas respiratorios. El aumento de la humedad o los daños por el agua en el hogar se asocian a menudo con una mayor exposición a ácaros del polvo y hongos. Las alfombras sirven de reservorio a los ácaros del polvo, los hongos y los epitelios de animales. Debe estar claro el número de mascotas domésticas y sus movimientos por la casa. Hay que prestar especial atención al dormitorio, donde el niño pasa una proporción significativa de tiempo. Deben revisarse la antigüedad y tipo de ropa de cama, el uso de cubiertas para ácaros del polvo en almohadas y colchones, el número de peluches, el tipo de tratamiento de las ventanas y la accesibilidad de las

mascotas a la habitación. Una información útil es el número de personas que fuman en la casa, qué fuman y dónde lo hacen. Deben identificarse las actividades que podrían dar lugar a la exposición a alérgenos o irritantes respiratorios, como los vapores de pinturas, los ambientadores, el serrín o los pegamentos. Es necesario obtener información similar respecto de otros ambientes donde el niño pase una gran parte del tiempo, como el hogar de un pariente o el colegio.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En pacientes con **asma** debe realizarse una espirometría. Si se observa **insuficiencia respiratoria** debe realizarse una pulsioximetría.

En el niño que acude con rinitis o rinoconjuntivitis se debe observar la presencia de la respiración oral, los paroxismos de estornudos, los soredos de nariz, el frotamiento de esta y de los ojos (signo de prurito) y el aclaramiento de la garganta. A los lactantes se les debe observar durante su alimentación en busca de una obstrucción nasal lo suficientemente intensa como para interferir con la alimentación oral, así como signos más obvios de aspiración o reflujo esofágico. Deben anotarse la frecuencia y naturaleza de la tos que se produce y cualquier cambio de la misma o de las sibilancias dependientes de la posición. A los niños con asma se les debe explorar en busca de tos congestiva o húmeda, taquipnea en reposo, retracciones y sibilancias audibles, que pueden empeorar con el llanto. En los pacientes con dermatitis atópica deben vigilarse el rascado repetitivo y la extensión de la afectación cutánea.

Debido a que los niños con asma grave y aquellos que reciben corticoides orales de forma crónica o frecuente pueden presentar un retraso del crecimiento, debe dibujarse en un gráfico la altura a intervalos regulares. Los estudios de seguimiento a largo plazo indican que el uso de glucocorticoides inhalados en los niños prepuberales se asocia a una pequeña reducción inicial de la altura (alrededor de 1 cm) que puede persistir como una reducción de la talla de adulto. El retraso del crecimiento en un niño con síntomas torácicos crónicos puede llevar a considerar una fibrosis quística. Las medidas antropométricas también son importantes para el seguimiento en aquellos con dietas restrictivas debido a múltiples alergias alimentarias o esofagitis eosinofílica. Debe determinarse la presión arterial para evaluar la hipertensión inducida por los corticoides. El paciente con asma aguda puede presentar **pulso paradójico**, lo que se define como una reducción de la presión arterial sistólica durante la inspiración >10 mmHg. Una reducción >20 mmHg indica una obstrucción de moderada a grave de la vía respiratoria. El aumento de la frecuencia cardíaca puede ser el resultado de una reactivación del asma o del uso de un β-agonista o de un descongestivo. La fiebre no es causada por la alergia en sí misma y debe llevarnos a considerar un proceso infeccioso, que puede exacerbar el asma.

Los progenitores a menudo se preocupan por un tono azulado y grisáceo o púrpura por debajo de los párpados inferiores de su hijo, que puede atribuirse a estasis venosa y que se denomina **ojera del alérgico** (fig. 167.1). Se encuentra en hasta el 60% de los pacientes alérgicos y casi en el 40% de las personas que no tienen enfermedades alérgicas. De este modo, las «ojeras» pueden hacer pensar en una enfermedad alérgica, pero no son diagnósticas de ella. Por el contrario, los **pliegues de Dennie-Morgan** (líneas de Dennie) son una característica de la dermatitis atópica (Fig. 167.1). Son pliegues cutáneos infraorbitarios prominentes que se extienden en forma de arco desde el canto interno y paralelos al borde del párpado inferior.

En los pacientes con **conjuntivitis alérgica** la afectación de los ojos es típicamente bilateral. La exploración de la conjuntiva revela diferentes grados de lagrimeo, inyección conjuntival y edema. En los casos graves puede observarse un edema periorbitario que afecta sobre todo al párpado inferior o **quemosis** (edema conjuntival de aspecto gelatinoso). La secreción clásica asociada a la conjuntivitis alérgica suele describirse como «filante». En los niños con conjuntivitis primaveral, un fenotipo crónico de mayor gravedad, la exploración de la conjuntiva tarsal puede revelar un empedrado. En los pacientes con conjuntivitis primaveral o dermatitis atópica periorbitaria puede aparecer el **queratocono**, o protrusión de la córnea, que se debe al traumatismo repetido producido por el frotado persistente de los ojos. Los niños que reciben dosis altas o continuas de corticoides tienen riesgo de sufrir cataratas subcapsulares posteriores.

En los pacientes con dermatitis atópica deben explorarse los oídos externos en busca de eczema, incluyendo la zona postauricular y la base del lóbulo. Debido a que la otitis media con derrame es frecuente en los niños con rinitis alérgica, ha de realizarse una exploración otoscópica neumática del oído para evaluar la presencia de líquido en el oído medio y excluir la infección.

La exploración de la nariz en los pacientes alérgicos puede revelar un pliegue nasal transverso. Se debe evaluar la permeabilidad nasal y explorar la nariz en busca de anomalías estructurales que afecten al flujo aéreo nasal,



Fig. 167.1 Pliegues bilaterales de Dennie-Morgan. Varias arrugas lineales debajo de las pestañas inferiores (flecha blanca) asociadas con ojeras alérgicas bilaterales: círculos oscuros debajo del párpado inferior (puntas de flecha). (De Blanc S, Bourrier T, Albertini M, et al: Dennie-Morgan fold plus dark circles: suspect atopy at first sight, J Pediatr 166:1541, 2015.)

como desviación del tabique, hipertrofia de cornetes y pólipos nasales. Una reducción o ausencia del sentido del olfato deben hacernos sospechar la presencia de una sinusitis crónica o de pólipos nasales. Los pólipos nasales en los niños deben hacer pensar en una fibrosis quística. La mucosa nasal en la rinitis alérgica se describe habitualmente como de pálida a púrpura, comparada con la mucosa roja carnosa de los pacientes con rinitis no alérgica. Las secreciones nasales alérgicas suelen ser finas y transparentes; las purulentas sugieren otra causa para la rinitis. Se deben palpar los senos frontales y maxilares para identificar un dolor a la presión que podría asociarse a sinusitis aguda.

La exploración de los labios puede revelar una quelitis debida a sequedad por la aspiración oral continua o el humedecimiento repetido de los labios para intentar recuperar el grado normal de humedad y aliviar las molestias (**dermatitis del lamedor de labios**). Las hipertrofias amigdalina y adenoidea, junto con el antecedente de un ronquido fuerte, indican la posibilidad de una apnea obstructiva del sueño. Se debe estudiar la región posterior de la faringe en busca de goteo posnasal y de hiperplasia linfática faríngea posterior («en empedrado»).

Los signos torácicos en los niños asmáticos varían mucho y pueden depender de la duración, gravedad y actividad de la enfermedad. En un niño con asma bien controlada, el tórax debe parecer completamente normal durante la exploración realizada en los períodos libres de enfermedad. La exploración del mismo niño en un episodio agudo del asma puede revelar hiperinsuflación, taquipnea, el uso de los músculos accesorios, sibilancias y una reducción del tiempo de intercambio aéreo junto con un tiempo de inspiración prolongado. La taquicardia puede ser secundaria a la exacerbación del asma o acompañarse de temblor tras el tratamiento con β -agonistas. En los niños con tapones de moco y atelectasias en el lóbulo medio derecho pueden observarse una reducción del flujo aéreo o roncus y sibilancias en el hemitórax derecho. La presencia de cianosis indica una insuficiencia respiratoria grave. Las sibilancias unilaterales tras un episodio de tos en un niño pequeño sin antecedentes de enfermedades respiratorias indican la **aspiración de un cuerpo extraño**. Las sibilancias limitadas a la laringe y asociadas a estridor inspiratorio pueden observarse en niños mayores y adolescentes con una **disfunción en las cuerdas vocales**. Las acroparaquias son inusuales en los pacientes con asma no complicada y deben llevar a realizar una evaluación adicional para excluir otros posibles diagnósticos de procesos crónicos, como la fibrosis quística.

Se debe explorar la piel del paciente alérgico en busca de signos de urticaria/angioedema o dermatitis atópica. La **xerosis**, o piel seca, es la alteración

cutánea más frecuente de los niños alérgicos. La **queratosis pilar**, que se encuentra a menudo en las mejillas y en las superficies extensoras de los brazos y los muslos, es un trastorno benigno caracterizado por pápulas de color piel o ligeramente rosadas debidas a tapones de queratina alojados en las aberturas de los folículos pilosos. La exploración de la piel de las palmas y las plantas puede revelar un engrosamiento de la piel y unos pliegues palmares y plantares exagerados (**líneas muy marcadas**) en algunos niños con una dermatitis atópica moderada a grave.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Pruebas de laboratorio

Las enfermedades alérgicas se asocian a menudo con un mayor número de eosinófilos circulantes en la sangre periférica que invaden los tejidos y secreciones de los órganos diana. La **eosinofilia**, generalmente definida como la presencia de >500 eosinófilos/ μl en la sangre periférica, es la alteración sanguínea más frecuente de los pacientes alérgicos. Pueden observarse aumentos estacionales del número de eosinófilos circulantes en los pacientes sensibilizados después de exponerse a alérgenos como los polenes de árboles, gramíneas y malezas. El número de eosinófilos circulantes puede estar suprimido por ciertas infecciones y por los corticoides sistémicos. En algunos trastornos, como las reacciones a fármacos, las neumonías eosinofílicas y la esofagitis eosinofílica, se produce en ocasiones un aumento significativo de eosinófilos en los órganos diana sin ninguna eosinofilia sanguínea periférica. Se observa un número mayor de eosinófilos en una amplia variedad de trastornos, además de la alergia; los recuentos de eosinófilos >1.500 sin ninguna causa identificable deben llevar a pensar en uno de los dos síndromes hipereosinofílicos (v. tabla 167.1; v. cap. 155).

Pueden estudiarse las secreciones nasales y bronquiales en busca de eosinófilos. Su presencia en el esputo de los pacientes asmáticos es clásica. Un número aumentado de eosinófilos en el frotis del moco nasal con tinción de Hansel es un indicador más sensible de alergia nasal que la eosinofilia en la sangre periférica, y puede ayudar a distinguir la rinitis alérgica de otras causas de rinitis. A menudo se encuentra una concentración elevada de IgE en el suero de los pacientes alérgicos porque esta constituye el principal anticuerpo asociado a la hipersensibilidad inmediata. Los valores de IgE se miden en unidades internacionales (UI), de manera que 1 UI es igual a 2,4 ng de IgE. La IgE materna (al contrario que la IgG) no atraviesa la placenta. Las concentraciones séricas de IgE aumentan de manera gradual durante el primer año de vida, alcanzan un valor máximo en la pubertad y se reducen lentamente después. Otros factores, como las influencias genéticas, la raza, el género, ciertas enfermedades y la exposición al humo del tabaco y los alérgenos, afectan también a las concentraciones séricas de IgE. Las concentraciones séricas de IgE total pueden aumentar de 2 a 4 veces durante e inmediatamente después de la estación polínica, y después reducirse de manera gradual hasta la siguiente estación. La comparación de las concentraciones de IgE total en los pacientes con enfermedades alérgicas revela que los que padecen dermatitis atópica tienden a tener los valores más altos, mientras que los pacientes con asma alérgica generalmente presentan mayores concentraciones que los que tienen rinitis alérgica. Aunque las concentraciones séricas medias de IgE total son mayores en las poblaciones de pacientes alérgicos que en poblaciones comparables sin enfermedades alérgicas, el solapamiento de los valores es tal que el valor diagnóstico de una concentración de IgE total es escaso. Alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedades alérgicas tiene concentraciones de IgE total entre los límites normales. Sin embargo, está indicado medir la IgE total cuando se sospecha una **aspergilosis broncopulmonar alérgica**, porque la concentración sérica total >1.000 ng/ml es un criterio para el diagnóstico de esta enfermedad (v. cap. 264.1). La IgE sérica total puede estar también elevada en varias enfermedades no alérgicas (tabla 167.2; v. cap. 152).

La presencia de IgE específica frente a un alérgeno particular puede demostrarse *in vivo* mediante pruebas cutáneas o en el laboratorio con la medida de las concentraciones séricas de **IgE específicas frente al alérgeno (sIgE)** (tabla 167.3). La primera prueba empleada para demostrar la presencia de sIgE se llamó *prueba de radioalergoadsorción (RAST)* porque utilizaba un anticuerpo anti-IgE radiomarcado. La RAST ha sido reemplazada por una generación mejorada de inmunoanálisis enzimáticos automatizados de sIgE. Estos análisis utilizan soportes sólidos a los que se une un extracto alergénico individual. Una pequeña cantidad de suero del paciente se incuba con la fase sólida cubierta de alérgeno, con lo que la sIgE del paciente se une a los alérgenos del soporte. La fase sólida cubierta por el alérgeno a la cual se ha unido la IgE específica del paciente se incuba con anti-IgE humana conjugada con la enzima. La incubación de este complejo sIgE-anti-IgE humana con un sustrato fluorescente de la enzima conjugada da lugar a la generación de fluorescencia que es proporcional a la cantidad de sIgE

Tabla 167.1 Diagnóstico diferencial de la eosinofilia infantil

FISIOLÓGICO	HEMATOLÓGICO/ONCOLÓGICO
Precocidad	Neoplasia (pulmonar, gastrointestinal, uterina)
Lactantes que reciben sobrealimentación	Leucemia/linfoma
Hereditario	Mielofibrosis
INFECCIOSO	Síndrome hipereosinofílico mieloproliferativo (FIP1L1-PDGFRα-positivo)
Parasitario (con helmintos invasores de tejidos, por ejemplo: triquinosis, estrongiloidiasis, neumocistosis, filariasis, cisticercosis, larva <i>migrans</i> cutánea y visceral, equinococosis)	Síndrome hipereosinofílico linfático
Bacteriana (brucelosis, tularemia, enfermedad por arañazo de gato, clamidia)	Mastocitosis sistémica
Fúngico (histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, aspergilosis broncopulmonar alérgica)	
Micobacterias (tuberculosis, lepra)	
Viral (VIH-1, HTLV-1, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, virus de Epstein-Barr)	
PULMONAR	
Alergia (rinitis, asma)	INMUNOLÓGICO
Poliangiitis granulomatosa eosinofílica (síndrome de Churg-Strauss)	Inmunodeficiencias de células T
Síndrome de Loeffler	Síndrome de hiper-IgE (Job)
Neumonitis por hipersensibilidad	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Neumonía eosinofílica (crónica, aguda)	Enfermedad de injerto contra huésped
Eosinofilia intersticial pulmonar	Hipersensibilidad a fármacos
DERMATOLÓGICO	Postirradiación
Dermatitis atópica	Postesplenectomía
Pénfigo	
Dermatitis herpetiforme	ENDOCRINO
Foliculitis pustulosa eosinofílica infantil	Enfermedad de Addison
Fascitis eosinofílica (síndrome de Schulman)	Hipopituitarismo
Celulitis eosinofílica (síndrome de Wells)	
Enfermedad de Kimura (hiperplasia angiolinfoidea con eosinofilia)	CARDIOVASCULAR
	Enfermedad de Loeffler (endocarditis fibroplástica)
	Cardiopatía congénita
	Vasculitis por hipersensibilidad
	Miocarditis eosinofílica
	GASTROINTESTINAL
	Proctocolitis benigna
	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Enfermedades gastrointestinales eosinofílicas (EGID)

FIP1L1-PDGFRα, receptor de factor de crecimiento α derivado de plaquetas tipo FIP1.

Tabla 167.2 Enfermedades no alérgicas asociadas con mayores concentraciones de IgE en suero

INFESTACIONES PARASITARIAS	INMUNODEFICIENCIA
Anquilostoma	Deficiencia de IgA, selectiva
Ascariasis	Hipoplásia tímica (anomalía de DiGeorge)
Capilariasis	Síndrome de hiper-IgE autosómico dominante (mutaciones STAT3)
Equinococosis	Síndrome de hiper-IgE autosómico recesivo (mutaciones DOCK8, TYK2)
Esquistosomiasis	Síndrome de Nezelof (inmunodeficiencia celular con inmunoglobulinas)
Estrongiloidiasis	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Fascioliasis	
Filariasis	
Larva <i>migrans</i> visceral	ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Malaria	Carcinoma bronquial
Oncocercosis	Enfermedad de Hodgkin
Paragonimiasis	Mieloma IgE
Triquinosis	
INFECCIONES	OTRAS ENFERMEDADES Y TRASTORNOS
Aspergilosis broncopulmonar alérgica	Alopecia areata
Candidiasis sistémica	Artritis idiopática juvenil
Coccidioidomicosis	Dermatitis acral crónica
Infecciones por VIH tipo 1	Enfermedad de Kawasaki
Infecciones respiratorias virales	Enfermedad hepática
Lepra	Eritema nodoso, infección estreptocócica
Mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr)	Fibrosis quística
Mononucleosis por citomegalovirus	Hemosiderosis pulmonar primaria
Tos ferina	Medicación relacionada
	Nefritis, intersticial inducida por drogas
	Pénfigo ampolloso
	Poliarteritis nodosa, infantil
	Quemaduras
	Síndrome de Guillain-Barré
	Síndrome nefrótico
	Trasplante de médula ósea

Tabla 167.3

Determinación de IgE específica de alérgenos mediante pruebas cutáneas frente a pruebas de laboratorio

VARIABLE	PRUEBA CUTÁNEA*	ANÁLISIS DE sIgE
Riesgo de reacción alérgica	Sí (en especial la i.d.)	No
Sensibilidad relativa	Elevada	Elevada
Afectada por antihistamínicos	Sí	No
Afectada por corticoides	Habitualmente no	No
Afectada por dermatitis extensa o dermografismo	Sí	No
Selección amplia de antígenos	Menor	Sí
Resultados inmediatos	Sí	No
Cara	No	Sí
Estabilidad de los alérgenos	Sí	No
Resultados evidentes para el paciente	Sí	No

*Las pruebas cutáneas pueden ser intraepidérmicas o intradérmicas (i.d.).

presente en la muestra de suero. La cantidad de sIgE se calcula mediante una interpolación de una curva de calibración estándar y se comunica en forma de unidades de masa arbitrarias (kilo-UI de anticuerpo específico frente al alérgeno por unidad de volumen de muestra, KU_{A/l}). Los informes del laboratorio pueden especificar las clases, recuentos o unidades, pero la cuantificación de los resultados en KU_{A/l} es más útil. La Food and Drug Administration estadounidense ha aprobado tres sistemas de detección comerciales con un rendimiento excelente, pero que no miden los anticuerpos sIgE con una eficiencia comparable y, por ello, no son intercambiables. La **prueba por componentes** se refiere a las pruebas diagnósticas donde se mide sIgE frente a proteínas específicas que constituyen alérgenos (p. ej., Ara h 2 del cacahuate, Bet v 1 del polen del abedul), en lugar de una mezcla de los alérgenos extraídos de la fuente. La detección de sIgE frente a estos componentes alergénicos puede tener un valor diagnóstico adicional al diferenciar las respuestas inmunitarias que se dirigen a proteínas alergénicas con relevancia clínica.

Pruebas *in vivo*

Las **pruebas cutáneas con alérgeno** son el procedimiento básico *in vivo* para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Los mastocitos con sIgE unidos a receptores de afinidad alta en su superficie residen en la piel de los pacientes alérgicos. La introducción de cantidades mínimas de un alérgeno en la piel del paciente sensibilizado da lugar al entrecruzamiento de los anticuerpos IgE situados en la superficie del mastocito, lo que desencadena su activación local. Una vez activados, estos mastocitos liberan diferentes mediadores preformados y otros recién generados que actúan sobre los tejidos vecinos. La **histamina** es el principal mediador responsable de la **pápula y el eritema** inmediatos observados en las zonas cutáneas. La exploración de una prueba cutánea positiva revela un habón pruriginoso rodeado de eritema. La evolución temporal de estas reacciones consiste en un comienzo rápido, un acné alrededor de los 10-20 minutos y su resolución en los siguientes 30 minutos.

Las pruebas cutáneas suelen realizarse utilizando la **técnica de la punción/intraepidérmica**. En esta técnica se coloca una pequeña gota de alérgeno en la superficie cutánea y se introduce una cantidad mínima en la epidermis punctionando la capa externa de la piel a través de la gota de extracto con una pequeña aguja u otro dispositivo. Cuando el resultado de la **prueba intraepidérmica (PIE)** es negativa pero la anamnesis es indicativa, puede realizarse una prueba cutánea selectiva (con vacunas, venenos, fármacos y aeroalérgenos) utilizando la **técnica intradérmica**. En esta técnica se emplea

una aguja de calibre 26 para inyectar 0,01-0,02 ml de un extracto alergénico diluido 1.000-10 veces en la dermis del antebrazo. Las pruebas cutáneas intradérmicas *no se recomiendan con alérgenos alimentarios* por el riesgo de provocar una anafilaxia. Se pueden obtener reacciones irritantes en vez de alérgicas en las pruebas intradérmicas si se utilizan concentraciones más altas de extracto. Aunque las pruebas intraepidérmicas son menos sensibles que las pruebas intradérmicas, los resultados positivos de las PIE tienden a correlacionarse mejor con los síntomas clínicos.

Hay que individualizar el número de pruebas cutáneas que se realizan, teniendo en cuenta los alérgenos indicados por la anamnesis. Se realizan PIE de control positivas y negativas utilizando histamina y solución salina, respectivamente, en cada grupo de pruebas cutáneas. Es necesario un control negativo para asegurarse de que el paciente no tiene **dermografismo**, en cuyo caso la reacción se debe simplemente a la presión aplicada sobre la piel sensible. Es preciso un control positivo para establecer la presencia de una respuesta cutánea a la histamina. Los fármacos con propiedades antihistamínicas, además de los adrenérgicos como la efedrina y la epinefrina, suprimen las respuestas cutáneas y deben evitarse durante intervalos adecuados (aproximadamente 5 semividas) antes de realizar las pruebas cutáneas. Los ciclos prolongados de corticoides sistémicos pueden eliminar la reactividad cutánea al reducir el número de mastocitos, así como su capacidad de liberar mediadores.

Ya se detecte por medio de pruebas serológicas o cutáneas, la detección de sIgE denota un estado sensibilizado (es decir, atopia o una tendencia al desarrollo de una enfermedad alérgica), pero no es equivalente a un diagnóstico de alergia con relevancia clínica. *Muchos niños con pruebas positivas no tienen síntomas clínicos tras exponerse al alérgeno*. Los resultados de las pruebas cada vez más fuertes (mayor sIgE sérica o mayor tamaño del habón en la PIE) se correlacionan generalmente con una probabilidad creciente de reactividad clínica (pero no con la gravedad). Ni las pruebas serológicas ni las pruebas cutáneas de alergia predicen la gravedad de la reacción o el umbral de reactividad, y estas pruebas serán negativas cuando la alergia no esté mediada por IgE, como en el síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. Las limitaciones de estas modalidades de prueba subrayan la necesidad de obtener una anamnesis médica detallada que pueda guiar la selección e interpretación de los resultados de la prueba. Las series grandes de pruebas de cribado indiscriminadas pueden proporcionar una información confusa y no están recomendadas.

Las pruebas de detección de sIgE sérica y las PIE son sensibles y tienen propiedades diagnósticas análogas. Los beneficios de los inmunoanálisis serológicos son que su realización no se ve limitada por la presencia de una enfermedad cutánea (es decir, dermatitis atópica activa) ni medicamento (es decir, antihistamínicos). Las ventajas de las pruebas cutáneas son que proporcionan resultados rápidos al paciente y a la familia durante la visita clínica, no precisan venopunción y son más baratas.

En ciertas circunstancias se realizan **pruebas de provocación** para explorar la asociación entre la exposición al alérgeno y los síntomas. La prueba de provocación bronquial que más se realiza es la que emplea **metacolina**. Esta prueba provoca broncoconstricción potente de las vías respiratorias en los sujetos asmáticos, pero no en los sanos; se realiza para demostrar la presencia y grado de hiperactividad bronquial en un paciente en el que se sospecha asma. Tras obtener los valores de una espirometría basal se inhalan concentraciones crecientes de metacolina nebulizada hasta que se produce una reducción de la función pulmonar, en concreto un 20% del FEV₁ (volumen inspiratorio forzado en el primer segundo de espiración), o hasta que el paciente tolere la inhalación de una concentración máxima de metacolina, habitualmente de 25 mg/ml.

Las **pruebas de provocación orales con alimentos** se utilizan para determinar si uno específico produce síntomas o si puede añadirse a la dieta un alimento sospechoso. Estas pruebas se realizan cuando la anamnesis y los resultados de las pruebas cutáneas y los inmunoanálisis de detección de sIgE no permiten clarificar el diagnóstico de alergia. Estas provocaciones pueden realizarse de forma abierta, a simple ciego, a doble ciego o a doble ciego controlada con placebo, y consisten en la ingestión de cantidades gradualmente crecientes del alimento sospechoso a intervalos prefijados hasta que el paciente experimenta una reacción o tolera una porción normal del alimento (es decir, una ración) de forma abierta. Aunque la provocación oral con alimentos doble ciego controlada por placebo es actualmente la prueba de referencia para el diagnóstico de la alergia, normalmente solo se realiza en estudios de investigación debido al tiempo y al laborioso trabajo que exige este método. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones alérgicas importantes, las provocaciones orales con alimentos deben realizarse solo en instituciones que cuenten con el equipo adecuado y con personal experimentado en la realización de provocaciones con alimentos y en el tratamiento de la anafilaxia, incluida la reanimación cardiopulmonar.

La **endoscopia** digestiva superior es necesaria para confirmar el diagnóstico de esofagitis eosinofílica. Una o más biopsias de las porciones proximal y distal del esófago deben mostrar una inflamación con predominio de eosinófilos. Con pocas excepciones, 15 eosinófilos/caa (campo de aumento alto) (valor máximo) se consideran un umbral mínimo para el diagnóstico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 168 Rinitis alérgica

Henry Milgrom y Scott H. Sicherer

La **rinitis alérgica (RA)** es una enfermedad crónica común que afecta al 20-30% de los niños. La RA es un trastorno inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por congestión nasal, rinorrea y prurito, acompañado a menudo de estornudos e inflamación conjuntival. Su reconocimiento como una enfermedad respiratoria crónica importante en los niños deriva de su prevalencia elevada, sus efectos perjudiciales sobre la calidad de vida y el rendimiento escolar, y los trastornos asociados. Los niños con RA tienen a menudo conjuntivitis, sinusitis, otitis media, otitis serosa, amígdalas y adenoides hipertróficas, y eczema. La RA infantil se asocia a un aumento de tres veces del riesgo de asma a una edad mayor. En los últimos 50 años se ha observado un incremento de la RA en todo el mundo; algunas encuestas sobre los síntomas informan de tasas de incidencia cercanas al 40%. La heredabilidad de las condiciones alérgicas deriva de factores genéticos, pero el aumento proviene de los cambios en el medio ambiente, la dieta y el microbioma. En las sociedades prósperas el 20-40% de los niños sufre RA. Los síntomas aparecen en la lactancia, y el diagnóstico suele determinarse en el momento en que el niño alcanza los seis años. La prevalencia es máxima al final de la infancia.

Los factores de riesgo son los antecedentes familiares de atopia y una IgE sérica superior a las 100 UI/ml antes de los seis años. Las exposiciones al principio de la vida, o su ausencia, ejercen una profunda influencia en el desarrollo del fenotipo alérgico. El riesgo aumenta en los niños con madres muy fumadoras, incluso antes del parto y, sobre todo, antes de que los niños tengan un año, y en aquéllos muy expuestos a alérgenos de interior. Existe un período crítico al principio de la lactancia en que los niños con predisposición genética tienen un mayor riesgo de sensibilizarse. El parto por cesárea se asocia a la RA y la atopia en los niños con antecedentes de asma o alergia en sus progenitores. Esta asociación puede explicarse por la falta de exposición a la microbiota materna a través del contacto vaginal/fecal durante el parto.

Los niños de 2-3 años con IgE elevada frente a cucarachas y ratones tienen un mayor riesgo de sibilancias, rinitis y dermatitis atópica. La aparición de tres o más episodios de rinorrea en el primer año de vida se asocia a la RA a los siete años. Afortunadamente, la exposición a perros, gatos y a la endotoxina al principio de la infancia protege frente al desarrollo de la atopia. La lactancia materna prolongada es beneficiosa, pero no tiene que ser exclusiva. Hay también un descenso del riesgo de asma, RA y sensibilización atópica con la introducción temprana de trigo, centeno, avena, cebada, pescado y huevos. Sin embargo, la reducida diversidad de la microbiota intestinal durante la infancia está asociada a un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad alérgica en la edad escolar.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Los dos factores necesarios para la expresión de la RA son la sensibilidad a un alérgeno y la presencia del alérgeno en el ambiente. La clasificación de la RA en **estacional o perenne** está dando paso a las designaciones de **intermitente** y **persistente**. Dos grupos de términos se basan en diferentes suposiciones, pero los aeroalérgenos son la principal causa de todas las formas de RA, sea cual sea la terminología. La RA puede clasificarse también en **intermitente leve, intermitente moderada-intensa, persistente leve y persistente moderada-intensa** (fig. 168.1). Los síntomas de la RA intermitente se producen <4 días a la semana o durante <4 semanas consecutivas. En la RA persistente, los síntomas se producen >4 días a la semana y/o durante >4 semanas consecutivas. Los síntomas se consideran leves cuando no son molestos, el sueño es normal, no afecta a las actividades diarias ni produce incapacidad laboral ni escolar. Los síntomas acentuados alteran el sueño e interfieren con las actividades diarias y el rendimiento escolar.

En los climas templados, los polenes aerotransportados responsables de la exacerbación de la RA intermitente aparecen en fases distintas: los árboles florecen en primavera, las gramíneas al principio del verano y las

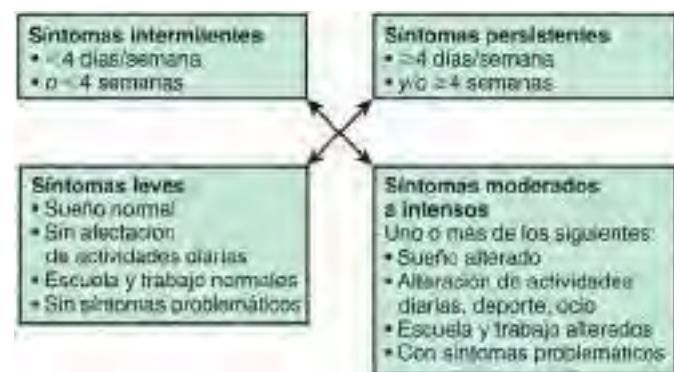


Fig. 168.1 Clasificación de ARIA de la rinitis alérgica. Cada recuadro puede subclasicarse en estacional o perenne en función del tiempo de aparición de los síntomas o cuando se consideren factores causales o terapéuticos. Por ejemplo, un paciente de Reino Unido con alergia al polen de las gramíneas podría tener una rinitis estacional persistente moderada a intensa en junio y julio y ser candidato para inmunoterapia específica. ARIA, Global Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. (De Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al: BASCI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis, Clin Exp Allergy 38:19-42, 2008.)

malezas a finales del verano. Las esporas de los hongos en los climas templados persisten en el exterior solo en verano, pero en los climas cálidos persisten durante todo el año. Los síntomas de la RA intermitente suelen cesar al aparecer las heladas. Para identificar la causa de la RA intermitente es necesario conocer el tiempo de aparición de los síntomas estacionales, los patrones regionales de floración y esporulación de los hongos, así como la IgE específica (**IgEa**) al alérgeno del paciente. La RA persistente suele asociarse a los alérgenos de interior: los ácaros del polvo doméstico, los epitelios de los animales, los ratones y las cucarachas. Las alergias al perro y al gato son muy importantes en EE.UU. Los alérgenos procedentes de la saliva y de las secreciones sebáceas de estos animales pueden permanecer en el aire durante un período prolongado. El alérgeno principal y ubicuo del gato, Fel d 1, puede transportarse en la ropa de los dueños hasta lugares sin gatos, como los colegios y los hospitales.

PATOGENIA

La exposición de un anfitrión atópico a un alérgeno provoca la producción de IgEa, que está fuertemente asociada con el eczema durante la infancia y con el asma y la rinitis a partir de los cuatro años. La reacción clínica ante una nueva exposición se ha clasificado como respuesta de fase inmediata y respuesta de fase tardía. El entrecruzamiento de las moléculas de IgE situadas en la superficie de los mastocitos por el alérgeno inicia la fase temprana de la respuesta alérgica, que se caracteriza por la desgranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores inflamatorios preformados y recién generados, incluidos la histamina, la prostaglandina 2 y los leucotrienos cisteínicos. La fase tardía de la respuesta alérgica aparece a las 4-8 horas de la exposición al alérgeno. Células inflamatorias, incluidos basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y células mononucleares, infiltran la mucosa nasal. Los eosinófilos revelan mediadores proinflamatorios como los leucotrienos cisteínicos, las proteínas catiáticas, la peroxidasa del eosinófilo y la proteína principal básica, y también sirven de fuente de interleucina (IL) 3, IL-5, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos e IL-13. La introducción intranasal repetida de alérgenos causa «sensibilización» (una respuesta más corta a una provocación incluso menor). En el curso de cualquier estación de la alergia se produce un incremento de varias veces en los mastocitos submucosos. Estas células, que en algún momento se pensó que solo intervenían en la fase temprana de la respuesta alérgica, desempeñan una función importante en el mantenimiento de las enfermedades alérgicas crónicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la RA pueden ignorarse o atribuirse erróneamente a una infección respiratoria. Los niños mayores se suenan la nariz, pero los niños más pequeños tienden a sorber y tragarse las secreciones nasales. El prurito nasal provoca muecas, torsiones y la introducción del dedo en la nariz, lo que puede causar epistaxis. Los niños con RA realizan a menudo el **saludo alérgico**, un frotamiento hacia arriba de la nariz con la palma abierta o el dedo índice extendido. Esta maniobra alivia el prurito y desbloquea brevemente la vía respiratoria nasal. También origina el **pliegue nasal**, un pliegue

cutáneo horizontal por encima del puente de la nariz. El diagnóstico de la RA se basa en los síntomas sin la presencia de infecciones respiratorias superiores ni anomalías estructurales. Los síntomas típicos son la congestión nasal intermitente, el prurito, los estornudos, la rinorrea transparente y la irritación conjuntival. Los síntomas se incrementan con una mayor exposición al alérgeno responsable. Los pacientes pueden perder los sentidos del olfato y el gusto. Algunos experimentan cefaleas, sibilancias y tos. Los preescolares con sibilancias y rinitis crónica presentan sibilancias más graves que las de niños sin rinitis. La congestión nasal es a menudo más intensa por la noche y ocasiona respiración oral y ronquido, que interfieren con el sueño y producen irritabilidad.

Los signos de la exploración física son las anomalías del desarrollo facial, la mala oclusión dental, la **boca abierta del alérgico** (que es una respiración continua con la boca abierta), los labios fisurados, las **ojeras del alérgico** (círculos oscuros debajo de los ojos; v. fig. 167.1) y el pliegue nasal transverso. Es frecuente observar edema, prurito, lagrimeo e hiperemia conjuntivales. Una exploración nasal realizada con una fuente de luz y un espéculo puede revelar secreciones nasales transparentes; mucosa edematosas, congestiva y azulada con escaso o ningún eritema; y cornetes tumefactos que pueden bloquear la vía respiratoria nasal. Puede ser necesario utilizar un descongestionante tópico para realizar una exploración adecuada. Las secreciones espesas y purulentas indican la presencia de infección.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La evaluación de la RA exige una anamnesis exhaustiva, que incluya detalles del ambiente y la dieta del paciente, y de antecedentes familiares de enfermedades alérgicas (p. ej., eczema, el asma, RA), una exploración física y un estudio de laboratorio. La anamnesis y los hallazgos de laboratorio proporcionan pistas sobre los factores provocadores. Los síntomas como estornudos, rinorrea, prurito nasal y congestión, y los hallazgos de laboratorio de IgE elevada, anticuerpos IgEe y pruebas alérgicas positivas son típicos de la RA. La RA intermitente se diferencia de la RA perenne por la anamnesis y los resultados de las pruebas cutáneas. Las **rinitis no alérgicas** desencadenan síntomas esporádicos, sus causas muchas veces se desconocen. La rinitis inflamatoria no alérgica con eosinófilos se parece a la RA en la forma de presentación y en la respuesta al tratamiento, pero sin anticuerpos IgE elevados. La **rinitis vasomotora** se caracteriza por una excesiva respuesta de la mucosa nasal a los estímulos físicos. Otros trastornos no alérgicos, como la rinitis infecciosa, las anomalías anatómicas (p. ej., pólipos nasales, desviación del tabique), la **rinitis medicamentosa** (causada por el uso excesivo de vasoconstrictores tópicos), la rinitis hormonal asociada a embarazo o a hipotiroidismo, las neoplasias, las vasculitis y los trastornos granulomatosos, pueden parecer una RA (tabla 168.1 y fig. 168.2). Los riesgos ocupacionales de rinitis son la exposición a alérgenos (polvo de cereales, insectos, látex y enzimas) e irritantes (polvo de madera, pintura, disolventes, humo, aire frío).

COMPLICACIONES

La RA se asocia a complicaciones y otros trastornos asociados. La RA no trata empeora la calidad de vida, agrava el asma y facilita su progresión. Los niños con RA sienten frustración por su aspecto. La conjuntivitis alérgica, caracterizada por prurito, enrojecimiento y tumefacción conjuntival, se ha descrito en al menos el 20% de la población y en más del 70% de los pacientes con RA, sobre todo en niños mayores y adultos jóvenes. Los dos trastornos comparten mecanismos fisiopatológicos y características epidemiológicas (v. cap. 172). La sinusitis crónica es una complicación común de la RA, asociada a veces a infección purulenta, pero la mayoría de los pacientes tienen cultivos bacterianos negativos a pesar de un engrosamiento acentuado de la mucosa y opacidad sinusal. El proceso inflamatorio se caracteriza por una eosinofilia acentuada. Los alérgenos, posiblemente micóticos, son las sustancias incitadoras. La sinusitis de la **tríada del asma** (asma, sinusitis con poliposis nasal y sensibilidad a la aspirina) a menudo responde mal al tratamiento. Los pacientes que se someten a intervenciones quirúrgicas endoscópicas sinusales repetidas obtienen cada vez menos beneficio de los sucesivos procedimientos.

La rinitis que co existe con el asma puede considerarse poco importante o pasarse por alto. Hasta el 78% de los pacientes con asma tiene RA y el 38% con RA tiene asma. El agravamiento de la RA coincide con la exacerbación del asma, y el tratamiento de la inflamación nasal reduce el broncoespasmo, las visitas a urgencias motivadas por el asma y las hospitalizaciones. El goteo posnasal asociado a la RA produce con frecuencia tos recidivante o persistente. Son frecuentes la obstrucción de la trompa de Eustaquio y el derrame en el oído medio. La inflamación alérgica crónica produce hipertrofia de las adenoides y las amigdalas que puede asociarse a obstrucción de la trompa de Eustaquio, derrame seroso, otitis media y apnea obstructiva del sueño. La RA en los niños está ligada fuertemente al ronquido. La asociación entre

Tabla 168.1 Causas de rinitis

RINITIS ALÉRGICA

Estacional
Perenne
Perenne con exacerbaciones estacionales

RINITIS NO ALÉRGICA

Factores estructurales/mecánicos
Septum desviado/anomalías de la pared septal
Cornetes hipertróficos
Hipertrofia adenoidal
Cuerpos extraños
Tumores nasales
Benigno
Maligno
Atresia de coanas

Infeccioso

Infecciones agudas
Infecciones crónicas

Inflamatorio/inmunológico

Granulomatosis con poliangeítis
Sarcoidosis
Granuloma de la línea media
Lupus eritematoso sistémico
Síndrome de Sjögren
Poliposis nasal

Fisiológico

Síndrome de discinesia ciliar
Rinitis atrófica
Inducida hormonalmente
Hipotiroidismo
Embarazo
Anticonceptivos orales
Ciclo menstrual
Ejercicio
Atrófico
Inducida por fármacos
Rinitis medicamentosa
Anticonceptivos orales
Terapia antihipertensiva
Aspirina
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Reflejo inducido

Rinitis gustativa
Producto químico o irritante
Reflejos de postura
Ciclo nasal

Factores medioambientales
Olores
Temperatura
Clima/presión barométrica
Ocupacional

RINITIS NO ALÉRGICA CON SÍNDROME DE EOSINOFILIA

RINITIS NO ALÉRGICA PERENNE (RINITIS VASOMOTORA)

FACTORES EMOCIONALES

De Skoner DP: Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis, *J Allergy Clin Immunol* 108(1 Suppl):S2-S8, 2001 (fuente original).

la rinitis y las alteraciones del sueño y la consiguiente astenia diurna es un hecho demostrado y puede requerir intervención multidisciplinar.

El Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (PRQLQ) es adecuado para niños de 6-12 años y el Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (ARQLQ) es apropiado para pacientes de 12 a 17 años. Los niños con rinitis han demostrado ansiedad y problemas físicos, sociales y emocionales que afectan adversamente a su aprendizaje y a su capacidad para integrarse con sus compañeros. El trastorno contribuye a la cefalea y la astenia, limita las actividades de la vida diaria e interfiere con el

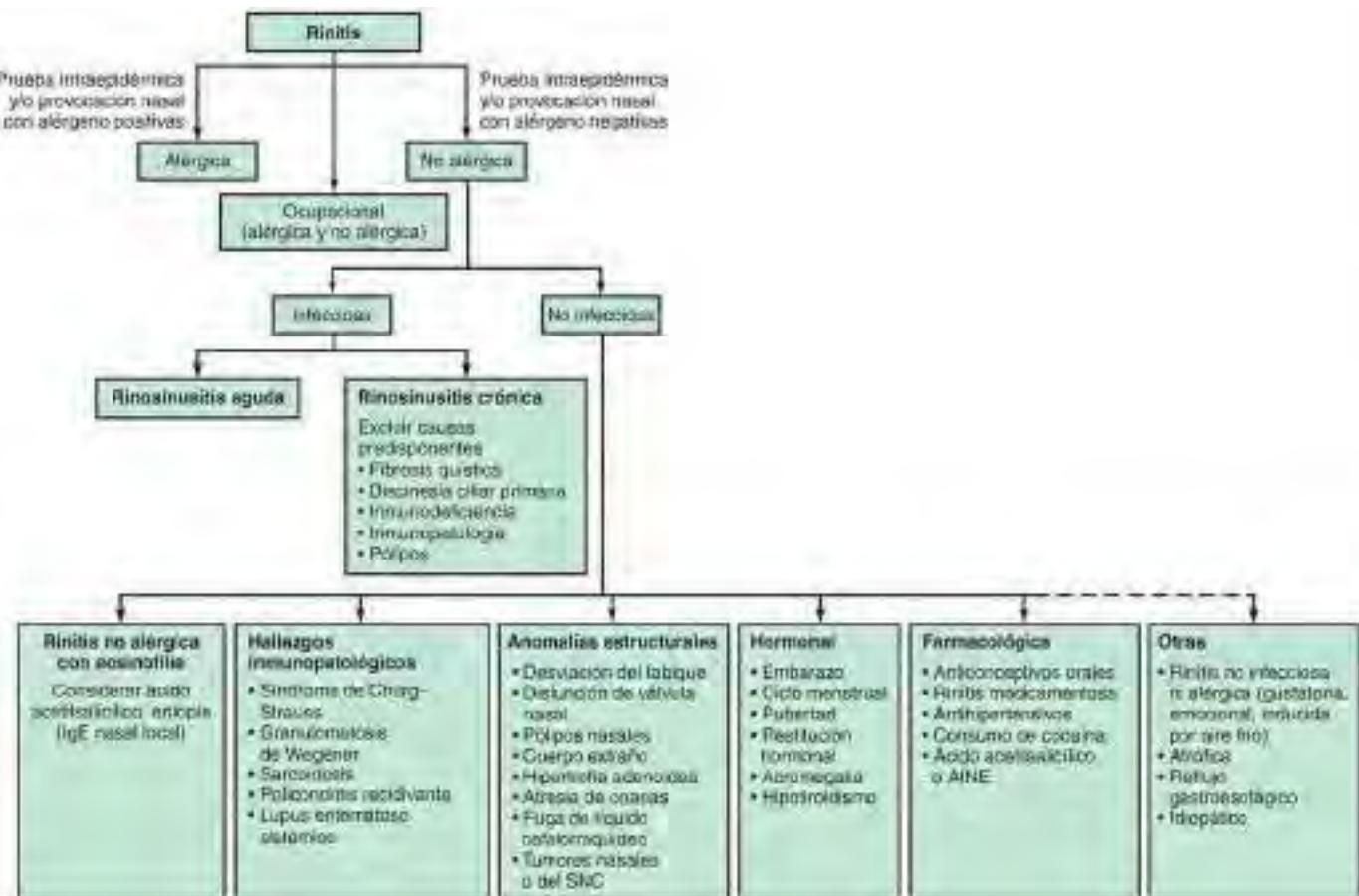


Figura 168.2 Algoritmo diagnóstico para la rinitis. La provocación nasal con alérgeno es una herramienta de investigación y no se realiza de forma habitual. AINE, antiinflamatorio no esteroideo; SNC, sistema nervioso central. (De Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK: Allergic rhinitis, Lancet 378:2112-2120, 2011.)

sueño. Hay pruebas de alteraciones de la función cognitiva y del aprendizaje que pueden verse agravadas por los efectos adversos de los medicamentos sedantes. La RA causa aproximadamente 824.000 días perdidos de colegio y 4.230.000 días en los que empeora la capacidad para las actividades de la vida diaria. Los pacientes con RA presentan un deterioro en las actividades de la vida diaria similar a los pacientes con asma moderada a severa. Algunos pacientes (aunque no muchos) mejoran durante su adolescencia, y solo vuelven a desarrollar síntomas cuando son adultos. Los síntomas normalmente disminuyen a partir de la quinta década de vida.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas epicutáneas son el mejor método para detectar IgEe frente a alérgenos, con un valor predictivo positivo (VPP) del 48,7% en el diagnóstico epidemiológico de la RA. Las pruebas cutáneas son sensibles, baratas y rápidas, y los riesgos y molestias son mínimos. La respuesta a los alérgenos respiratorios estacionales es improbable antes de dos estaciones de exposición, y los niños < 1 año pocas veces muestran pruebas cutáneas positivas a estos alérgenos. Para evitar falsos resultados negativos, antes de las pruebas debe suspenderse el montelukast durante un día, la mayoría de los antihistamínicos sedantes durante 3-4 días y los antihistamínicos no sedantes durante 5-7 días. Los inmunoanálisis con suero para detectar IgEe frente a alérgenos constituyen una alternativa adecuada (VPP del 43,5%) para los pacientes con dermatitis o una dermatitis extensa, que reciben medicamentos que interfieren con la desgranulación del mastocito, tienen un riesgo alto de anafilaxia y que no pueden cooperar con el procedimiento. Los eosinófilos en el frotis nasal apoyan el diagnóstico de RA y los neutrófilos indican una rinitis infecciosa. La eosinofilia sanguínea y la concentración sérica de IgE total tienen una sensibilidad relativamente baja.

TRATAMIENTO

Se ha demostrado que el manejo dirigido por las guías mejora el control de la enfermedad. El Global Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) proporciona un enfoque basado en la evidencia para el tratamiento

e incluye medidas de calidad de vida muy útiles para evaluar los síntomas y la respuesta al tratamiento. Los objetivos actuales del tratamiento son la prevención segura y eficaz y/o el alivio de los síntomas. *Las medidas específicas para limitar la exposición a alérgenos de interior pueden reducir el riesgo de sensibilización y los síntomas de la enfermedad respiratoria.* Asilar el colchón, la almohada y las cubiertas del paciente con fundas a prueba de alérgeno reduce la exposición al alérgeno de los ácaros. La ropa de cama debe lavarse todas las semanas con agua caliente (>54,4 °C). La única medida eficaz para evitar los alérgenos de los animales en el hogar es la retirada de la mascota. La evitación del polen y los hongos de exterior puede conseguirse permaneciendo en un ambiente controlado. El aire acondicionado permite mantener cerradas las ventanas y puertas, y reducir así la exposición al polen. Los filtros de partículas de alta eficiencia (FPAE) reducen los recuentos de esporas de hongos presentes en el aire.

Los antihistamínicos orales ayudan a reducir los estornudos, la rinorrea y los síntomas oculares. Administrados a demanda, los antihistamínicos proporcionan un tratamiento aceptable de la enfermedad intermitente leve. Los antihistamínicos se han clasificado en de **primera generación** (relativamente sedantes) o de **segunda generación** (relativamente no sedantes). Los antihistamínicos suelen administrarse por vía oral, pero también están disponibles para uso oftálmico e intranasal tópicos. Tanto los antihistamínicos de primera como los de segunda generación están disponibles sin receta. *Los antihistamínicos de segunda generación se prefieren porque producen menos sedación.* Los preparados que contienen **seudoefedrina**, habitualmente combinada con otros fármacos, se usan para aliviar la congestión y presión nasales y sinusales y otros síntomas como la rinorrea, los estornudos, el lagrimeo, el prurito ocular, el prurito oronasofaríngeo y la tos. La seudoefedrina está disponible sin receta (generalmente en combinaciones fijas con otros fármacos como los antihistamínicos de primera generación: bronfeniramina, clorfeniramina, tripolidina; los antihistamínicos de segunda generación: desloratadina, fexofenadina, loratadina; los antipiréticos: paracetamol, ibuprofeno; los antitusígenos: guafenesina, dextrometorfano; los anticolinérgicos: metescopolamina). La seudoefedrina es un vasoconstrictor

oral que no se aconseja porque puede causar irritabilidad e insomnio y por su asociación a muerte en lactantes. Como los niños pequeños (2-3 años) tienen un mayor riesgo de sobredosis y toxicidad, algunos fabricantes de preparados orales sin receta para la tos y los catarros han revisado voluntariamente el etiquetado de sus productos para advertir contra el uso de los preparados que contienen seudoefedrina en los niños menores de cuatro años. La seudoefedrina se utiliza de forma ilegal como material de inicio para la síntesis de metanfetamina y metcatinona. Las tablas 168.2, 168.3 y 168.4 proporcionan ejemplos de medicamentos recetados, no recetados y combinados orales, respectivamente para el tratamiento de la RA.

El **pulverizador nasal** anticolinérgico de bromuro de ipratropio es eficaz en el tratamiento de la rinitis serosa (tabla 168.5). Los **descongestionantes intranasales** (oximetazolina y fenilefrina) deben usarse durante menos de cinco días y no deben repetirse más de una vez al mes con el fin de evitar la congestión de rebote. El cromoglicato sódico (disponible sin receta) es eficaz, pero requiere una administración frecuente, cada cuatro horas. Los fármacos modificadores de los leucotrienos ejercen un efecto moderado sobre la rinitis y la congestión nasal (v. indicaciones adicionales y efectos adversos en el cap. 169). La irrigación nasal con solución salina es una buena opción complementaria de otros tratamientos de la RA. Los pacientes con síntomas más persistentes e intensos requieren **corticoideos intranasales**, que son el tratamiento más eficaz para la RA, y que puede ser beneficioso también para la conjuntivitis alérgica concomitante (tabla 168.6). Estos fármacos

reducen los síntomas de la RA causados por la inflamación eosinofílica, pero no de la rinitis asociada a neutrófilos o sin inflamación. La beclometasona, la triamcinolona y la flunisolida son absorbidos por el aparato digestivo y por el respiratorio. La budesónida, el propionato de fluticasona, el furoato de mometasona y la ciclesónida ofrecen mayor actividad tópica con menor exposición sistémica. A los pacientes más afectados les puede resultar útil un tratamiento combinado con antihistamínicos y corticooides intranasales.

La inmunoterapia específica con alérgeno es un tratamiento bien sustentado para la enfermedad alérgica mediada por IgE. Debe ser administrada por vía subcutánea o sublingual. La **inmunoterapia sublingual (ITSL)** se ha utilizado con éxito en Europa y Sur América y está actualmente aprobada por la U. S. Food and Drug Administration. La **inmunoterapia con alérgeno (ITA)** es un tratamiento eficaz de la RA y de la conjuntivitis alérgica. Además de reducir los síntomas puede cambiar el curso de la enfermedad alérgica e inducir tolerancia inmunitaria específica al alérgeno. La inmunoterapia debe considerarse en niños en los que los síntomas alérgicos mediados por la IgE no puedan controlarse adecuadamente mediante la evitación y los medicamentos, en especial en presencia de trastornos asociados. La inmunoterapia para la RA previene la aparición de asma. Además, el progreso en la caracterización molecular de los alérgenos permite producir vacunas para realizar inmunoterapia con alérgeno. El omalizumab (anticuerpo anti-IgE) es eficaz para el asma de difícil control y parece tener efectos beneficiosos cuando también se presenta RA.

Tabla 168.2 Tratamientos orales de la rinitis alérgica (con receta, ejemplos)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
ANTIHISTAMÍNICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN			
Desloratadina			
Claritin Reditabs*	2,5 mg, 5 mg	Comprimido de dispersión oral	Niños de 6-11 meses: 1 mg una vez al día
Claritin Tablets	5 mg	Comprimidos	Niños de 12 meses-5 años: 1,25 mg una vez al día
Claritin Syrup	0,5 mg/ml	Jarabe	Niños de 6-11 años: 2,5 mg una vez al día Adultos y adolescentes ≥12 años: 5 mg una vez al día
Diclorhidrato de levocetirizina			
Xyzal Oral Solution	0,5 mg/ml	Solución	6 meses-5 años: máximo 1,25 mg una vez al día por la tarde 6-11 años: máximo 2,5 mg una vez al día por la tarde
ANTAGONISTAS DE LOS LEUCOTRIENOS			
Montelukast			
Singulair	10 mg	Comprimidos	6 meses-5 años: 4 mg diarios
Singulair Chewables*	4 mg, 5 mg	Comprimidos masticables	6-14 años: 5 mg diarios
Singulair oral Granules	4 mg/sobre	Gránulos orales	>14 años: 10 mg diarios

*Contiene fenilalanina.

La posología recomendada se ha tomado en parte de Engorn B, Flerlage J, for the Johns Hopkins Hospital: *The Harriet Lane Handbook*, ed 20, Philadelphia, 2015 Elsevier/Saunders.

Tabla 168.3 Tratamientos orales de la rinitis alérgica (sin receta, ejemplos)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
ANTAGONISTAS H₁ DE PRIMERA GENERACIÓN			
Maleato de clofeniramina			
Chlor-Trimeton OTC (sin receta)	4 mg	Comprimidos	2-5 años: 1 mg cada 4-6 horas (máximo 6 mg/día) 6-11 años: 2 mg cada 4-6 horas (máximo 12 mg/día) >12 años: 4 mg cada 4-6 horas (máximo 24 mg/día)
Chlor-Trimeton Syrup OTC	2 mg/5 ml	Jarabe	
ANTAGONISTAS H₁ DE SEGUNDA GENERACIÓN			
Cetirizina			
Children's Zyrtec Allergy Syrup OTC	1 mg/ml	Jarabe	6-12 meses: 2,5 mg una vez al día 12-23 meses: inicial: 2,5 mg una vez al día; la posología puede aumentarse a 2,5 mg dos veces al día
Children's Zyrtec Chewable OTC	5 mg, 10 mg	Comprimidos masticables	2-5 años: 2,5 mg/día; puede aumentarse hasta un máximo de 5 mg/día administrados en 1-2 dosis
Zyrtec tablets OTC	5 mg, 10 mg	Comprimidos	≥6 años: 5-10 mg/día en 1-2 dosis
Zyrtec Liquid Gels OTC	10 mg	Geles llenos de líquido	

Tabla 168.3 Tratamientos orales de la rinitis alérgica (sin receta, ejemplos) (cont.)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
Levocetirizina Xyzal	5 mg 0,5 mg/ml	Comprimidos Solución oral	2-5 años: 1,25 mg una vez al día por la noche 6-11 años: 2,5 mg oral una vez al día por la noche ≥12 años: 5 mg oral una vez al día por la noche
Desloratadina Clarinet	0,5 mg/ml 5 mg	Solución oral Comprimidos	6-11 meses: 2 ml una vez al día 12 meses-5 años: 2,5 ml una vez al día 6-11 años: 5 ml una vez al día 12-adulto: 5 mg una vez al día
Fexofenadina HCl OTC Children's Claritin OTC	30 mg, 60 mg, 180 mg 5 mg/5 ml	Comprimidos Jarabe	6-11 años: 30 mg dos veces al día 12 adultos: 60 mg dos veces al día; 180 mg una vez al día 2-5 años: 5 mg una vez al día. 6-adultos: 10 mg una vez al día
Children's Allegra OTC ODT*	30 mg	Comprimidos de dispersión oral	6-11 años: 30 mg 2 veces al día
Children's Allegra Oral Suspension OTC	30 mg/5 ml	Suspensión	>2-11 años: 30 mg cada 12 horas
Allegra OTC	Comprimidos de 30, 60 y 180 mg	Comprimidos	>12 años-adultos: 60 mg cada 12 horas; 180 mg una vez al día
Loratadina Alavert OTC ODT*	10 mg 10 mg 10 mg 5 mg 1 mg/ml	Comprimidos de dispersión oral Comprimidos Cápsulas llenas de líquido Comprimidos masticables Jarabe	2-5 años: 5 mg una vez al día >6 años: 10 mg una vez al día o 5 mg dos veces al día

*Las formas dispersables (ODT) contienen fenilalanina.

La posología recomendada se ha tomado en parte de Engorn B, Flerlage J, for the Johns Hopkins Hospital: *The Harriet Lane Handbook*, ed 20. Philadelphia, 2015 Elsevier/Saunders.

Tabla 168.4 Antihistamínicos + simpaticomiméticos (ejemplos)

GENÉRICO/MARCA	POTENCIA	PREPARADOS	POSOLOGÍA
Maleato de clorfeniramina HCl de fenilefrina Sudafed Sinus & Allergy	4 mg 10 mg	Comprimidos	>12 años: 1 comprimido cada 4 horas; no superar 6 comprimidos diarios
Cetirizina + seudoefedrina Zyrtec-D 12 hour	5 mg de cetirizina + 120 mg de seudoefedrina	Comprimidos de liberación lenta	>12 años: 1 comprimido cada 12 horas

La posología recomendada se ha tomado en parte de Engorn B, Flerlage J, for the Johns Hopkins Hospital: *The Harriet Lane Handbook*, ed 20. Philadelphia, 2015 Elsevier/Saunders.

Tabla 168.5 Otros pulverizadores intranasales

FÁRMACOS	INDICACIONES (I), MECANISMO(s) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Bromuro de ipratropio: Atrovent nasal spray (0,06%)	I: alivio sintomático de la rinorrea M: anticolinérgico Catarros (alivio sintomático de la rinorrea): 5-12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal 3 veces/día ≥12 años y adultos: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal 3-4 veces/día	El aerosol Atrovent para inhalación está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la lecitina de soja No se ha establecido la seguridad y la eficacia de su uso más de 4 días en pacientes con catarro común Efectos adversos: epistaxis, sequedad nasal, náuseas
Azelastina: Astelin	I: tratamiento de rinorrea, estornudos y prurito nasal M: antagonista de receptor H ₁ de la histamina 6-12 años: 1 pulverización cada 12 horas >12 años: 1-2 pulverizaciones cada 12 horas	Puede causar somnolencia Efectos adversos: cefalea, somnolencia, sabor amargo
Cromoglicato sódico: NasalCrom	I: rinitis alérgica M: inhibición de desgranulación del mastocito >2 años: 1 pulverización 3-4 veces al día; máximo 6 veces/día	No es eficaz de inmediato; requiere una administración frecuente

(Continúa)

Tabla 168.5 Otros pulverizadores intranasales (cont.)

FÁRMACOS	INDICACIONES (I), MECANISMO(s) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Oximetazolina: Afrin Nostrilla	I: alivio sintomático de la congestión de la mucosa nasal. M: agonista adrenérgico, vasoconstrictor Solución al 0,05%: instilar 2-3 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día; el tratamiento no debe superar los 3 días	La dosis excesiva puede causar una depresión profunda del sistema nervioso central (SNC) El uso durante más de 3 días puede provocar una congestión nasal de rebote acentuada No repetir más de una vez al mes Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, cardiopatía, hipertensión y diabetes Efectos adversos: hipertensión, palpitaciones, bradicardia refleja, nerviosismo, mareo, insomnio, cefalea, depresión del SNC, convulsiones, alucinaciones, náuseas, vómitos, midriasis, aumento de la presión intraocular, visión borrosa
Fenilefrina: Neo-Synephrine	I: alivio sintomático de la congestión de la mucosa nasal. M: agonista adrenérgico, vasoconstrictor 2-6 años: 1 gota cada 2-4 horas de solución al 0,125% a demanda. Nota: El tratamiento no debe superar 3 días seguidos 6-12 años: 1-2 pulverizaciones o 1-2 gotas cada 4 horas de solución al 0,25% a demanda. Nota: el tratamiento no debe superar 3 días seguidos >12 años: 1-2 pulverizaciones o 1-2 gotas cada 4 horas de solución al 0,25-0,5% a demanda; puede usarse la solución al 1% en adultos con congestión nasal extrema. Nota: el tratamiento no debe superar 3 días seguidos	El uso durante más de 3 días puede provocar una congestión nasal de rebote acentuada No repetir más de una vez al mes No se han comercializado soluciones al 0,16% y al 0,125% Efectos adversos: bradicardia refleja, excitabilidad, cefalea, ansiedad y mareo

Tabla 168.6 Corticoides intranasales inhalados

FÁRMACO	INDICACIONES (I), MECANISMO(s) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Beclometasona OTC	I: rinitis alérgica M: antiinflamatorio, modulador inmunitario	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Efectos adversos: quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Beconase AQ (42 µg/pulverización) Qnasl (80 µg/pulverización) OTC	6-12 años: 1 pulverización en cada fosa nasal cada 12 horas >12 años: 1 o 2 pulverizaciones en cada fosa nasal cada 12 horas	
Flunisolida OTC	6-14 años: 1 pulverización en cada fosa nasal 3 veces al día o 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día; no superar las 4 pulverizaciones/día en cada fosa nasal ≥15 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día (mañana y tarde); puede aumentar a 2 pulverizaciones 3 veces al día; dosis máxima: 8 pulverizaciones/día en cada fosa nasal (400 µg/día)	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Efectos adversos: quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Triamcinolona Nasacort AQ (55 µg/pulverización) OTC Propionato de fluticasona (disponible como preparado genérico) OTC	I: rinitis alérgica M: antiinflamatorio, modulador inmunitario 2-6 años: 1 pulverización en cada fosa nasal al día 6-12 años: 1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día ≥12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día I: rinitis alérgica M: antiinflamatorio, modulador inmunitario	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Efectos adversos: quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Ritonavir aumenta de forma significativa las concentraciones séricas de fluticasona y puede dar lugar a efectos sistémicos de los corticoides Utilice fluticasona con precaución en pacientes que reciben ketoconazol u otros inhibidores de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 Efectos adversos: quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento

(Continúa)

Tabla 168.6 Corticoides intranasales inhalados (cont.)

FÁRMACO	INDICACIONES (I), MECANISMO(s) DE ACCIÓN (M) Y POSOLOGÍA	COMENTARIOS, PRECAUCIONES, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y VIGILANCIA
Flonase (50 µg/spray) OTC	≥4 años: 1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal	
Euroato de fluticasona: Veramyst (27,5 µg/pulverización)	2-12 años: Dosis inicial: 1 pulverización (27,5 µg/pulverización) por fosa nasal una vez al día (55 µg/día) Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada pueden usar 2 pulverizaciones por fosa nasal una vez al día (110 µg/día) Una vez controlados los síntomas la dosis puede reducirse a 55 µg una vez al día La dosis diaria total no debe superar las 2 pulverizaciones en cada fosa nasal (110 µg/día) ≥12 años y adolescentes: Dosis inicial: 2 pulverizaciones (27,5 µg/pulverización) por fosa nasal una vez al día (110 µg/día) Una vez controlados los síntomas la dosis puede reducirse a 1 pulverización por fosa nasal una vez al día (55 µg/día) La dosis diaria total no debe superar las 2 pulverizaciones en cada fosa nasal (110 µg/día)	
Mometasona Nasonex (50 µg/pulverización)	I: rinitis alérgica M: antiinflamatorio, modulador inmunitario 2-12 años: 1 pulverización en cada fosa nasal al día ≥12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día	La mometasona y sus principales metabolitos son indetectables en el plasma después de la administración nasal de las dosis recomendadas El tratamiento preventivo de la rinitis alérgica estacional debe comenzar 2-4 semanas antes de la estación del polen Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Efectos adversos: quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Budesónida OTC	I: rinitis alérgica M: antiinflamatorio, modulador inmunitario	Agitar el envase antes de usar; sonarse la nariz; taparse un orificio nasal, administrar la dosis en el otro Efectos adversos: quemazón e irritación de la mucosa nasal, epistaxis Vigilar el crecimiento
Ciclesónida Omnaris Zetonna (50 µg/pulverización)	I: rinitis alérgica M: Antiinflamatorio, modulador inmunitario. 2-12 años: 1-2 pulverizaciones en cada fosa nasal al día ≥12 años: 2 pulverizaciones en cada fosa nasal dos veces al día	Antes del primer uso agitar suavemente y cebar la bomba presionando ocho veces Si el producto no se usa durante 4 días consecutivos agitar suavemente y volver a realizar ocho pulsaciones o hasta que aparezca una pulverización fina
Azelastina/fluticasona (137 µg de azelastina/50 µg de fluticasona) Dymista	≥12 años: 1 pulverización en cada fosa nasal dos veces al día	Agitar suavemente el envase antes de usarlo. Sonarse la nariz para limpiar las fosas nasales. Mantener la cabeza inclinada hacia abajo cuando se administre la pulverización. Introducir la punta del aplicador 0,5-1 cm en cada fosa nasal. Aspirar fuerte a través de la nariz. Mientras se inhala apretar la bomba para liberar el producto

El tratamiento de la RA con antihistamínicos orales y corticoides nasales proporciona suficiente alivio en la mayoría de los pacientes de **conjuntivitis alérgica** coexistente. Si fracasa, pueden añadirse más tratamientos dirigidos sobre todo a la conjuntivitis alérgica (v. cap. 172). Los corticoides intranasales tienen cierto valor en el tratamiento de los síntomas oculares, pero los corticoides oftálmicos siguen siendo los fármacos más potentes para la alergia ocular, a pesar de que tienen riesgo de efectos adversos, como el retraso en la cicatrización de las heridas, la infección secundaria, la elevación de la presión intraocular y la formación de cataratas. Los corticoides oftálmicos solo son adecuados para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica que no responde a los medicamentos previamente expuestos. Una práctica sensata conlleva la ayuda de un oftalmólogo.

PRONÓSTICO

El tratamiento con antihistamínicos no sedantes y corticoides tópicos, cuando se administra de forma apropiada, mejora las medidas de la calidad de vida en los pacientes con rinitis alérgica. Las cifras comunicadas de remisión en los niños están entre el 10 y el 23%. La farmacoterapia que reduzca las células y citocinas implicadas en la inflamación y trate la alergia como un proceso sistémico está en el horizonte, y la acción más dirigida de fármacos basada en el desarrollo de marcadores biológicos específicos y de perfiles génicos será pronto una realidad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 169

Asma en la infancia

Andrew H. Liu, Joseph D. Spahn
y Scott H. Sicherer

El **asma** es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que da lugar a una obstrucción episódica del flujo de aire. Esta inflamación crónica subraya la colapsabilidad que tienen las vías respiratorias, la **hiperreactividad bronquial (HRB)**, ante estímulos comunes. El tratamiento del asma pretende reducir la inflamación de la vía respiratoria minimizando la exposición a estímulos ambientales proinflamatorios, usando medicamentos antiinflamatorios «controladores» a diario y controlando trastornos asociados que pueden empeorar el asma. Una menor inflamación suele llevar a controlarla mejor, con menos exacerbaciones y menor necesidad de medicamentos «de alivio rápido». No obstante, todavía se pueden producir exacerbaciones. La intervención temprana con corticoides sistémicos reduce mucho la gravedad de tales episodios. Los avances en el tratamiento, y en especial la farmacoterapia, hacen posible que todos, menos el niño con un asma difícil, lleven una vida normal.

Etiología

Aunque no se ha determinado la causa del asma infantil, se ha implicado a una combinación de exposiciones ambientales y predisposiciones biológicas y genéticas inherentes (fig. 169.1). En el anfitrión predisposto, las respuestas

inmunitarias a estas exposiciones frecuentes de la vía respiratoria (p. ej., virus respiratorios, alérgenos, humo de tabaco, contaminantes atmosféricos) pueden estimular una inflamación prolongada y patogénica y una reparación aberrante de los tejidos respiratorios lesionados (fig. 169.2). Se desarrolla disfunción pulmonar (HRB, flujo de aire reducido) y la reestructuración de la vía respiratoria. Estos procesos patogénicos en el pulmón en crecimiento durante las primeras fases de la vida influyen de manera adversa en el crecimiento y diferenciación de las vías respiratorias, lo que conduce a una alteración de estas en edades maduras. Una vez que el asma ha aparecido, parece que la exposición inflamatoria continua la empeora, induciendo la persistencia de la enfermedad y aumentando el riesgo de exacerbaciones graves.

Genética

Hasta la fecha se han ligado al asma más de 100 *locus* génicos, aunque pocos se han ligado de forma reproducible al asma en diferentes cohortes estudiadas. Los *loci* consistentes incluyen variantes genéticas que provocan un aumento de la susceptibilidad a exposiciones comunes como a virus respiratorios y a contaminantes ambientales.

Ambiente

Los episodios recidivantes de sibilancias al principio de la infancia se asocian a virus respiratorios frecuentes, especialmente los rinovirus, virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la gripe, el adenovirus, el virus parainfluenza y el metapneumovirus humano. Esta asociación implica que las características del anfitrión, que influyen en las defensas inmunitarias, la inflamación y la extensión de la lesión en la vía respiratoria producida por virus patógenos ubicuos, son la base de la proclividad a presentar sibilancias recidivantes al principio de la infancia. Otras exposiciones de la vía respiratoria pueden exacerbar también su inflamación activa, aumentar la gravedad de la enfermedad y perpetuar el asma. La exposición a alérgenos en el hogar en los sujetos sensibilizados puede iniciar la inflamación de las vías respiratorias y la hipersensibilidad a otros irritantes, y está ligada causalmente a la gravedad, las exacerbaciones y la persistencia de la enfermedad. En consecuencia, la eliminación de los alérgenos ofensivos puede resolver los síntomas de asma y a veces «curarlo». El humo ambiental de tabaco y los contaminantes del aire frecuentes agravan la inflamación de las vías respiratorias y aumentan la gravedad del asma. El aire frío y seco, la hiperventilación debida al ejercicio o el juego y los olores fuertes pueden desencadenar la broncoconstricción. Aunque muchas exposiciones que desencadenan y agravan el asma son bien conocidas, las características ambientales causales subyacentes al desarrollo de las predisposiciones del anfitrión a las diferentes exposiciones frecuentes de la vía respiratoria no se han definido bien. Vivir en medio rural o en comunidades agrícolas puede ser un factor ambiental protector.

Epidemiología

El asma es una enfermedad crónica común que produce una morbilidad considerable. En 2011, más de 10 millones de niños (14% de los niños estadounidenses) habían sido diagnosticados de asma y un 70% de este grupo refería asma en el momento actual. El sexo masculino y la pobreza son factores de riesgo demográficos de asma infantil en EE.UU. Alrededor del 15% de los niños vs el 13% de las niñas había tenido asma; y el 18% de todos los niños que vivían en familias pobres (ingresos inferiores a los 25.000 dólares anuales) vs el 12% de los niños que vivían en familias no consideradas pobres, habían tenido asma.

El asma infantil se encuentra entre las causas más frecuentes de visitas a departamentos de urgencias, hospitalizaciones y absentismo escolar. En EE.UU. en 2006, el asma infantil supuso 593.000 visitas a servicios de urgencias, 155.000 hospitalizaciones y 167 muertes. Una disparidad en el pronóstico del asma liga las frecuencias altas de hospitalización y muerte por asma a la pobreza, las minorías étnicas y la vida en las ciudades. En los últimos dos decenios, los niños de raza negra habían tenido 2-7 veces más visitas a urgencias, hospitalizaciones y muertes como resultado del asma que los niños que no eran de raza negra. Aunque su prevalencia actual es mayor en los niños estadounidenses de raza negra que en los de otras razas (en 2011, el 16,5% comparada con el 8,1% en niños de raza blanca y el 9,8% en niños latinos), las diferencias en la prevalencia no pueden explicar por completo la disparidad en el pronóstico del asma.

Parece que su prevalencia está aumentando en todo el mundo, a pesar de las considerables mejoras en nuestro enfoque y en la farmacopea para tratar el asma. Aunque el asma infantil puede haber alcanzado un *plateau* en EE.UU. después de 2008, numerosos estudios realizados en diferentes países han comunicado un incremento en la prevalencia del asma de alrededor de un 50% en el último decenio. La prevalencia varía ampliamente en diferentes zonas. Un estudio sobre la prevalencia del asma infantil realizado



Fig. 169.1 Etiología y patogenia del asma. Una combinación de factores ambientales y genéticos al principio de la vida modela la forma en que el sistema inmunitario se desarrolla y responde a exposiciones ambientales ubicuas. Los microbios respiratorios, los aeroalérgenos y los contaminantes que pueden dañar las vías respiratorias inferiores pueden dirigir el proceso morboso a los pulmones. Las respuestas inmunitarias aberrantes y las reparadoras frente a la lesión de la vía respiratoria subyacen a la enfermedad persistente. HRB, hiperreactividad bronquial; HTA, humo de tabaco ambiental.

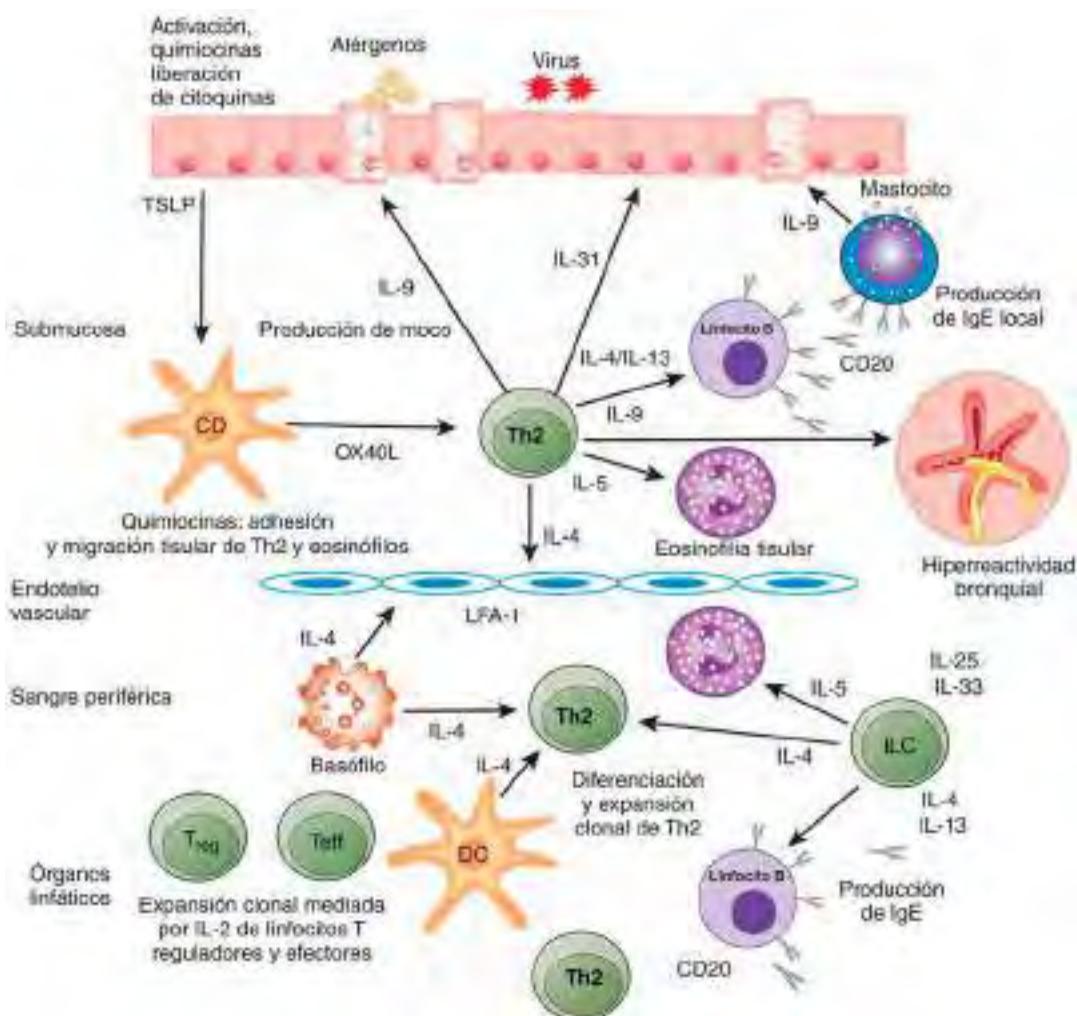


Fig. 169.2 Inflamación asmática (fase efectora). La activación de las células epiteliales con la producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias induce inflamación y contribuye a una respuesta de células T colaboradoras tipo 2 (Th2) con factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-13, linfofotina del estroma timíco (TSLP), IL-25, IL-31 e IL-33. La migración de las células inflamatorias a los tejidos asmáticos está regulada por las quimiocinas. La migración de Th2 y eosinófilos es inducida por la eotaxina, la quimiocina derivada de monocitos (MDC) y la quimiocina regulada por activación (TARC). Se observa apoptosis epitelial y desprendimiento, mediado principalmente por interferón (IFN)- γ y TNF- α . La respuesta adaptativa Th2 incluye la producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Las células linfoides innatas, particularmente ILC2, también secretan IL-5 e IL-13. La eosinofilia tisular está regulada por IL-5, IL-25 e IL-33. La producción local y sistémica de IgE se observa en la mucosa bronquial. La activación del receptor de IgE Fc ϵ RI en la superficie de los mastocitos y los basófilos y su desgranulación es provocada por la exposición al alérgeno. (De Leung DYM, Szefler SJ, Bonilla FA, et al, editors: Pediatric allergy principles and practice, ed 3, Philadelphia, 2016, Elsevier, p. 260.)

en 232 centros de 97 países (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, fase 3) encontró una amplia variedad de prevalencias de sibilancias actuales en niños de 6-7 años (2,4-37,6%) y de 13-14 años (0,8-32,6%). Además, la prevalencia del asma se correlacionó bien con la prevalencia comunicada de rinoconjuntivitis alérgica y eczema atópico. El asma infantil es más frecuente en las ciudades modernas y en las naciones ricas, y está muy ligada a otras enfermedades alérgicas. Por el contrario, los niños que viven en zonas rurales de países en desarrollo y comunidades granjeras con animales domésticos tienen menor probabilidad de experimentar asma y alergia.

Alrededor del 80% de los pacientes asmáticos refiere el inicio de su enfermedad antes de los 6 años de edad. Sin embargo, de todos los niños pequeños que experimentan sibilancias recidivantes, solo una minoría padece un asma persistente al final de la infancia. Se han identificado los factores de riesgo de asma persistente al principio de la infancia (**tabla 169.1**) que se han considerado importantes (asma en los progenitores, eczema, sensibilización a aeroalérgenos) y secundarios (rinitis alérgica, sibilancias independientes de los catarros, $\geq 4\%$ de eosinófilos en la sangre periférica, sensibilización a alérgenos alimentarios). La alergia en los niños pequeños con tos o sibilancias recurrentes es el principal factor de riesgo de la persistencia del asma infantil.

Tabla 169.1 Factores de riesgo de la primera infancia para el asma persistente

Asma parental*
Alergia:
• Dermatitis atópica (eczema)*
• Rinitis alérgica
• Alergia a la comida
• Sensibilización a alérgenos inhalados*
• Sensibilización a alérgenos alimentarios
Infección severa del tracto respiratorio inferior:
• Neumonía
• Bronquiolitis que requiere hospitalización
Sibilancias aparte de los resfriados
Género masculino
Bajo peso al nacer
Exposición ambiental al humo del tabaco
Función pulmonar reducida al nacer
Alimentación artificial en lugar de lactancia materna

*Principales factores de riesgo.

Tipos de asma infantil

Hay dos clases frecuentes de asma infantil basadas en diferentes cursos naturales: 1) las **sibilancias recidivantes** al principio de la infancia, desencadenadas sobre todo por infecciones víricas frecuentes de la vía respiratoria que habitualmente se resuelven durante los años preescolares o primeros años escolares; y 2) el **asma crónica** asociada a la alergia que persiste en fases posteriores de la infancia y a menudo en la vida adulta (tabla 169.2). Los niños escolarizados con asma persistente leve-moderada mejoran generalmente en la adolescencia y algunos (alrededor del 40%) sufren una enfermedad intermitente. Es más

Tabla 169.2 Patrones de asma en la infancia, basados en la historia natural y el manejo del asma

SIBILANCIAS NO ATÓPICAS TRANSITORIAS

Común en los primeros años de preescolar

Tos/sibilancias recurrentes, principalmente desencadenadas por infecciones virales respiratorias comunes

Por lo general, se resuelve durante el preescolar y los años escolares inferiores, sin mayor riesgo de asma en la edad adulta

Flujo de aire reducido al nacer, que sugiere vías aéreas relativamente estrechas; AHR cerca del nacimiento; mejora por edad escolar

ASMA PERSISTENTE ASOCIADA A ATOPIA

Comienza en los primeros años de preescolar

Asociado con la atopia en los primeros años de preescolar:

- Clínico (p. ej., dermatitis atópica en la infancia, rinitis alérgica, alergia alimentaria)
 - Biológico (p. ej., sensibilización temprana a alérgenos inhalantes, aumento de IgE en suero, aumento de eosinófilos en sangre)
 - Mayor riesgo de persistencia en la infancia y la edad adulta
- Anomalías en la función pulmonar:
- Aquellos con inicio antes de los 3 años adquieren un flujo de aire reducido en edad escolar
 - Aquellos con síntomas de inicio tardío o con sensibilización alérgica posterior son menos propensos a experimentar limitación del flujo de aire en la infancia

ASMA CON DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR

Niños con asma con aumento progresivo de la limitación al flujo de aire

Asociado con hiperinflación en la infancia, género masculino

TIPOS DE MANEJO DEL ASMA

(De las guías nacionales e internacionales para el manejo del asma)

Clasificación de gravedad*

- Gravedad de la enfermedad intrínseca sin tomar medicamentos para el asma

Intermitente

Persistente:

- Leve
- Moderado
- Grave

Clasificación de control†

- Evaluación clínica mientras se maneja y trata el asma

Bien controlada

Parcialmente controlada

Muy mal controlada

Patrones de gestión

- **Fácil de controlar:** bien controlada con bajos niveles de terapia de control diaria
- **Difícil de controlar:** bien controlada con múltiples y/o altos niveles de terapias controladoras
- **Exacerbadores:** a pesar de estar bien controlados, continúan teniendo exacerbaciones graves.
- **Refractarios:** continúan teniendo asma mal controlada a pesar de los niveles múltiples y altos de terapias controladoras

probable que remita la enfermedad más leve. El tratamiento con corticoides controladores inhalados en los niños con asma persistente no modifica la probabilidad de superar el asma en fases posteriores de la infancia; pero, como los niños con asma mejoran generalmente con la edad, su necesidad de tratamiento conservador disminuye posteriormente y a menudo se resuelve. El menor incremento y la pérdida progresiva de la función pulmonar puede ser una característica de la enfermedad persistente problemática.

El asma también se clasifica por la **gravedad de la enfermedad** (p. ej., intermitente o persistente [leve, moderada o grave]) o el control (p. ej., bien controlada, no bien controlada o muy mal controlada), especialmente para su tratamiento. Como la mayoría de los niños con asma puede controlarse con las guías terapéuticas tradicionales, los niños con asma también pueden caracterizarse en función de su respuesta al tratamiento y requisitos de medicamentos en: 1) **fácil de controlar:** bien controlada con bajos niveles de tratamiento controlador; 2) **difícil de controlar:** bien controlada con múltiples tratamientos controladores o múltiples fármacos controladores; 3) **exacerbadores:** a pesar de estar bien controlada continúan teniendo exacerbaciones graves, y 4) **asma refractaria:** continúa teniendo asma mal controlada a pesar de múltiples tratamientos controladores y a niveles altos (v. tabla 169.2). Se cree que diferentes procesos patológicos de las vías respiratorias que producen inflamación de las mismas, HRB y congestión y bloqueo de la vía respiratoria subyacen a estos diferentes tipos de asma.

PATOGENIA

La obstrucción al flujo de aire en el asma es el resultado de numerosos procesos patológicos. En las vías respiratorias pequeñas, el flujo de aire está regulado por el músculo liso que rodea las luces; la broncoconstricción de estas bandas musculares bronquiolares restringe o bloquea el flujo de aire. Un infiltrado inflamatorio celular y exudado caracterizado por eosinófilos, pero que también incluye otros muchos tipos de células inflamatorias (neutrófilos, monocitos, linfocitos, mastocitos, basófilos), puede llenar y obstruir las vías respiratorias, e inducir una lesión epitelial y su descamación a la luz de las vías respiratorias. Los linfocitos T cooperadores y otras células inmunitarias que producen citocinas (interleucina [IL] 4, IL-5, IL-13) y quimicinas (eotaquicina) proinflamatorias y proalérgicas median este proceso inflamatorio (v. fig. 169.2). Las respuestas inmunitarias patológicas y la inflamación también pueden deberse a una interrupción de los procesos reguladores normales de la inmunidad (p. ej., los linfocitos T reguladores que producen IL-10 y factor transformador del crecimiento β) que amortiguan la inmunidad efectora y la inflamación cuando ya no son necesarias. La hipersensibilidad o sensibilidad a diversas exposiciones o desencadenantes (Tabla 169.3) puede conducir a la inflamación, la HRB, el edema, el engrosamiento de la membrana basal, el depósito subepitelial de colágeno, la hipertrofia del músculo liso y de las glándulas mucosas y la hipersecreción de moco, todos ellos procesos que contribuyen a obstruir el flujo de aire.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La tos seca y las sibilancias respiratorias intermitentes son los síntomas crónicos más comunes del asma. Los niños mayores y los adultos referirán sensación de respiración insuficiente y congestión y opresión torácicas; los niños pequeños es más probable que presenten dolor torácico intermitente no focalizado. Los síntomas respiratorios pueden empeorar por la noche, asociados al sueño, en especial durante las exacerbaciones prolongadas desencadenadas por infecciones respiratorias o aeroalérgenos. Los síntomas diurnos, ligados a menudo a actividades físicas (inducidos por el ejercicio) o al juego, los refieren con mayor frecuencia los niños. Otros síntomas de asma en los niños pueden ser sutiles e inespecíficos, como la limitación impuesta por ellos mismos en las actividades físicas, el cansancio general (posiblemente debido a trastornos del sueño) y la dificultad para mantener el nivel de los compañeros en las actividades físicas. Preguntar sobre experiencias previas con los medicamentos para el asma (broncodilatadores) puede proporcionar el antecedente de la mejora de los síntomas con el tratamiento que apoya el diagnóstico de asma. La falta de mejora con el tratamiento broncodilatador y corticoideo es incompatible con un asma subyacente y debe llevar a considerar con más fuerza trastornos que simulan el asma.

Los síntomas de asma pueden desencadenarlos numerosos acontecimientos o exposiciones comunes: ejercicio físico e hiperventilación (risa), el aire seco o frío y los irritantes de la vía respiratoria (v. tabla 169.3). Las exposiciones que inducen inflamación de la vía respiratoria, como las infecciones por microorganismos respiratorios frecuentes (rinovirus, VRS, metapneumovirus, virus paraínfluenza, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) y aeroalérgenos en niños sensibilizados, también aumentan la HRB a las exposiciones al aire frío y seco e irritante. Los antecedentes ambientales son fundamentales para un diagnóstico y tratamiento óptimos del asma.

*De National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 (EPR3): *Guideline for the diagnosis and management of asthma*, NIH Pub No 07-4051, Bethesda, MD, 2007, US Department of Health and Human Services; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report>.

AHR, hiperreactividad de las vías aéreas.

Tabla 169.3 Desencadenantes de asma

INFECCIONES VIRALES COMUNES DEL TRACTO RESPIRATORIO	
AEROALÉRGENOS EN PACIENTES ASMÁTICOS SENSIBILIZADOS	
<i>Alérgenos de interior</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Caspa de animales • Ácaros del polvo • Cucarachas • Hongos 	
<i>Aeroalérgenos estacionales</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Pólenes (árboles, pastos, malezas) • Hongos estacionales 	
CONTAMINANTES DEL AIRE	
<ul style="list-style-type: none"> • Humo de tabaco ambiental • Ozono • Dióxido de nitrógeno • Dióxido de azufre • Materia en partículas • Humo de leña o carbón • Micotoxinas • Endotoxina • Polvo 	
VAPORES Y OLORES INTENSOS O TÓXICOS	
<ul style="list-style-type: none"> • Perfumes, lacas para el cabello • Productos de limpieza 	
EXPOSICIONES OCUPACIONALES	
<ul style="list-style-type: none"> • Exposición en granjas y graneros • Formaldehídos, cedro, vapores de pintura 	
AIRE SECO FRÍO	
EJERCICIO	
LLORAR, REÍR, HIPERVENTILAR	
COMORBILIDADES	
<ul style="list-style-type: none"> • Rinitis • Sinusitis • Reflujo gastroesofágico 	
FÁRMACOS	
<ul style="list-style-type: none"> • Aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos • β-bloqueantes 	

La presencia de factores de riesgo, como el antecedente de otros trastornos alérgicos (rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergias alimentarias), asma en los padres o síntomas aparte de los catarros, apoya el diagnóstico de asma. Durante las visitas clínicas habituales, los niños que la padecen típicamente se presentan sin signos anormales, lo que subraya la importancia de la anamnesis médica en el diagnóstico del asma. Algunos pueden manifestar una tos seca y persistente. La exploración del tórax es a menudo normal. Las respiraciones profundas pueden a veces desencadenar sibilancias indetectables de otra forma. En la clínica, la resolución rápida (en menos de 10 minutos) o la mejora convincente de los síntomas y los signos de asma con la administración de un **β -agonista de acción corta (ABAC; p. ej., el salbutamol)** apoyan el diagnóstico de asma.

Las exacerbaciones del asma pueden clasificarse por su gravedad basándose en síntomas, signos y deterioro funcional (**Tabla 169.4**). Pueden apreciarse sibilancias espiratorias y una inspiración prolongada mediante la auscultación. La reducción de los ruidos respiratorios en alguno de los campos pulmonares, habitualmente en el campo pulmonar inferior derecho, es compatible con una hipovenitilación regional causada por una obstrucción de las vías respiratorias. Pueden escucharse a veces **roncus** y **crepitantes** por la excesiva producción de moco y el exudado inflamatorio de las vías respiratorias. La combinación de crepitantes segmentarios y ruidos respiratorios reducidos puede indicar una atelectasia pulmonar segmentaria que es difícil de distinguir de la neumonía bronquial y puede complicar el tratamiento del asma aguda. En las exacerbaciones graves, la mayor obstrucción de las vías respiratorias hace más laboriosa la respiración y provoca una insuficiencia respiratoria, que se manifiesta con sibilancias espiratorias e inspiratorias, prolongación de la inspiración, escasa entrada de aire, retracciones supraesternal e intercostal, aleteo nasal y uso de músculos respiratorios accesorios. En la última fase, el flujo de aire puede ser tan limitado que no se escuchan sibilancias (**tórax silente**).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Muchos trastornos respiratorios infantiles pueden debutar con síntomas y signos parecidos a los del asma (**tabla 169.5**). Junto al asma, otros trastornos que producen tos crónica e intermitente son el reflujo gastroesofágico (RGE) y la rinosinusitis. El RGE y la sinusitis crónica pueden ser difíciles de diagnosticar en los niños en los que es difícil realizar pruebas de función pulmonar. El RGE es asintomático en estos, y aquellos con sinusitis crónica no refieren síntomas específicos de este trastorno como presión sinusal y dolor localizados. Además, el RGE y la rinosinusitis coinciden a menudo con el asma infantil y, si no se tratan de forma específica, pueden dificultar el tratamiento del asma.

Al principio de la vida la tos crónica y las sibilancias pueden indicar una aspiración recidivante, una **tracheobroncomalacia**, (una anomalía anatómica congénita de las vías respiratorias), la aspiración de un cuerpo extraño, la fibrosis quística o la displasia broncopulmonar.

En los niños mayores y adolescentes, la **disfunción de las cuerdas vocales (DCV)** puede manifestarse en forma de sibilancias diurnas intermitentes. Las cuerdas vocales se cierran de forma involuntaria durante la inspiración y a veces la espiración, lo que produce sensación de falta de aire, tos, opresión faríngea y a menudo una sibilancia laringea audible o estridor. En la mayoría de los casos de DCV las pruebas espirométricas de función pulmonar revelarán curvas flujo-volumen inspiratorias y espiratorias «truncadas» e incoherentes, un patrón que difiere del reproducible de limitación del flujo aéreo en el asma que mejora con broncodilatadores. La DCV puede coexistir con el asma. La hipercapnia o la hipoxia importante son poco frecuentes en la DCV. La rinolaringoscopia flexible en el paciente con una DCV sintomática puede revelar movimientos paradójicos de la cuerda vocal con unas cuerdas con una configuración anatómica normal. Antes del diagnóstico, los pacientes con DCV frecuentemente se tratan sin éxito con múltiples clases de medicamentos para el asma. Este trastorno puede tratarse bien mediante entrenamiento logoterapélico con relajación y el control del movimiento vocal. Además, el tratamiento de las causas subyacentes de la irritabilidad vocal (p. ej., el RGE o la aspiración, la rinitis alérgica, la rinosinusitis, el asma) puede mejorar la DCV. Durante las exacerbaciones agudas de DCV, las técnicas respiratorias de relajación junto a la inhalación de heliox (una mezcla de 70% de helio y 30% de oxígeno) pueden aliviar el espasmo de la cuerda vocal y los síntomas de la DCV.

En algunos lugares, la neumonitis por hipersensibilidad (comunidades granjeras, propietarios de pájaros en casa), las infestaciones pulmonares por parásitos (zonas rurales de países en desarrollo) o la tuberculosis pueden ser causas comunes de tos crónica o sibilancias. Las patologías raras que pueden simular asma en la infancia se refieren en la **tabla 169.5**. Las enfermedades pulmonares crónicas producen acropaquias, aunque son muy infrecuentes en el asma infantil.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de función pulmonar pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de asma y determinar la gravedad de la enfermedad.

Pruebas de función pulmonar

Las medidas del **flujo espiratorio forzado** son útiles para diagnosticar y vigilar el asma y para evaluar la eficacia del tratamiento. Las pruebas de la función pulmonar son particularmente útiles en niños con asma que perciben mal la obstrucción al flujo aéreo o cuando no aparecen los signos físicos de alarma hasta que la obstrucción es grave.

Muchas directrices sobre el asma favorecen las medidas espirométricas del flujo aéreo y los volúmenes pulmonares durante las maniobras de espiración forzada como modelos de evaluación del asma. La **espirometría** es una medida objetiva útil de la limitación del flujo aéreo (**fig. 169.3**). La espirometría es una herramienta de evaluación esencial en los niños con riesgo de sufrir exacerbaciones de asma y en aquellos que perciben mal los síntomas del asma. Las medidas espirométricas válidas dependen de la capacidad de un paciente de realizar de forma adecuada una maniobra de espiración forzada, completa y reproducible, habitualmente factible en niños >6 años (con algunas excepciones más jóvenes).

En el asma, el bloqueo de la vía respiratoria reduce el flujo de aire con la espiración forzada (v. **fig. 169.3**). Como los pacientes asmáticos suelen tener hiperinsuflación pulmonar, el VEMS (o FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo) puede simplemente ajustarse al volumen pulmonar espiratorio completo, la capacidad vital forzada (CVF), mediante el cociente VEMS/CVF. Un cociente VEMS/CVF <0,80 suele indicar una obstrucción significativa al flujo de aire (**tabla 169.6**). Se han determinado valores normales del VEMS en los niños en función de la altura, el género y la etnia. El VEMS anormalmente bajo en forma de porcentaje de las normas predichas es uno de los seis criterios usados para determinar la gravedad y

Tabla 169.4 Evaluación formal de la gravedad de la exacerbación del asma en urgencias y emergencias*

	LEVE	MODERADA	GRAVE	SUBGRUPO: PARADA RESPIRATORIA INMINENTE
SÍNTOMAS				
Falta de aliento	Al caminar	Mientras está en reposo (lactante: llanto más blando y corto, dificultad para alimentarse)	Mientras está en reposo (lactante: deja de alimentarse)	Disnea extrema Ansiedad
Dice: Estado de alerta	Puede tumbarse Frases largas Puede estar agitado	Prefiere sentarse Frases cortas Habitualmente agitado	Se sienta erguido Palabras Habitualmente agitado	Erguido, inclinado hacia adelante Incapaz de hablar Somnoliento o confuso
SIGNOS				
Frecuencia respiratoria [†]	Aumentada	Aumentada	A menudo >30 respiraciones/minuto	
Uso de músculos accesorios; retracciones supraesternales	Habitualmente no	Frecuente	Habitual	Movimiento toracoabdominal paradójico
Sibilancias	Moderadas; a menudo solo teleespiratorias	Fuertes; a lo largo de toda la espiración	Habitualmente fuertes; a lo largo de la inhalación y la espiración	Falta de sibilancias
Frecuencia del pulso (latidos/minuto) [‡]	<100	100-120	>120	Bradicardia
Pulso paradójico	Nulo <10 mmHg	Puede estar presente 10-25 mmHg	A menudo presente >25 mmHg (adulto) 20-40 mmHg (niño)	Su falta indica cansancio de músculos respiratorios
EVALUACIÓN FUNCIONAL				
Flujo espiratorio máximo (valor predicho o mejor personal)	≥70%	Aproximadamente el 40-69% o la respuesta tarda <2 horas	<40%	<25% [§]
PaO ₂ (a aire ambiente)	Normal (la prueba no suele ser necesaria)	≥60 mmHg (la prueba no suele ser necesaria)	<60 mmHg; posible cianosis	
y/o PCO ₂	<42 mmHg (la prueba no suele ser necesaria)	<42 mmHg (la prueba no suele ser necesaria)	≥42 mmHg; posible insuficiencia respiratoria	
SaO ₂ (a aire ambiente) a nivel del mar	>95% (la prueba no suele ser necesaria)	90-95% (la prueba no suele ser necesaria)	<90%	Hipoxia a pesar de oxigenoterapia
	La hipercapnia (hipoventilación) aparece con mayor facilidad en los niños pequeños que en los adultos y adolescentes			

*Notas:

- La presencia de varios parámetros, pero no necesariamente de todos, indica la clasificación general de la exacerbación.
- Muchos de estos parámetros no se han estudiado de forma sistemática, especialmente la forma en que se correlacionan. De este modo, solo sirven de guía general.
- La repercusión emocional de los síntomas de asma sobre el paciente y la familia es variable, pero debe reconocerse y abordarse, y puede influir en el enfoque terapéutico y en el seguimiento.

[†]Frecuencias respiratorias normales en los niños despiertos por edad: <2 meses, <60 respiraciones/minuto; 2-12 meses, <50 respiraciones/minuto; 1-5 años, <40 respiraciones/minuto; 6-8 años, <30 respiraciones/minuto.

[‡]Pulsos normales en niños por edad: 2-12 meses, <160 latidos/minuto; 1-2 años, <120 latidos/minuto; 2-8 años, <110 latidos/minuto.

[§]La medida del flujo espiratorio máximo puede no ser necesaria en las crisis de asma muy graves.

Adaptada de National Asthma Education and Prevention Program Expert panel report 3 EPR3: Guideline for the diagnosis and management of asthma, NIH Pub No. 07-4051, Bethesda, MD, 2007, U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report>.

Tabla 169.5 Diagnóstico diferencial del asma infantil

CUADROS DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR	CUADROS DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR
Rinitis alérgica*	Displasia broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica de recién nacidos prematuros)
Rinitis crónica*	Bronquiolitis viral*
Sinusitis*	Reflujo gastroesofágico*
Hipertrrofia adenoidal o amigdalina	Causas de bronquiectasias:
Cuerpo extraño nasal	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis quística • Inmunodeficiencia • Micosis broncopulmonares alérgicas (p. ej., aspergilosis) • Aspiración crónica
CUADROS DEL TRACTO RESPIRATORIO MEDIO	Discinesia ciliar primaria, síndrome de cilios inmóviles
Laringotraqueobroncomalacia*	Bronquiolitis obliterante
Laringotraqueobronquitis (p. ej., tos ferina)*	Enfermedades pulmonares intersticiales
Membrana laringea, quiste o estenosis	Neumonitis por hipersensibilidad
Obstrucción laringea inducida por el ejercicio	Granulomatosis eosinofílica con angiitis
Disfunción de la cuerda vocal*	Neumonía eosinofílica
Parálisis de las cuerdas vocales	Hemosiderosis pulmonar
Fístula traqueoesofágica	Tuberculosis
Anillo vascular, <i>sling</i> o masa externa que se comprime en las vías respiratorias (p. ej., tumor)	Neumonía
Tumor endobronquial	Edema pulmonar (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva)
Aspiración de cuerpo extraño*	Vasculitis
Bronquitis crónica por exposición ambiental al humo del tabaco*	Sarcoidosis
Fístula traqueoesofágica reparada	Medicamentos asociados con la tos crónica:
Inhalaciones tóxicas	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la acetilcolinesterasa • Antagonistas β-adrenérgicos • Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

*Cuadros más frecuentes que simulan un asma.

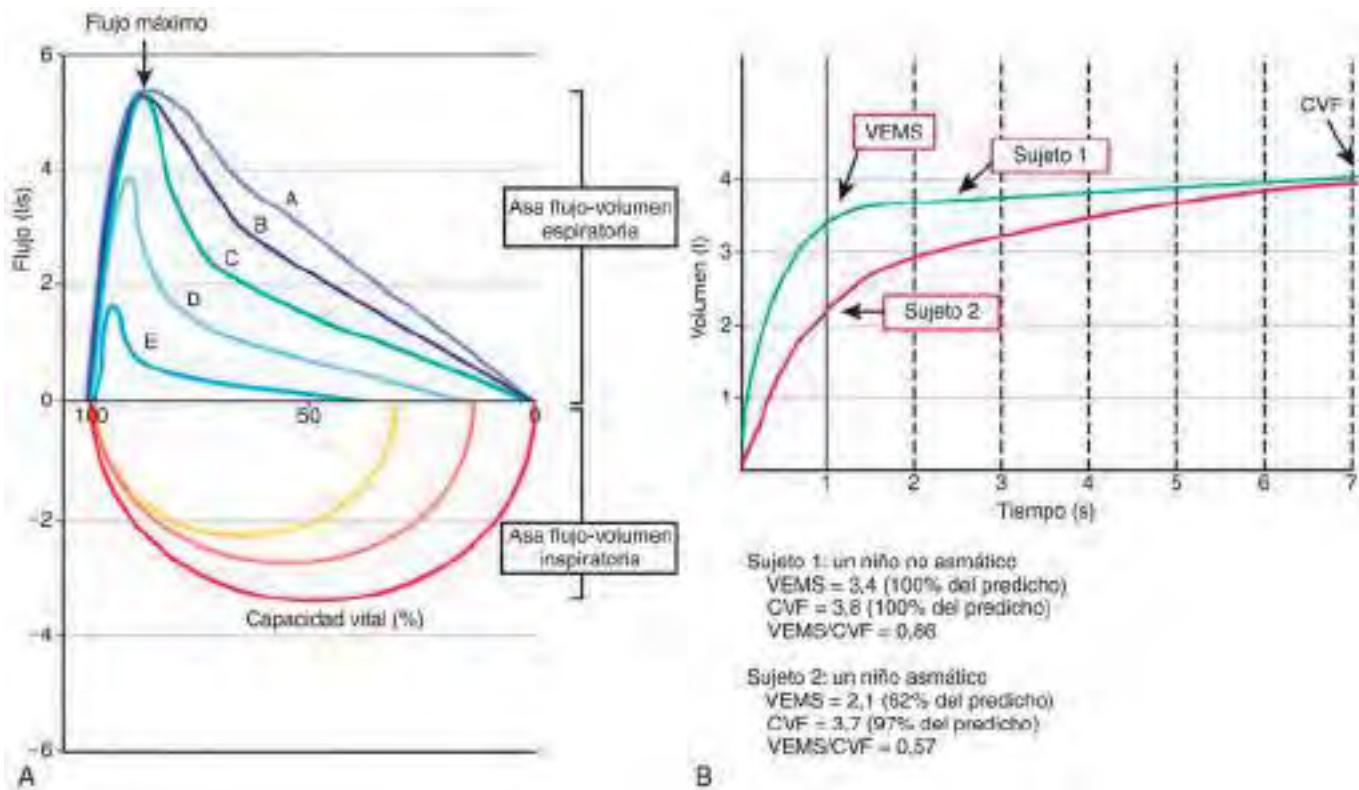


Fig. 169.3 Espirometría. **A,** Asas de flujo-volumen espirométricas. A es el asa flujo-volumen espiratoria de una persona que no es asmática, sin limitación al flujo de aire. B a E son asas flujo-volumen espiratorias en pacientes asmáticos con grados crecientes de limitación al flujo de aire (B es leve; E es grave). Obsérvese el aspecto «excavado» o cóncavo del asa flujo-volumen espiratoria asmática; al aumentar la obstrucción hay mayor «excavación». **B,** Curvas flujo-volumen espirométricas. El sujeto 1 es una persona no asmática; el sujeto 2 es un paciente asmático. Obsérvese cómo se obtienen el VEMS y la CVF. El VEMS es el volumen de aire expulsado en el primer segundo de un esfuerzo respiratorio forzado. La CVF es el volumen total de aire expulsado durante un esfuerzo respiratorio forzado, o capacidad vital forzada. Obsérvese que el VEMS y la relación VEMS/CVF del sujeto 2 son menores que los del sujeto 1, lo que demuestra una limitación al flujo de aire. Además, la CVF del sujeto 2 es muy cercana a la esperada.

el control del asma en las guías sobre el tratamiento del asma patrocinadas por los National Institutes of Health (NIH) estadounidenses y la **Global Initiative for Asthma (GINA)**.

Estas medidas aisladas del flujo aéreo no son diagnósticas del asma, porque otros muchos trastornos pueden reducir el flujo aéreo. Además, aproximadamente un 50% de los niños con asma leve-moderada tienen unos valores espirométricos normales cuando están bien. La **respuesta broncodilatadora** a un β -agonista (p. ej., el salbutamol) es mayor en los pacientes asmáticos que en las personas no asmáticas; una mejora del VEMS $\geq 12\%$ es compatible con asma. Las pruebas de provocación bronquial pueden ser útiles para diagnosticar el asma y optimizar su tratamiento. Las vías respiratorias del asmático son hiperreactivas y por ello más sensibles a la metacolina y el manitol inhalado y al aire frío o seco. El grado de HRB a estas exposiciones se correlaciona hasta cierto punto con la gravedad del asma y la inflamación de las vías respiratorias. Aunque las provocaciones bronquiales se dosifican y vigilan atentamente en el marco de la investigación, su uso raramente es práctico en el marco del ejercicio general. Las **provocaciones con ejercicio** (ejercicio aeróbico o «carrera» durante 6-8 minutos) pueden ayudar a identificar a los niños con broncoespasmo inducido por el ejercicio. Aunque la respuesta del flujo aéreo de las personas que no tienen asma al ejercicio es aumentar los volúmenes pulmonares funcionales y mejorar el VEMS ligeramente (5-10%), el ejercicio provoca a menudo una obstrucción al flujo aéreo en las personas con asma tratada. Según esto, en los pacientes asmáticos el VEMS suele reducirse durante o después del ejercicio >15% (v. tabla 169.6). El inicio del broncoespasmo inducido por el ejercicio suele ocurrir en los 5 minutos alcanzando un pico a los 15 minutos que siguen a la provocación con ejercicio intenso y puede resolverse espontáneamente en 30-60 minutos. Los estudios con provocaciones con ejercicio en niños en edad escolar suelen identificar un 5-10% más de broncoespasmos inducidos por el ejercicio y asmas, no reconocidos antes. Existen dos inconvenientes respecto a la provocación con ejercicio: primero, las provocaciones en cinta sin fin en la clínica no son completamente fiables y pueden pasar por alto un asma por ejercicio que puede demostrarse jugando al aire libre; y segundo, las provocaciones con ejercicio pueden inducir exacerbaciones graves del

Tabla 169.6

Anormalidades de la función pulmonar en el asma y evaluación de la inflamación de las vías respiratorias

Espirometría (en clínica)^{t,t}:

Limitación del flujo de aire:

- FEV₁ bajo (en relación con el porcentaje de valores pronosticados)
- Relación FEV₁ / FVC <0,80

La **respuesta broncodilatadora** (al agonista β inhalado) evalúa la reversibilidad de la limitación del flujo de aire

La **reversibilidad** se determina por un aumento en FEV₁ >12% o FEV₁ predicho >10% después de la inhalación de un agonista β de acción corta (ABAC)*

Prueba de ejercicio

- Empeoramiento en FEV₁ $\geq 15\%$ *

Flujo respiratorio máximo diario (FEM)^t o monitorización de FEV₁: variación de día a otro y/o de AM a PM $\geq 20\%$ *

Óxido nítrico exhalado (FeNO)

- Un valor de >20 ppb respalda el diagnóstico clínico de asma en niños
- FeNO puede usarse para predecir la respuesta a la terapia con CI
 - <20 ppb: es poco probable que responda a CI porque la inflamación eosinofílica es poco probable
 - 20-35 ppb: intermedio, puede responder a CI
 - >35 ppb: es probable que responda a CI porque es probable que haya inflamación eosinofílica

*Criterios principales consistentes en asma.

^tCabe destacar que >50% de los niños con asma leve a moderada tendrán un FEV₁ normal y no tendrán una respuesta broncodilatadora significativa.

^tLa variabilidad del PEF tiene baja sensibilidad, a la vez que es altamente específica para el asma.

CI, corticoides inhalados; FEV₁, volumen respiratorio forzado en el primer segundo; FVC, capacidad vital forzada; ppb, partes por mil millones.

asma en pacientes de riesgo alto. Es necesaria una selección cuidadosa del paciente para las provocaciones con ejercicio y estar preparados para exacerbaciones graves del asma.

Los dispositivos de medida del flujo espiratorio máximo (FEM) constituyen herramientas domiciliarias sencillas y baratas para medir el flujo aéreo, y pueden ser útiles en diversas circunstancias (fig. 169.4). De forma similar a la espirometría en la clínica, a los «malos perceptores» del asma les puede beneficiar la medida domiciliaria del FEM con el fin de evaluar su flujo aéreo como un indicador del control del asma o sus problemas. La capacidad de los medidores de FEM de detectar la obstrucción al flujo aéreo varía; son menos sensibles y fiables que la espirometría para detectar la obstrucción a flujo aéreo, de modo que en algunos pacientes los valores del FEM declinan solo cuando la obstrucción es intensa. Por tanto, la medida del FEM debe comenzarse midiendo los FEM matutinos y vespertinos (el mejor de tres intentos) durante varias semanas para que los pacientes practiquen la técnica, determinar la variación diurna y la «mejor medida personal» y correlacionar los valores del FEM con los síntomas (e idealmente la espirometría). La variación diurna del FEM >20% es compatible con el asma (v. fig. 169.4 y tabla 169.6).

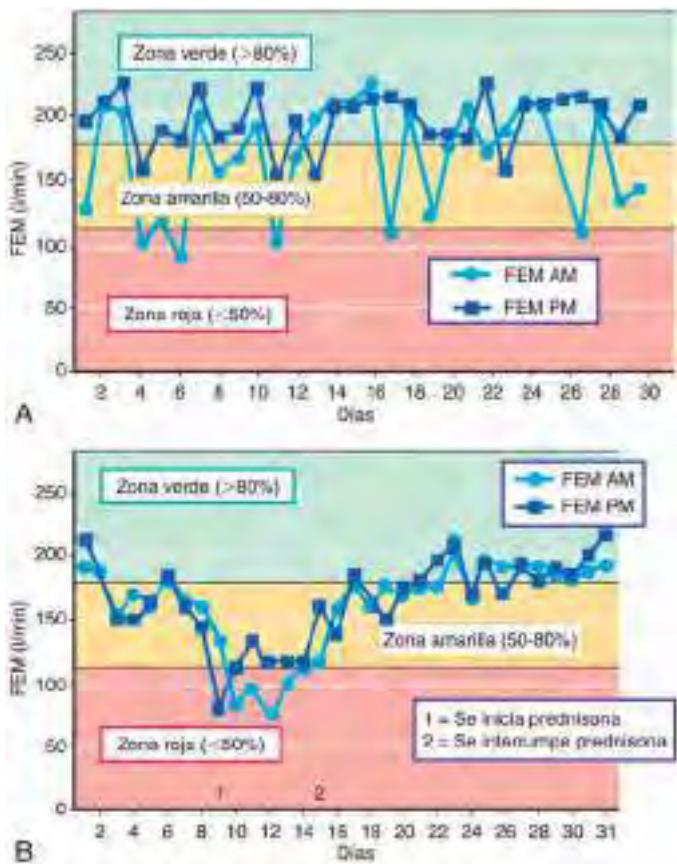


Fig. 169.4 Ejemplo del papel de la monitorización del flujo exhalado (FEM) en el asma infantil. A, FEM realizados y registrados dos veces al día, por la mañana (AM) y por la tarde (PM), a lo largo de 1 mes en un niño asmático. El «mejor valor personal» de FEM del niño es de 220 l/minuto; por tanto, la zona verde (>80-100% del mejor) es de 175-220 l/minuto; la zona amarilla (50-80%) es de 110-175 l/minuto, y la zona roja (<50%) es <110 l/minuto. Obsérvese que los FEM PM de este niño están casi siempre en la zona verde, mientras que los FEM AM suelen estar en las zonas amarilla o roja. Este patrón ilustra la típica variación diurna AM-PM del asma mal controlada. B, FEM tomados dos veces al día, por la mañana (AM) y por la tarde (PM), a lo largo de 1 mes en un niño enfermo que presentó una exacerbación asmática provocada por una infección respiratoria vírica. Obsérvese que los valores de FEM del niño estaban al principio en la zona verde. Una infección respiratoria vírica empeoró el asma, con una reducción del FEM hacia la zona amarilla que continuó empeorando hasta que el FEM llegó a la zona roja. En este punto se administró un ciclo de 4 días de prednisona, seguido de una mejora del FEM, que vuelve a la zona verde.

Óxido nítrico exhalado (FeNO)

El óxido nítrico exhalado es una medida no invasiva de la inflamación alérgica de las vías respiratorias utilizada en entornos clínicos. El óxido nítrico (NO) es un marcador de inflamación alérgica/eosinofílica que se mide fácil y rápidamente en el aire exhalado. Los niños de hasta cinco años pueden realizar esta prueba. El FeNO se puede utilizar para distinguir el asma de otras enfermedades de las vías respiratorias que están mediadas por inflamación no alérgica/no eosinofílica, como RGE, DCV y fibrosis quística. El FeNO puede corroborar el diagnóstico de asma, complementar la evaluación del control del asma, predecir la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados (CI), evaluar la adherencia a la terapia con CI, predecir la pérdida de control con la disminución gradual de los CI y predecir futuras exacerbaciones del asma.

Radiología

Las observaciones de las radiografías de tórax (proyecciones posteroanterior y lateral) en los niños con asma son a menudo normales, aparte de los signos sutiles e inespecíficos como la hiperinsuflación (p. ej., aplandamiento de los diafragmas) y el engrosamiento peribronquial (fig. 169.5). Las radiografías de tórax pueden ayudar a identificar anomalías que son características de las patologías simuladoras del asma (aspiración, neumonitis, campos pulmonares hiperlúcidos en la bronquiolitis obliterante) y de las complicaciones de las exacerbaciones del asma (atelectasias, neumomediastino, neumotórax). Algunas anomalías pulmonares pueden apreciarse mejor con la TC torácica de sección fina y resolución alta. Las **bronquiectasias** son a menudo difíciles de apreciar en la radiografía de tórax, pero se ven claramente en la TC y señalan a un simulador del asma como la fibrosis quística, las micosis broncopulmonares alérgicas (aspergilosis), las discinesias ciliares o las inmunodeficiencias.

Otras pruebas, como las de alergia para evaluar la sensibilización a aeroalérgenos, ayudan al tratamiento y pronóstico del asma. En un estudio estadounidense exhaustivo de niños asmáticos de 5-12 años (**Childhood Asthma Management Program [CAMP]**), el 88% de los pacientes tenía sensibilización a aeroalérgenos valorada mediante las pruebas episcutáneas.

TRATAMIENTO

El National Asthma Education and Prevention Program's Expert Panel Report 3 (EPR3): *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007*, patrocinado por los NIH, está disponible en internet (<http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines/full-report>). De forma análoga, las guías de la Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA 2016, están disponibles en internet (www.ginasthma.org). Se especifican los componentes clave del tratamiento óptimo del asma (fig. 169.6). El tratamiento del asma debe tener los siguientes componentes: 1) evaluación y monitorización de la actividad de la enfermedad; 2) educación con el fin de reforzar el conocimiento y las habilidades de la familia del paciente para administrar el tratamiento; 3) identificación y tratamiento de los factores precipitantes y de los trastornos asociados que empeoran el asma; y 4) selección adecuada de los medicamentos para cubrir las necesidades del paciente. El objetivo a largo plazo del tratamiento del asma es conseguir un control óptimo de esta.

Componente 1: evaluación y vigilancia periódicas

La evaluación y vigilancia periódicas se basan en los conceptos de la gravedad del asma, su control y la respuesta al tratamiento. La **gravedad del asma** es la intensidad intrínseca de la enfermedad, y la evaluación suele ser más precisa en los pacientes que no reciben tratamiento controlador. Por tanto, la evaluación de la gravedad del asma dirige el primer escalón terapéutico. Las dos categorías generales son el asma **intermitente** y el asma **persistente**, y esta última se subdivide en **leve, moderada y grave**. Por el contrario, el **control del asma** es dinámico y se refiere a la variabilidad día a día de los pacientes. En los niños que reciben tratamiento controlador es importante evaluar el control del asma para ajustar el tratamiento y se divide en tres escalones: bien controlada, no bien controlada y muy poco controlada. La **respuesta al tratamiento** es la facilidad o dificultad con la que se consigue controlar el asma con el tratamiento.

La clasificación de la gravedad y el control del asma se basa en los dominios del **deterioro** y del **riesgo**. Estos dominios no se relacionan necesariamente entre sí y pueden responder de modo diferente al tratamiento. En algunos niños con asma, el deterioro día a día está bien controlado, pero sigue habiendo riesgo de exacerbación grave, generalmente precipitada por una infección viral, mientras que los adultos tienen mayor afectación con menos riesgo potencial. Las directrices de los NIH tienen criterios distintos para la evaluación de la gravedad (tabla 169.7) y el control (tabla 169.8) en

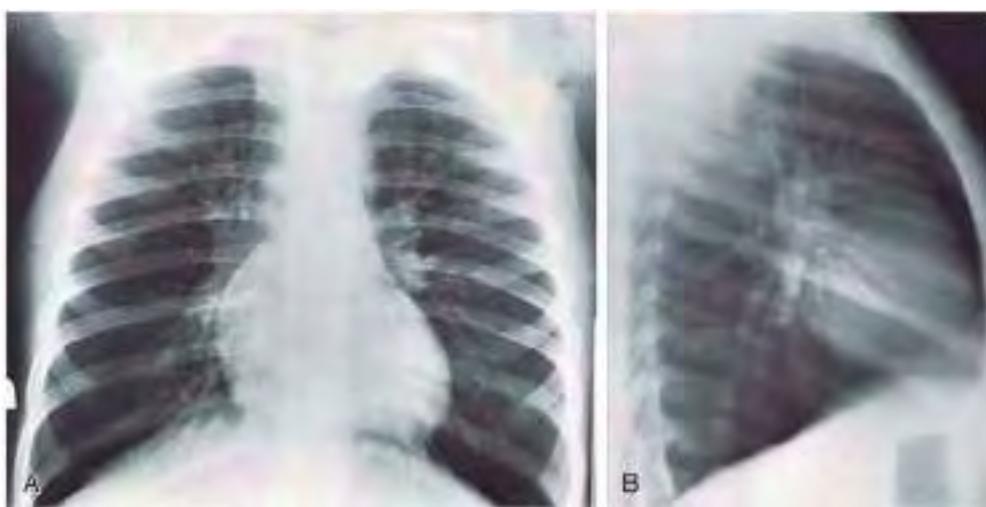


Fig. 169.5 Un niño de 4 años con asma. Las radiografías frontal (**A**) y lateral (**B**) muestran hiperinsuflación pulmonar, aplanamiento del diafragma y mínimo engrosamiento peribronquial. No se observa ninguna complicación asmática.

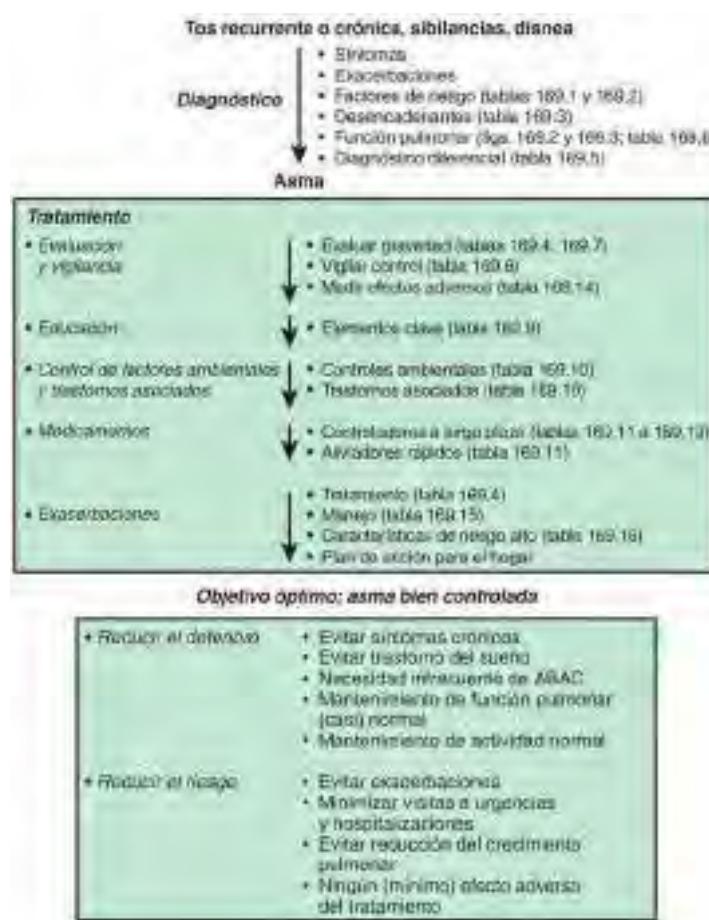


Fig. 169.6 Los elementos clave para el tratamiento óptimo del asma. ABAC, agonistas β -adrenérgicos de acción corta.

incluso sin síntomas frecuentes, puede diagnosticarse el asma persistente y, por tanto, debe iniciarse el tratamiento de control a largo plazo. En niños mayores de 5 años, dos exacerbaciones que requieran corticoides orales en un año; y en lactantes o niños en edad preescolar que tienen factores de riesgo de asma (v. antes), si ha habido cuatro o más episodios de sibilancias en el último año que duraran más de un día y afectaran al sueño, o dos o más exacerbaciones en seis meses que precisaran corticoides sistémicos, se califica como que presentan asma persistente.

El tratamiento del asma puede optimizarse mediante visitas clínicas periódicas cada 2-6 semanas hasta que se consiga controlarla bien. En los niños que reciben tratamiento farmacológico controlado, el tratamiento se ajusta al grado de nivel del niño. Las directrices de los NIH proporcionan tablas para evaluar el control del asma en los tres grupos de edad (v. tabla 169.8). La evaluación del control del asma, como la evaluación de la gravedad, abarca una valoración de la frecuencia de los síntomas del paciente (diarios y nocturnos), la necesidad de ABAC para el alivio rápido, la capacidad de participar en las actividades normales o deseadas y, en los niños mayores, las medidas del flujo aéreo. Para evaluar el nivel de control, pueden utilizarse cuestionarios validados para el control del asma como el **Asthma Control Test** (ACT, para adultos y niños de 12 años o más) y el Chilhood ACT (C-ACT, para niños de entre 4-11 años). Una puntuación en ACT ≥ 20 indica que el niño presenta asma **bien controlada**; un valor de 16-19 indica asma **parcialmente controlada**; y ≤ 15 indica asma **muy mal controlada**. En el C-ACT, una puntuación ≥ 20 indica asma **bien controlada**; un valor de 13-19 indica asma **parcialmente controlada**; y ≤ 12 indica asma **muy mal controlada**.

La evaluación del riesgo, junto a la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos, incluye el seguimiento del crecimiento pulmonar de los niños mayores, en un intento de identificar aquellos con una pérdida y/o reducción de la función pulmonar, y vigilar la aparición de efectos adversos farmacológicos. Como ya se ha mencionado, el grado de deterioro y el riesgo se usan para determinar el grado de control del asma del paciente como bien controlada, no bien controlada o muy poco controlada. Los niños con **asma bien controlada** tienen síntomas diarios ≤ 2 días/semana y necesidad de broncodilatador de rescate ≤ 2 días/semana; un VEMS $> 80\%$ del predicho (y un cociente VEMS/CVF $> 80\%$ en niños de 5-11 años); sin interferencia con la actividad normal y < 2 exacerbaciones en el último año y una puntuación en ACT ≥ 20 . Los criterios de deterioro varían ligeramente dependiendo del grupo de edad. En los niños cuyo estado no cumpla todos los criterios que definen el asma bien controlada se considera un asma que **no está bien controlada o muy poco controlada**, lo que se determina por un solo criterio con la peor puntuación.

Se recomiendan 2-4 revisiones del asma al año para reevaluar y mantener un buen control de esta. Las pruebas de función pulmonar (espirometría) se recomiendan al menos una vez al año y más a menudo si el asma se percibe mal, no se controla adecuadamente o la función pulmonar es demasiado baja. La vigilancia del FEM en casa puede ser útil para evaluar a los niños asmáticos con una mala percepción de los síntomas, asma de moderada a grave o antecedente de exacerbaciones graves del asma. La vigilancia del FEM es factible en niños de tan solo cuatro años que son capaces de dominar esta maniobra. El uso de un **sistema de zonas de semáforo** adaptado a los «mejores valores» de FEM del niño puede optimizar la eficacia y el interés (v. fig. 169.4):

Tabla 169.7

Evaluación de la gravedad del asma e inicio del tratamiento en los pacientes que no tomen en la actualidad medicamentos controladores a largo plazo*

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ASMA				
	INTERMITENTE	Leve	Moderada	PERSISTENTE
				Grave
COMPONENTES DE LA GRAVEDAD				
Deterioro				
Síntomas diurnos	≤2 días/semana	>2 días/semana pero no diarios	Diarios	A lo largo de todo el día
Despertares nocturnos:				
Edad 0-4 años	0	1-2 × /mes	3-4 × /mes	>1 × /semana
Edad ≥5 años	≤2 × /mes	3-4 × /mes	>1 × /semana pero no nocturnos	A menudo 7 × /semana
β ₂ -Agonista de acción corta para los síntomas (no para prevención de BIE)	≤2 días/semana	>2 días/semana pero no diario, y no más de 1 × cualquier día	Diario	Varias veces al día
Interferencia con actividad normal	Ninguna	Limitación leve	Alguna limitación	Limitación extrema
Función pulmonar:				
% de VEMS predicho, edad ≥5 años	VEMS normal entre exacerbaciones >80% del predicho	≥80% del predicho	60-80% del predicho	<60% del predicho
Cociente VEMS/CVF [†] :				
Edad 5-11 años	>85%	>80%	75-80%	<75%
Edad ≥12 años	Normal	Normal	5% reducido	>5% reducido
Riesgo				
Exacerbaciones que precisan corticoides sistémicos:				
Edad 0-4 años	0-1/año (v. notas)	≥2 exacerbaciones en 6 meses que requieren corticoides sistémicos o ≥4 episodios de sibilancias/año de >1 día y factores de riesgo de asma persistente		
Edad ≥5 años	0-1/año (v. notas)	≥2/año (v. notas)	≥2/año (v. notas)	≥2/año (v. notas)
<i>Considerar la gravedad y el intervalo desde las últimas exacerbaciones La frecuencia y la gravedad pueden fluctuar con el tiempo en los pacientes de cualquier categoría de gravedad El riesgo anual relativo de exacerbaciones puede relacionarse con el VEMS</i>				
PASO RECOMENDADO PARA EL TRATAMIENTO INICIAL				
(V. tabla 169.11 para escalones de tratamiento)				
El enfoque gradual está destinado a ayudar, no reemplazar, la toma de decisiones clínicas requerida para satisfacer las necesidades individuales de los pacientes				
Todas las edades	Escalón 1	Escalón 2		
Edad 0-4 años			Escalón 3 y considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos	Escalón 3 y considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos
Edad 5-11 años			Escalón 3, opción de dosis media de Cl, y considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos	Escalón 3, opción de dosis media de Cl o Paso 4 y considerar un ciclo corto de corticoides sistémicos
<i>En 2-6 semanas, en función de la gravedad, evaluar el grado de control del asma conseguido</i>				
<i>• Niños 0-4 años: Si no se ha observado un beneficio claro en 4-6 semanas parar el tratamiento y considerar diagnósticos alternativos o ajustar el tratamiento en consecuencia</i>				
<i>• Niños 5-11 años: ajustar terapia en consecuencia</i>				

*Notas:

- El nivel de gravedad se determina mediante el deterioro y el riesgo. Evaluar el dominio deterioro a través del recuerdo del paciente o cuidados de lo ocurrido las 2-4 semanas previas. La evaluación de los síntomas durante períodos largos debe reflejar una evaluación global, como la pregunta sobre si el asma del paciente ha mejorado o empeorado desde la última visita. Asignar la gravedad a la categoría de mayor gravedad en la que aparezca alguna de las características.
- En la actualidad no hay datos adecuados que relacionen las frecuencias de exacerbaciones con los diferentes niveles de gravedad del asma. Para el tratamiento, los pacientes que tengan ≥2 exacerbaciones que precisan corticoides sistémicos orales en los últimos 6 meses, o ≥4 episodios de sibilancias en el último año, y que tengan factores de riesgo de asma persistente deben considerarse igual que los pacientes con asma persistente, incluso sin los niveles de deterioro compatibles con el asma persistente.

[†]VEMS/CVF normal: 8-19 años, 85%; 20-39 años, 80%.

BIE, broncoespasmo inducido por ejercicio; Cl, corticoides inhalados; CVF, capacidad vital forzada; FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Adaptada del National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, J Allergy Clin Immunol 120(Suppl):S94-S138, 2007.

Tabla 169.8

Evaluación del control del asma y ajuste del tratamiento en niños*

	CLASIFICACIÓN DEL CONTROL DEL ASMA		
	Bien controlada	No bien controlada	Muy poco controlada
COMPONENTES DEL CONTROL			
Deterioro			
Síntomas	≤2 días/semana pero no más de una vez al día	>2 días/semana o múltiples veces ≤2 días/semana	A lo largo de todo el día
Despertares nocturnos:			
Edad 0-4 años	≤1 × /mes	>1 × /mes	>1 × /semana
Edad 5-11 años	≤1 × /mes	≥2 × /mes	≥2 × /semana
Edad ≥12 años	≤2 × /mes	1-3 × /semana	≥4 × /semana
β ₂ -Agonistas de acción corta para los síntomas (no para prevención de BIE)	≤2 días/semana	>2 días/semana	Varias veces al día
Interferencia con actividad normal	Ninguna	Alguna limitación	Muy limitado
Función pulmonar:			
Edad 5-11 años:			
VEMS (% predicho o flujo máximo)	>80% predicho o mejor personal	60-80% predicho o mejor personal	<60% predicho o mejor personal
VEMS/CVF:	>80%	75-80%	<75%
Edad ≥12 años:			
VEMS (% predicho o flujo máximo)	>80% predicho o mejor personal	60-80% predicho o mejor personal	<60% predicho o mejor personal
Cuestionarios validados ^t :			
Edad ≥ 12 años:			
ATAQ	0	1-2	3-4
ACQ	≤0,75	≤1,5	NA
ACT	≥220	16-19	≤15
Riesgo			
Exacerbaciones que precisan corticoides sistémicos:			
Edad 0-4 años	0-1/año	2-3/año	>3/año
Edad ≥5 años	0-1/año	≥2/año (v. notas)	
Considerar la gravedad y el intervalo desde la última exacerbación			
Efectos adversos relacionados con el tratamiento	Los efectos adversos de los medicamentos pueden variar de intensidad desde ninguno a muy problemáticos y preocupantes. El grado de intensidad no se correlaciona con niveles específicos de control, pero debe considerarse en la evaluación global del riesgo		
Reducción del crecimiento pulmonar o pérdida progresiva de la función pulmonar	La evaluación exige un seguimiento prolongado		
ACCIÓN RECOMENDADA PARA EL TRATAMIENTO			
	Mantener el paso actual Seguimiento periódico cada 1-6 meses para mantener el control Considerar bajar de paso si está controlado al menos 3 meses	Subir de paso ^t (1 paso) y reevaluar en 2-6 semanas Si no hay un claro beneficio en 4-6 semanas, considerar diagnósticos alternativos o ajustar el tratamiento En caso de efectos adversos, considerar opciones alternativas	Considerar ciclo corto de corticoides orales Subir de paso ^s (1-2 pasos) y reevaluar en 2 semanas Si no hay un beneficio claro en 4-6 semanas, considerar diagnósticos alternativos o ajustar el tratamiento En caso de efectos adversos, considerar opciones alternativas

*Notas:

- El abordaje escalonado pretende ayudar, no reemplazar, a la toma de decisiones clínicas necesaria para satisfacer las necesidades individuales del paciente.
- El nivel de gravedad se determina mediante el deterioro y el riesgo. Evaluar el dominio deterioro a través del recuerdo del paciente o cuidados de lo ocurrido las 2-4 semanas previas. La evaluación de los síntomas durante períodos largos debe reflejar una evaluación global, como la pregunta sobre si el asma del paciente ha mejorado o empeorado desde la última visita.
- En la actualidad no disponemos de datos adecuados correspondientes a las frecuencias de exacerbaciones con diferentes grados de control del asma. Las exacerbaciones más frecuentes e intensas (p. ej., que exigen asistencia urgente no programada, hospitalización o ingreso en la unidad de cuidados intensivos) indican en general un mal control de la enfermedad. En lo concerniente al tratamiento, los pacientes con ≥2 exacerbaciones que precisan corticoides sistémicos orales en el último año pueden considerarse del mismo modo que los pacientes con un asma que no está bien controlada, incluso sin grados de deterioro compatibles con un asma que no se considera bien controlada.

^tCuestionarios validados para el dominio deterioro (los cuestionarios no evalúan la función pulmonar ni el dominio riesgo), y la definición de diferencia importante mínima (DIM) de cada uno es:

- ATAQ, Asthma Therapy Assessment Questionnaire; DIM = 1.
- ACQ, Asthma Control Questionnaire; DIM = 0,5.
- ACT, Asthma Control Test; la DIM no se ha determinado.

^sLos valores de ACQ de 0,76-1,40 no se relacionan con un asma bien controlada.

^sAntes de subir el tratamiento un paso: 1) revisar el cumplimiento, la técnica de inhalación y el control ambiental; 2) si se usaron opciones terapéuticas alternativas en un paso, suspenderlas y usar el tratamiento preferido para ese paso.

CVF, capacidad vital forzada; VEMS, volumen inspiratorio forzado en el primer segundo.
Adaptada del National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, J Allergy Clin Immunol 120(Suppl):S94-S138, 2007.

la zona verde (80-100% del mejor valor personal) indica buen control; la zona amarilla (50-80%) indica control por debajo del óptimo y exige una mayor conciencia y tratamiento; y la zona roja (<50%) indica mal control y mayor probabilidad de una exacerbación, lo que requiere una intervención inmediata. En realidad, estos intervalos se aproximan y puede ser necesario ajustarlos en muchos niños asmáticos elevando los intervalos que indican un control inadecuado (p. ej., en la zona amarilla, 70-90% en niños con baja percepción y en aquellos con hiperinsuflación pulmonar). La medida diaria única del FEM es preferible por la mañana, cuando los flujos máximos suelen ser menores. La adherencia a la monitorización del FEM es difícil, los resultados pueden ser variables y la monitorización del FEM de forma aislada no es más eficaz que la monitorización de los síntomas en la influencia sobre los resultados del asma. Por tanto, aunque el FEM puede resultar de ayuda en algunas circunstancias para monitorizar a aquellos con baja percepción de la obstrucción de la vía aérea, la monitorización del FEM generalmente ya no se recomienda.

Componente 2: educación del paciente

Se cree que los elementos educativos específicos de la asistencia clínica de los niños con asma determinan una diferencia importante en el tratamiento domiciliario y en el cumplimiento por parte de las familias de un plan óptimo de asistencia, lo que influye finalmente en los resultados (tabla 169.9). Todas las visitas constituyen una oportunidad importante de educar al niño y a la familia, lo que permite que se conviertan en socios informados en el tratamiento del asma, porque el tratamiento óptimo depende de sus evaluaciones diarias y de la puesta en marcha de cualquier plan terapéutico. La comunicación eficaz tiene en cuenta factores socioculturales y étnicos de los niños y de sus familias, proporciona un foro abierto para plantear y abordar las preocupaciones en torno al asma y su tratamiento y abarca a pacientes y familias como participantes activos en el desarrollo de objetivos terapéuticos y en la selección de los medicamentos. Deben reforzarse periódicamente las habilidades terapéuticas del propio paciente (p. ej., técnica de inhalación).

Durante las visitas iniciales por asma, un conocimiento básico de la patogenia de esta (inflamación crónica y HRB como base de una presentación clínica intermitente) puede ayudar a los niños enfermos y a sus padres a comprender la importancia de las recomendaciones dirigidas a reducir la inflamación en la vía respiratoria para conseguir y mantener un buen control del asma. Es útil especificar las expectativas de un buen control del asma resultado de un tratamiento óptimo (v. fig. 169.6). Abordar las preocupaciones sobre los posibles efectos de los principios farmacológicos para esta enfermedad, especialmente sus riesgos respecto a sus beneficios, es esencial para conseguir un cumplimiento prolongado de la farmacoterapia del asma y de las medidas de control ambiental.

Todos los niños con asma se benefician de un plan de acción escrito del asma (fig. 169.7). Este plan tiene dos componentes principales: 1) un plan terapéutico «habitual» diario que describa el uso periódico de los medicamentos para

Tabla 169.9 Elementos clave de las visitas clínicas productivas para el asma

- Estandarizar la evaluación del control del asma (p. ej., Prueba de control del asma, exacerbaciones en los últimos 12 meses)
- Especificar los objetivos del manejo del asma
- Explique hechos básicos sobre el asma:

 - Contraste las vías respiratorias normales vs asmáticas
 - Vincular la inflamación de las vías respiratorias, la «contracción nerviosa» y la broncoconstricción
 - Medicamentos de control y alivio rápido a largo plazo
 - Abordar las preocupaciones sobre los posibles efectos adversos de la farmacoterapia para el asma

- ENSEÑE, DEMUESTRE Y HAGA QUE EL PACIENTE MUESTRE LA TÉCNICA ADECUADA PARA:

 - Uso de medicamentos inhalados (uso espaciado de inhalador presurizado)

- INVESTIGUE Y GESTIONE LOS FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA GRAVEDAD DEL ASMA:

 - Exposiciones ambientales
 - Condiciones comórbidas

- CREAR UN PLAN DE ACCIÓN ESCRITO PARA EL ASMA EN DOS PARTES: (v. fig. 169.7):

 - Gestión diaria
 - Plan de acción para las exacerbaciones del asma

- VISITAS DE SEGUIMIENTO PERIÓDICAS:

 - Dos veces al año (más a menudo si el asma no está bien controlada)
 - Controlar la función pulmonar al menos anualmente

el asma y otras medidas para mantenerla controlada; y 2) un plan de acción para tratar el empeoramiento del asma que describa los indicadores de las exacerbaciones inminentes e identifique qué medicamentos tomar y cuándo y cómo contactar con el médico habitual u obtener asistencia médica urgente.

Se recomiendan las visitas de seguimiento periódicas para ayudar a mantener un control óptimo del asma. Además de determinar el grado de control de la enfermedad, revisar los valores del FEM cada día y los planes terapéuticos para las exacerbaciones, las visitas de seguimiento son importantes como oportunidades educativas para alentar la comunicación abierta de aspectos preocupantes respecto a las recomendaciones terapéuticas del asma (p. ej., la administración diaria de medicamentos controladores). Es importante reevaluar la comprensión por parte del paciente y sus padres del papel de los diferentes medicamentos en el tratamiento y control del asma, y su técnica en el uso de los medicamentos inhalados, y puede ayudar a guiar la educación con el fin de mejorar el cumplimiento de un plan terapéutico que podría no haberse realizado de la forma adecuada o oportuna.

Cumplimiento

El asma es un trastorno crónico que suele tratarse mejor con medicamentos de administración diaria. No obstante, los síntomas van y vienen, las exacerbaciones graves son infrecuentes y, cuando el asma es asintomática, la tendencia natural es reducir o suspender los tratamientos controladores diarios. Como tal, el cumplimiento de un régimen controlador diario suele ser subóptimo; los corticoides inhalados (CI) se infrautilizan en el 60% de las ocasiones. En un estudio, los niños que precisaron un ciclo de corticoides orales por una exacerbación asmática habían usado sus CI un 15% de las veces. Las ideas equivocadas sobre el tiempo de inicio, la eficacia y la seguridad de los medicamentos controladores subyacen al mal cumplimiento, y pueden abordarse preguntando sobre los aspectos preocupantes en todas las visitas.

Componente 3: control de los factores que contribuyen a la gravedad del asma

Los factores controlables que pueden empeorar el asma pueden agruparse en general en: 1) exposiciones ambientales; y 2) trastornos asociados (tabla 169.10).

Eliminación y reducción de exposiciones ambientales problemáticas

La mayoría de los niños con asma tiene un **componente alérgico** de su enfermedad; deben investigarse y minimizarse las exposiciones a los alérgenos en los pacientes asmáticos sensibilizados. La anamnesis debe identificar la exposición al humo, a la contaminación y a posibles desencadenantes alérgicos (v. más tarde), especialmente en el domicilio del paciente. Ya que a menudo los pacientes tienen síntomas crónicos y no pueden identificar posibles desencadenantes, deben considerarse las **pruebas alérgicas** en, al menos, aquéllos con asma persistente. En los pacientes asmáticos sensibilizados que son alérgicos a alérgenos perennes en sus casas y/o colegios o escuelas de educación infantil, eliminarlos o reducirlos puede disminuir los síntomas del asma, la necesidad de medicamentos, la HRB, las exacerbaciones graves y la persistencia de la enfermedad. Las exposiciones a alérgenos perennes frecuentes lo son a animales con pelo o plumas como las mascotas (gatos, perros, roedores, pájaros) o las plagas (ratones, ratas) y alérgenos de interior ocultos como los ácaros del

Tabla 169.10 Control de los factores que contribuyen a la gravedad del asma

ELIMINAR O REDUCIR EXPOSICIONES AMBIENTALES PROBLEMÁTICAS

Eliminación o reducción ambiental del humo del tabaco en hogares y automóviles

Eliminación o reducción de la exposición a alérgenos en pacientes asmáticos sensibilizados:

- Caspa de animales: mascotas (gatos, perros, roedores, pájaros)
- Plagas (ratones, ratas)
- Ácaros del polvo
- Cucarachas
- Hongos

Otros irritantes de las vías respiratorias:

- Humo de leña o carbón
- Olores y perfumes químicos fuertes (p. ej., productos de limpieza)
- Polvo

TRATAR COMORBILIDADES

- Rinitis
- Sinusitis
- Reflujo gastroesofágico

Fig. 169.7 Plan de acción para el asma en el domicilio. Este plan tiene dos componentes principales: 1) un plan de manejo diario para mantener el asma bien controlado; y 2) un plan de acción para reconocer y manejar el empeoramiento del asma. (De U.S. Department of Health and Human Services; National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Pub No 07-5251, April 2007. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/resources/lung/asthma-action-plan>.)

pollo y los hongos. Aunque eliminar estas exposiciones del domicilio, colegio y escuelas infantiles de los niños sensibilizados es la forma más efectiva de reducir en gran medida exposiciones problemáticas a alérgenos, puede llevar más de seis meses conseguir reducir de forma significativa los niveles de estos alérgenos. La exposición a ácaros del polvo puede reducirse: 1) cubriendo las almohadas y la ropa de cama con fundas antialérgicas; 2) lavando la ropa de cama semanalmente en agua caliente ($>54^{\circ}\text{C}$); 3) retirando la moqueta y los muebles tapizados; y 4) reduciendo y manteniendo la humedad interior por debajo de 50%. El tabaco, el humo de madera y carbón, el polvo, los olores penetrantes y los contaminantes atmosféricos nocivos (p. ej., dióxido de nitrógeno de estufas y hornos de gas con ventilación inadecuada) pueden agravar el asma. Estos irritantes de las vías respiratorias deben reducirse o eliminarse de las casas, colegios y escuelas infantiles y automóviles/transporte escolar usados por los niños afectados. La vacuna anual de la gripe se continúa recomendando en todos los niños con asma para reducir el riesgo de complicaciones graves, aunque la gripe no es responsable de la gran mayoría de las exacerbaciones del asma inducidas por virus que experimentan los niños.

Tratamiento de trastornos asociados

La rinitis, la sinusitis y el RGE acompañan a menudo al asma y empeoran la gravedad de la enfermedad. También pueden imitar los síntomas del asma y llevar a clasificar mal la gravedad y el control de la misma. De hecho, estos trastornos, junto con el asma, constituyen las causas más frecuentes de los crónicos. El tratamiento eficaz de estos trastornos asociados puede mejorar a menudo los síntomas del asma y la gravedad de la enfermedad, de manera que sean necesarios menos medicamentos para controlarla.

El **reflujo gastroesofágico (RGE)** es común en los niños con asma persistente (v. cap. 349). El RGE puede empeorar el asma a través de dos mecanismos: 1) aspiración de reflujo del contenido gástrico (microaspiración o macroaspiración); y 2) broncoespasmo reflejo mediado por el vago. El RGE oculto debe sospecharse en los sujetos con asma difícil de controlar, en especial en los pacientes con síntomas nocturnos prominentes de asma o que se incorporan en la cama para reducir los síntomas nocturnos. El RGE puede demostrarse por el reflujo de bario al esófago durante un tránsito esofágico de bario o con una medida continua con sonda esofágica. Como los estudios radiográficos carecen de la suficiente sensibilidad y especificidad, la medida prolongada del pH esofágico es el método de elección para el diagnóstico del RGE. Si se observa un RGE significativo deben instituirse precauciones (no tomar alimentos las dos horas anteriores a irse a la cama, elevar el cabecero de la cama 12 cm, evitar bebidas con cafeína) y medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol) o antagonistas de los receptores H₂ (cimetidina, ranitidina) administrados durante 8-12 semanas. Los inhibidores de la bomba de protones no mejoraron el control del asma en un estudio en niños con asma persistente mal controlada y RGE.

La **rinitis** suele acompañar al asma y se detecta en alrededor del 90% de los niños asmáticos. La rinitis puede ser estacional, perenne o mixta y tener un componente alérgico y no alérgico. La rinitis complica y empeora el asma a través de numerosos mecanismos directos e indirectos. La respiración nasal puede reducir el broncoespasmo inducido por el ejercicio y la disfunción de las vías respiratorias inferiores al humidificar y calentar el aire inspirado, y filtrar alérgenos e irritantes que pueden desencadenar el asma y empeorar la inflamación de la vía respiratoria. La reducción de la congestión y obstrucción nasales puede ayudar a la nariz a realizar estas funciones de humidificación, calentamiento y filtro. En los asmáticos, la mejora de la rinitis se asocia además a una modesta reducción de la HRB, la inflamación de las vías respiratorias, los síntomas del asma y el consumo de medicamentos contra el asma. El tratamiento óptimo de la rinitis en los niños es parecido al del asma con respecto a la importancia de las intervenciones dirigidas a reducir la inflamación nasal (v. cap. 168).

Los signos radiográficos de **enfermedad sinusal** son frecuentes en los pacientes con asma. Suele haber una mejoría significativa del control del asma en los pacientes diagnosticados y tratados de enfermedad sinusal. Una TC coronal, «de cribado» o «limitada» de los senos es la prueba de referencia para la enfermedad sinusal y puede ser útil si se ha sospechado y tratado repetidamente una sinusitis recidivante sin dicha prueba. En comparación, las radiografías de senos son imprecisas y deben ser evitadas. Si el paciente con asma tiene signos clínicos y radiográficos de sinusitis debe instituirse un tratamiento tópico con irrigaciones nasales, corticoides intranasales y un ciclo de 2-3 semanas de antibióticos.

Componente 4: principios de la farmacoterapia del asma

La versión actual de las directrices el asma de los NIH (2007) proporciona recomendaciones que varían en función de los niveles de gravedad del asma y grupos de edad (tabla 169.11). Hay seis escalones de tratamiento. Los pacientes en el **primer escalón de tratamiento** tienen asma intermitente.

Los niños con un asma leve persistente están en el **segundo escalón de tratamiento**. Los niños con asma moderada persistente están en el **tercer o cuarto escalón**. Los niños con asma grave persistente están en el **quinto y sexto escalón**. Los objetivos del tratamiento son conseguir un estado bien controlado reduciendo los componentes del deterioro (p. ej., evitar o minimizar los síntomas, permitir la necesidad infrecuente de medicamentos de alivio rápido, mantener una función pulmonar «normal», grados normales de actividad), y los riesgos (p. ej., evitar exacerbaciones recurrentes, la reducción del crecimiento pulmonar y los efectos adversos de la medicación). Las recomendaciones para elegir el tratamiento inicial se basan en la evaluación de la gravedad del asma, mientras que el nivel de control determina cualquier modificación del tratamiento en niños que ya están utilizando tratamiento controlador. Un objetivo importante de este abordaje es identificar y tratar a todas las asmas «persistentes» e inadecuadamente controladas con medicamentos controladores antiinflamatorios. El primer escalón de tratamiento del asma intermitente consiste simplemente en el uso de un ABAC cuando es necesario para los síntomas y el pretratamiento del broncoespasmo inducido por el ejercicio (v. tabla 169.11).

El tratamiento preferido para todos los pacientes con asma persistente es CI, en monoterapia o en combinación con tratamiento complementario. El (los) tipo(s) y la(s) cantidad(es) de medicamentos controladores diarios que se van a usar dependen de la gravedad y control del asma.

El tratamiento con dosis bajas de CI es el tratamiento de elección para todos los niños en el segundo escalón (asma leve persistente). Hay fármacos alternativos como los modificadores de leucotrienos (montelukast), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (cromoglicato y nedocromilo) y teofilina. Hay cuatro opciones igual de válidas para el tratamiento de niños en edad escolar en el tercer escalón (asma moderada persistente). Dosis medias de CI, el tratamiento combinado con un CI a dosis baja y β -agonistas inhalados de acción larga (ABAL), antagonistas del receptor de los leucotrienos (ARLT) o teofilina. En un estudio de niños con asma descontrolada mientras recibían dosis bajas de CI, la adición de ABAL proporcionó una mayor mejoría que la adición de un ARLT o que incrementar la dosis de CI. No obstante, algunos niños obtuvieron una buena respuesta a dosis medias de CI o a la suma de un ARLT, lo que los justifica como opción terapéutica controladora añadida. La terapia de elección para niños en el cuarto escalón (también asma moderada persistente) es la combinación de dosis media de CI con ABAL. Hay alternativas como dosis medias de CI con teofilina o un ARLT. Para niños pequeños (≤ 4 años) en el tercer escalón de tratamiento, se recomiendan CI a dosis media, mientras que para niños en edad preescolar en el cuarto escalón se recomiendan CI más un ABAL o un ARLT.

Los niños con asma persistente grave (escalones cinco y seis del tratamiento) deben recibir dosis altas de CI más un ABAL en combinación. La administración prolongada de corticoides orales como medicamento controlador puede ser eficaz, pero pocas veces es necesaria. Además, en niños ≥ 6 años con asma alérgica grave puede usarse el omalizumab, mientras que el mepolizumab está aprobado para niños ≥ 12 años con asma grave eosinofílica. Puede ser necesario un ciclo de rescate de corticoides sistémicos en cualquier paso en asma muy mal controlada. En los niños ≥ 5 años con asma alérgica que precisan asistencia en los escalones 2-4 también puede considerarse la inmunoterapia con alérgeno.

Método «de subida y bajada de un escalón»

Las guías de los NIH subrayan la iniciación del tratamiento controlador de mayor nivel desde el principio para establecer un control rápido y «bajar un escalón» una vez que se consigue controlar el asma. Al principio, la limitación del flujo aéreo y las alteraciones anatomo-patológicas del asma pueden limitar la administración y eficacia de los CI de manera que puede ser necesario subir un escalón a dosis mayores, tratamientos combinados o ambos para controlar el asma. Además, es necesaria la administración diaria de CI durante semanas a meses para obtener una eficacia óptima. La farmacoterapia combinada puede proporcionar un alivio relativamente inmediato, mientras que la administración de CI a diario mejora el control a largo plazo del asma y reduce el riesgo de exacerbación.

El tratamiento del asma puede bajar de escalón después de conseguir un buen control y este se mantenga durante al menos 3 meses. Determinando el menor número o dosis de medicamentos controladores diarios que pueden mantener un buen control, se reducen los posibles efectos adversos farmacológicos. Se subraya la importancia del seguimiento periódico debido al conocimiento cierto de la variabilidad de la evolución del asma. Si el asma no está bien controlada el nivel de tratamiento debe aumentarse un escalón, aumentando el tratamiento de mantenimiento y una vigilancia cercana hasta alcanzar mejoría clínica. En un niño con un asma muy poco controlada las recomendaciones son subir ese tratamiento dos escalones, con una reevaluación en las siguientes dos semanas. Si se considera la subida de escalón es importante comprobar la técnica de inhalación y el cumplimiento, la

Tabla 169.11 | Abordaje escalonado del tratamiento del asma en los niños*

EDAD	TRATAMIENTO [†]	ASMA INTERMITENTE		ASMA PERSISTENTE: MEDICAMENTOS DIARIOS			
		Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 4	Paso 5	Paso 6
0-4 años	Preferido	ABAC a demanda	Dosis bajas de CI	Dosis medias de CI	Dosis medias de CI + ABAL o ARLT	Dosis altas de CI + ABAL o ARLT	Dosis altas de CI + ABAL o ARLT y CO
	Alternativo		Cromoglicato o montelukast				
5-11 años	Preferido	ABAC a demanda	Dosis bajas de CI	Dosis bajas de CI ± ABAL, ARLT o teofilina o Dosis medias de CI	Dosis medias de CI + ABAL	Dosis altas de CI + ABAL	Dosis altas de CI + ABAL y CO
	Alternativo		Cromoglicato, ARLT, nedocromilo o teofilina		Dosis medias de CI + ARLT o teofilina	Dosis altas de CI + ARLT o teofilina	Dosis altas de CI + ARLT o teofilina y CO
≥ 12 años	Preferido	ABAC a demanda	Dosis bajas de CI	Dosis bajas de CI + ABAL o Dosis medias de CI	Dosis medias de CI + ABAL	Dosis altas de CI + ABAL y Considerar omalizumab para pacientes con alergias	Dosis altas de CI + ABAL + CO Y Considerar omalizumab para pacientes con asma eosinofílica Considerar omalizumab para pacientes con alergias
	Alternativo		Cromoglicato, ARLT, nedocromilo o teofilina	Dosis bajas de CI + ARLT, teofilina o zileutón	Dosis medias de CI + ARLT, teofilina o zileutón		

En todos los pasos: educación del paciente, control ambiental y tratamiento de trastornos asociados
 Edad ≥ 5 años: pasos 2-4: considerar inmunoterapia subcutánea con alérgeno en los pacientes que tienen asma alérgica
MEDICAMENTOS DE ALIVIO RÁPIDO EN TODOS LOS PACIENTES
 ABAC cuando sea necesario para los síntomas. La intensidad del tratamiento depende de la intensidad de los síntomas:
 hasta 3 tratamientos a intervalos de 20 minutos cuando sea necesario.
 Puede ser necesario un ciclo corto de corticoides sistémicos.
Precaución: el uso de ABAC > 2 días/semana para el alivio de los síntomas (no la prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio) indica generalmente un control inadecuado y la necesidad de subir un paso en el tratamiento.
 Para edades 0-4 años: con infección respiratoria vírica: ABAC cada 4-6 horas hasta 24 horas (más con consulta con el médico).
 Considerar ciclo corto de corticoides sistémicos si la exacerbación es grave o el paciente tiene antecedentes de exacerbaciones graves anteriores.

*Notas:

- El abordaje escalonado pretende ayudar, no reemplazar, a la toma de decisiones clínicas necesaria para satisfacer las necesidades individuales del paciente.
- Si se usa un tratamiento alternativo y la respuesta es inadecuada, suspenderlo y usar el tratamiento preferido antes de subir un paso.
- Si no se observa un beneficio claro en 4-6 semanas y la técnica de administración del medicamento y el cumplimiento por parte del paciente o la familia son satisfactorios considerar ajustar el tratamiento o diagnóstico alternativos.
- Los estudios realizados en niños de 0-4 años son limitados.
- Los médicos que administren inmunoterapia o el omalizumab deben estar preparados y equipados para identificar y tratar la anafilaxia que pueda presentarse.
- La teofilina es una alternativa menos deseable por la necesidad de vigilar las concentraciones séricas. Las pautas de GINA 2016 no recomiendan el uso de teofilina como medicamento de control y en formas i.v. para tratar el estado asmático debido a su perfil de efectos adversos graves.
- El zileutón es una alternativa menos deseable por los estudios limitados existentes de este fármaco como tratamiento complementario y la necesidad de vigilar la función hepática.

†Se usa el orden alfabético cuando se enumera más de una opción terapéutica en el tratamiento preferido o alternativo.

ABAC, β_2 -agonistas de acción corta inhalados; ABAL, β_2 -agonistas de acción larga inhalados; ARLT, antagonista del receptor de los leucotrienos; CI, corticoides inhalados; CO, corticoides orales.

Adaptada del National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3 (EPR 3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, J Allergy Clin Immunol 120(Suppl):S94-S138, 2007.

puesta en marcha de las medidas de control ambientales y la identificación y el tratamiento de los trastornos asociados.

Remisión al especialista en asma

Se recomienda la remisión al especialista en asma para consulta o tratamiento conjunto si hay dificultades para alcanzar o mantener un buen control. En los niños menores de cuatro años, la remisión se recomienda si el paciente requiere al menos una asistencia en el escalón tres, y debe considerarse si el paciente requiere asistencia en el escalón dos. En los niños mayores de cinco años se recomienda la consulta con un especialista si el paciente requiere asistencia del escalón cuatro o superior, y debe considerarse si es necesaria asistencia en el escalón tres. La remisión también se recomienda si se está considerando la inmunoterapia con alérgenos o el tratamiento biológico.

Medicamentos controladores de administración continua

Todos los grados de asma persistente deben tratarse con CI para reducir la inflamación de la vía aérea con el fin de mejorar el control a largo plazo

(v. [tabla 169.11](#)). Otros medicamentos controladores de administración continua son los ABAL, los modificadores de los leucotrienos, cromoglicato, la teofilina de liberación lenta y tiotropio en adolescentes. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha aprobado el omalizumab (Xolair) y el mepolizumab (Nucala) para tratamiento complementario de los niños ≥ 6 años y ≥ 12 años que tienen un asma alérgica grave o asma eosinofílica, respectivamente, que resultan difíciles de controlar. Los corticoides son los medicamentos más potentes y eficaces usados para tratar las manifestaciones agudas (administrados de forma sistémica) y crónicas (administrados mediante inhalación) del asma. Están disponibles en formas inhalada, oral y parenteral ([tablas 169.12](#) y [169.13](#)).

Corticoides inhalados

El tratamiento con CI mejora la función pulmonar, disminuye los síntomas de asma, la HRB y el uso de medicamentos de «rescate»; mejora la calidad de vida; y, lo que es más importante, reduce el uso de prednisona, las visitas a urgencia y las hospitalizaciones en alrededor de un 50%. Estudios epidemiológicos también demuestran que el tratamiento con CI reduce

Tabla 169.12 Dosis habituales para medicamentos de control a largo plazo

MEDICACIÓN	EDAD		
	0-4 años	5-11 años	≥ 12 años
CORTICOIDES INHALADOS (v. tabla 169.13)			
Metilprednisolona: Comprimidos de 2, 4, 8, 16, 32 mg Prednisolona: Comprimidos de 5 mg; 5 mg/5 ml, 15 mg/5 ml Prednisona: comprimidos de 1, 2,5, 5, 10, 20, 50 mg; 5 mg/ml, 5 mg/5 ml	0,25-2 mg/kg diariamente en dosis única con el desayuno o en días alternos según sea necesario para el control Ciclo corto: 1-2 mg/kg/día; máximo 30 mg/día durante 3-10 días	0,25-2 mg/kg diariamente en dosis única con el desayuno o en días alternos según sea necesario para el control Ciclo corto: 1-2 mg/kg/día; máximo 60 mg/día durante 3-10 días	7,5-60 mg diarios en una dosis única con el desayuno o en días alternos según sea necesario para el control Ciclo corto para lograr el control: 40-60 mg/día en dosis únicas o 2 dosis divididas durante 3-10 días
Fluticasona/salmeterol (Seretide): DPI: 100, 250, o 500 µg/50 µg	N/A	1 inhalación dos veces al día; la dosis depende del nivel de gravedad o control (la dosis de 100/50 está indicada en niños ≥ 4 años)	1 inhalación dos veces al día; la dosis depende del nivel de gravedad o control
HFA: 45 µg/21 µg, 115 µg/21 µg, 230 µg/21 µg			2 inhalaciones dos veces al día; la dosis depende del nivel de gravedad o control
Budesónida/formoterol (Symbicort): HFA: 80 µg/4,5 µg, 160 µg/4,5 µg	N/A		Dos veces al día 2 inhalaciones; la dosis depende del nivel de gravedad o control
Mometasona/formoterol (Dulera): HFA: 100 µg/5 µg, 200 µg/5 µg			Dos veces al día 2 inhalaciones; la dosis depende del nivel de gravedad o control
Antagonistas del receptor de leucotrienos:			
Montelukast (Singulair): Comprimidos masticables de 4 o 5 mg Sobres de gránulos de 4 mg Comprimido de 10 mg	4 mg cada noche (1-5 años de edad)	5 mg cada noche (6-14 años)	10 mg cada noche (indicado en niños ≥ 15 años)
Zafirlukast (Accolate): Comprimido de 10 o 20 mg	N/A	10 mg dos veces al día (7-11 años)	40 mg al día (dos veces al día comprimidos de 20 mg)
Inhibidor de la 5-lipoxygenasa: (Zileuton CR): tableta de 600 mg	N/A	N/A	Dos veces al día 1.200 mg (dos veces al día 2 comprimidos)
Inmunomoduladores:			
Omalizumab (anti-IgE; Xolair): Inyección SC, 150 mg/1,2 ml después de la reconstitución con 1,4 ml de suero estéril para inyección	N/A	N/A	150-375 mg s.c. cada 2-4 semanas, según el peso corporal y el nivel de IgE en suero previo al tratamiento
Mepolizumab (anti-IL-5; Nucala): Inyección s.c., 100 mg después de la reconstitución con 1,2 ml de agua estéril para inyección	N/A	N/A	100 mg s.c. cada 4 semanas

DPI, inhalador de polvo seco; HFA, hidrofluorocloro; MDI, inhalador presurizado; s.c., subcutánea.

Tabla 169.13 Dosis estimadas comparativas de corticoides inhalados

GLUCOCORTICOIDES	DOSIS BAJA DIARIA	DOSIS MEDIA DIARIA	DOSIS ALTA DIARIA
Beclometasona (Qvar) MDI: 40 u 80 µg (Aprobado para niños ≥5 años)	80-160 µg	160-320 µg	>320 µg
Budesónida (Pulmicort Turbohaler) DPI: 90, 180 µg (Aprobado para niños ≥6 años)	200 µg	200-400 µg	>400 µg
Suspensión de budesónida para nebulización (Genéricos y Pulmicort) 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg (Aprobado para niños de 1 a 8 años)	0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg
Ciclesonida (Alvesco) MDI: 80, 160 µg (Aprobado para niños ≥12 años)	80 µg	80-160 µg	160 µg
Flunisolida (Aerospan) MDI: 80 µg/pulverización (Aprobado para niños ≥6 años)	80 µg	80-160 µg	160 µg
Propionato de fluticasona (Flovent, Flovent Diskus) MDI: 44, 110, 220 µg DPI: 50, 100, 250 µg (44 y 50 µg aprobados para niños ≥4 años)	88-176 µg 100-200 µg	176-440 µg 200-500 µg	>440 µg >500 µg
Furoato de fluticasona (Arnuity Ellipta) DPI: 100, 200 µg (Aprobado para niños ≥12 años)	100 µg	100-200 µg	200 µg
Furoato de Mometasona (Asmanex, Asmanex Twisthaler) MDI: 100, 200 µg DPI: 110, 220 µg (Aprobado para niños ≥4 años)	110 µg 100 µg	110 µg 100 µg	110 µg 100 µg

DPI, inhalador de polvo seco; MDI, inhalador presurizado.

Adaptada de National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma—summary report 2007, J Allergy Clin Immunol 120(Suppl):S94-S138, 2007.

sustancialmente el riesgo de muerte atribuida al asma si se usa regularmente. Dado que gracias a la terapia con CI se pueden conseguir todos los objetivos del tratamiento de esta enfermedad, se ve como un tratamiento de primera línea para el asma persistente.

En la actualidad disponemos de siete CI aprobados por la FDA. Las guías de los NIH ofrecen una clasificación por equivalencias (v. tabla 169.13), aunque carecemos de comparaciones directas de eficacia y seguridad. Los CI están disponibles en MDI (*metered-dose inhalers*, o inhaladores con válvula dosificadora) que utilizan hidrofluoroalcano (HFA) como su propelente, DPI (*dry powder inhalers*, o inhaladores de polvo) o en suspensión para nebulización. El propionato de fluticasona, el furoato de fluticasona, el furoato de mometasona, la ciclesónida y, en menor medida, la budesónida se consideran CI de «segunda generación» en el sentido de que tienen mayor potencia antiinflamatoria y menor biodisponibilidad sistémica (y, por tanto, potencial de producir efectos adversos sistémicos), debido a un extenso metabolismo hepático del primer paso. La selección de la dosis inicial de CI se basa en la determinación de la gravedad de la enfermedad.

Aunque el tratamiento con CI puede ser muy eficaz, ha habido cierta oposición a tratar niños con CI debido a la preocupación de los padres y, ocasionalmente, de los médicos debido a los posibles efectos adversos derivados de su uso crónico. Los efectos clínicos adversos que aparecen durante los tratamientos continuos con corticoides sistémicos no se han visto, o solo raramente, en los niños que reciben CI en las dosis recomendadas. El riesgo de efectos adversos por tratamiento con CI se relaciona con la dosis y frecuencia con la que se administran estos (tabla 169.14). Las dosis altas ($\geq 1.000 \mu\text{g/día}$ en niños) y la administración frecuente (4 veces/día) tienen más probabilidades de producir efectos adversos sistémicos. Los niños que se mantienen con dosis altas de CI también tienen más posibilidades de necesitar ciclos de corticoides sistémicos para las exacerbaciones del asma, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos derivados de ellos.

Los efectos adversos de los CI que más se encuentran son locales: **candidiasis** oral y **disfonía** (voz ronca). La candidiasis se debe a una irritación mucosa inducida por el propelente y una inmunosupresión local, y la disfonía se debe a una miopatía de cuerdas vocales. Estos efectos dependen de la dosis y son más comunes en sujetos que reciben dosis altas de CI o tratamiento corticoideo oral. La incidencia de estos efectos adversos puede

minimizarse mucho usando un espaciador de CI con MDI, porque los espaciadores reducen el depósito orofaringeo del fármaco y del propelente. También se recomienda el enjuague bucal con la técnica de «enjuagar y escupir» tras el uso del CI.

El potencial de supresión del crecimiento con el uso prolongado de CI ha sido un aspecto preocupante sin respuesta. Sin embargo, un estudio prospectivo prolongado (CAMP) patrocinado por los NIH siguió el crecimiento y la densidad mineral ósea (DMO) de >1.000 niños (de 6 a 12 años al ingreso) con asma de leve a moderada hasta que llegaron a la edad adulta y encontraron una ligera supresión del crecimiento y osteopenia en algunos niños que recibieron CI de forma continua. Hubo un efecto supresor del crecimiento pequeño (1,1 cm), limitado (1 año), en niños que recibieron budesónida, 200 µg dos veces al día, después de cinco años de terapia. Luego se siguió la altura hasta que todos los niños alcanzaron la edad adulta (edad media 25 años). Aquellos que recibieron terapia con CI permanecieron aproximadamente 1 cm más bajos que los que recibieron placebo. Por tanto, es probable que los niños tratados con terapia de CI a largo plazo sean aproximadamente 1 cm más bajos de lo esperado como adultos, lo cual tiene poca importancia clínica. La DMO no fue diferente en aquellos que recibieron budesónida versus placebo durante el estudio, mientras que un estudio de seguimiento después de aproximadamente siete años encontró un ligero efecto dependiente de la dosis de los CI sobre la acumulación mineral ósea en los varones exclusivamente. Se observó un mayor efecto sobre la DMO al aumentar el número de ciclos de corticoides orales para el asma aguda, así como un riesgo de osteopenia, de nuevo limitado a los niños. Estas observaciones se hicieron con dosis bajas de budesónida; las dosis mayores de CI, especialmente de los fármacos más potentes, tienen un mayor potencial de producir efectos adversos. Por ello, se recomiendan el cribado y las medidas de prevención de los efectos adversos de los corticoides en los pacientes que reciben dosis altas de CI, ya que es probable que estos pacientes precisen ciclos sistémicos en las exacerbaciones (v. tabla 169.14).

Corticoides sistémicos

El desarrollo de los CI de segunda generación, usados en combinación con un ABAL en un mismo dispositivo, ha permitido que la gran mayoría de niños con asma mantenga un buen control de la enfermedad sin corticoides

Tabla 169.14 Evaluación del riesgo de efectos adversos de los corticoides

TRASTORNOS		RECOMENDACIONES
Riesgo bajo	(≤1 factor de riesgo*) Dosis de baja a media de CI (v. tabla 169.13)	Vigilar presión arterial y peso en todas las visitas al médico Medir la altura una vez al año (estadiometría); vigilar periódicamente pérdida de velocidad de crecimiento y retraso del desarrollo puberal Animar a hacer ejercicio físico diario Asegurar un consumo dietético adecuado de calcio y vitamina D con complementos adicionales diarios de calcio si es necesario Evitar el tabaco y el alcohol Determinar la TSH si el paciente tiene antecedentes de problemas tiroideos
Riesgo medio	(si >1 factor de riesgo* considerar evaluación como riesgo alto) Dosis altas de CI (v. tabla 169.13) Al menos 4 ciclos de CO/año	Como antes más: Evaluaciones oftalmológicas anuales para vigilar la presencia de cataratas o glaucoma Densitometría basal ósea (DEXA) Considerar si el paciente tiene mayor riesgo de insuficiencia suprarrenal, especialmente con factores estresantes fisiológicos (p. ej., cirugía, accidente, enfermedad significativa)
Riesgo alto	Corticoides crónicos sistémicos (>7,5 mg diarios o equivalente durante >1 mes) ≥7 ciclos de corticoides orales/año Dosis muy altas de CI (p. ej., propionato de fluticasona ≥800 µg/día)	Como antes, más: DEXA: si la puntuación Z de DEXA ≤1 se recomienda vigilancia estrecha (cada 12 meses) Considerar remisión a especialista óseo o endocrino Evaluación de la edad ósea Hemograma completo Determinaciones de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina séricas Medidas de calcio y creatinina en orina Medidas de testosterona en varones, estradiol en mujeres premenopáusicas amenorreicas, vitamina D (25-OH y 1,25-OH vitamina D), hormona paratiroidea y osteocalcina Telopeptidos urinarios para los que reciben tratamientos de CO frecuentes o prolongados Suponer insuficiencia suprarrenal en caso de factores estresantes fisiológicos (p. ej., cirugía, accidente, enfermedad relevante)

*Factores de riesgos de osteoporosis: presencia de otra(s) enfermedad(es) crónica(s), medicamentos (corticoides, antiepilepticos, heparina, diuréticos), peso corporal bajo, antecedente familiar de osteoporosis, antecedente de fractura significativa desproporcionada respecto a traumatismo, caídas recurrentes, alteración de la visión, consumo de dieta pobre en calcio y vitamina D, y factores relacionados con el estilo de vida (reducción de la actividad física, tabaco y consumo de alcohol).

CI, corticoides inhalados; CO, corticoides orales; DEXA, absorciometría de doble energía; TSH, tirotropina.

orales (CO) de mantenimiento. El tratamiento con CO se usa sobre todo para tratar las exacerbaciones del asma y, en casos raros, en niños con enfermedad grave. En estos pacientes hay que hacer todo lo posible para excluir cualquier trastorno asociado y mantener la dosis de ≤20 mg en días alternos. Las dosis que superan esta cantidad se asocian a numerosos efectos adversos (v. cap. 593). Para determinar la necesidad de tratamiento continuo con CO debe considerarse una reducción gradual de la dosis oral de corticoides (en semanas a varios meses), con una vigilancia cercana de los síntomas del paciente y de la función pulmonar.

La prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona por vía oral se absorben rápidamente y casi completamente, con concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1-2 horas. La prednisona es un profármaco inactivo que debe biotransformarse mediante un metabolismo de primer paso hepático en prednisolona, su forma activa. Los corticoides se metabolizan en el hígado en compuestos inactivos, y la rapidez de este metabolismo está influenciada por interacciones farmacológicas y estados morbosos. Los anticonvulsivantes (difenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina) aumentan el metabolismo de la prednisolona, la metilprednisolona y la dexametasona, y la metilprednisolona es la que más afectada resulta. La rifampicina también aumenta la eliminación de los corticoides y puede reducir su efecto terapéutico. Otros medicamentos (el ketoconazol, los anticonceptivos orales) pueden retrasar significativamente el metabolismo de los corticoides. Algunos macrólidos como eritromicina y claritromicina solo retrasan la eliminación de la metilprednisolona.

La terapia continuada con CO puede producir varios efectos adversos a lo largo del tiempo (v. cap. 595). Algunos de estos efectos ocurren de inmediato (efectos metabólicos), mientras otros pueden aparecer de forma insidiosa en varios meses a años (supresión del crecimiento, osteoporosis, cataratas). La mayoría de los efectos adversos aparece dependiendo de la dosis acumulada y la duración. Los niños que precisan ciclos cortos habituales o frecuentes de CO, en especial con dosis altas concurrentes de CI, deben someterse a un estudio de cribado de efectos adversos corticoideos (v. tabla 169.14) y recibir medidas preventivas de la osteoporosis (v. cap. 726).

β-agonistas de acción larga inhalados

Aunque están considerados como medicamentos controladores diarios, los ABAL (*salmeterol, formoterol*) no están destinados al tratamiento en monoterapia del asma persistente puesto que pueden incrementar el riesgo de

exacerbaciones graves del asma (*ingreso en UCI, intubación endotraqueal*) y de muertes relacionadas con el asma cuando se usa sin un CI. El mecanismo probable implica la capacidad de los ABAL de «enmascarar» el empeoramiento de la inflamación del asma y la gravedad del asma, lo que lleva a un retraso en la búsqueda de atención urgente y un mayor riesgo de una exacerbación potencialmente mortal. A pesar de que ambos, el salmeterol y el formoterol, presentan un efecto prolongado (≥12 horas), el salmeterol tiene un inicio de acción prolongado (60 min), mientras que el inicio de acción del formoterol es rápido (5-10 min) después de la administración. Dada su acción larga, los ABAL son adecuados para pacientes con asma nocturna y sujetos que necesitan usar ABAL frecuentemente durante el día para evitar el broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE), pero solo en combinación con CI. Hay que señalar que la FDA exige que en la etiqueta de todos los medicamentos que contienen ABAL se avise del aumento de los episodios graves de asma asociados a estos fármacos. Además, la FDA recomienda que, una vez que el paciente esté bien controlado con la combinación CI/ABAL, el componente ABAL sea eliminado y se continúe el tratamiento solo con el CI.

Terapia combinada de CI/ABAL

La terapia combinada de CI/ABAL se recomienda para pacientes que no están bajo control óptimo con terapia de CI sola y aquellos con asma moderada o grave persistente. En aquellos que no están adecuadamente controlados con CI solo, la terapia combinada de CI/ABAL es superior a la terapia complementaria con un ARLT o teofilina o duplicando la dosis de ICS. Los beneficios incluyen una mejora en la función pulmonar basal, menor necesidad de terapia con ABAC de rescate, mejor calidad de vida y menos exacerbaciones del asma. Un gran estudio realizado por CARE Network, patrocinado por NIH, descubrió que en niños controlados de manera inadecuada con la terapia con CI en dosis bajas, la combinación de dosis bajas de fluticasona salmeterol (100 µg/21 µg) dos veces al día era casi dos veces más efectiva que otros regímenes de intensificación, incluyendo fluticasona (250 µg) dos veces al día o dosis bajas de fluticasona (100 µg dos veces al día) más montelukast una vez al día, con la mayor mejora en la reducción de las exacerbaciones que requieren prednisona y abandonos del estudio debido al asma mal controlado. Además, la combinación de fluticasona/salmeterol fue tan efectiva como la fluticasona de dosis media y fue superior a la terapia combinada de fluticasona/montelukast en niños negros, argumentando en contra de la idea de que los niños negros son

más propensos a las exacerbaciones graves y asmáticas que los niños blancos cuando se tratan con terapia combinada de CI/ABAL. A pesar de su eficacia y uso generalizado, se ha cuestionado la seguridad a largo plazo de los ABAL, incluso cuando se usan en combinación con CI en un solo inhalador. Para abordar esta preocupación de eventos raros y graves relacionados con el asma con el uso de CI/ABAL, grandes ensayos controlados aleatorizados (ECA) compararon la seguridad de la combinación de CI/ABAL frente a la monoterapia con CI. Se aleatorizaron dos estudios de >23.000 adultos y adolescentes ≥ 12 años con diversos niveles de gravedad del asma para recibir monoterapia con CI (dosis baja o media) versus CI/ABAL equivalente (fluticasona vs fluticasona/salmeterol; budesónida vs budesónida/formoterol) durante 26 semanas para determinar si pueden darse diferencias pequeñas pero significativas en la hospitalización por asma, la intubación o la muerte por asma atribuibles a CI/ABAL. No se produjeron intubaciones ni muertes por asma durante el estudio, y no se observaron diferencias en las hospitalizaciones por asma entre los grupos de tratamiento. Un estudio pediátrico similar inscribió a >6.000 niños de 4 a 11 años de edad con distintos niveles de gravedad del asma para recibir fluticasona (dosis baja o media) o una dosis equivalente de fluticasona/salmeterol durante 26 semanas, con hallazgos similares sin diferencias significativas en eventos relacionados con el asma grave entre los grupos de tratamiento. Estos estudios sugieren enérgicamente que el uso de la combinación CI/ABAL en niños y en adultos con asma moderada-grave persistente es tanto segura como eficaz.

Fármacos modificadores de los leucotrienos

Los leucotrienos son mediadores proinflamatorios potentes que pueden inducir el broncoespasmo, la secreción de moco y el edema de las vías respiratorias. Se han obtenido dos clases de modificadores de los leucotrienos: los inhibidores de la síntesis de leucotrienos y los antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT). El zileutón, el único inhibidor de la síntesis de leucotrienos, no está autorizado para niños <12 años. Como el zileutón puede aumentar las enzimas hepáticas en el 2-4% de los pacientes, e interactúa con medicamentos metabolizados por el sistema del citocromo P-450, pocas veces se receta a niños con asma.

Los ARLT tienen propiedades broncodilatadoras y antiinflamatorias dirigidas y reducen la broncoconstricción inducida por el ejercicio, el ácido acetilsalicílico y el alérgeno. Los ARLT se recomiendan como tratamiento alternativo para el asma leve persistente y como medicamento «complementario» a los CI para la persistente moderada. La FDA ha autorizado dos ARLT para niños: el montelukast y el zafirlukast. Los dos reducen los síntomas del asma, reducen la necesidad de β-agonistas de rescate y mejoran modestamente la función pulmonar. El **montelukast**, que la FDA permite usar en niños ≥ 1 año, se administra una vez al día, mientras el **zafirlukast** está aprobado por la FDA para niños ≥ 5 años y se administra dos veces al día. Los ARLT son menos eficaces que los CI en los pacientes con asma persistente leve (p. ej., los CI mejoran en general la función pulmonar un 5-15%, mientras que los ARLT la mejoran un 2-7,5%). Los ARLT tienen pocos efectos adversos significativos, aunque se han descrito casos de cambios del estado de ánimo y suicidio en adolescentes tras recibir montelukast. Cuando se prescribe por primera vez montelukast, existe la precaución de informar a la familia y al niño que, si se notan cambios en el estado de ánimo tras empezar el tratamiento con montelukast, deben abandonar su uso y contactar con su médico.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

El **cromoglicato** y el **nedocromilo** son fármacos considerados antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque tienen poca eficacia como tratamiento controlador continuado para el asma. Pueden bloquear el BIE y el broncoespasmo causado por exposición a un alérgeno. Sin embargo, ambos medicamentos se consideran fármacos controladores alternativos para niños con asma leve persistente, las guías GINA de 2016 ya no recomiendan el **cromoglicato o nedocromilo**. Dado que inhiben el BIE y las respuestas provocadas por alérgenos, el cromoglicato (el nedocromilo ya no está disponible en Estados Unidos) puede utilizarse como alternativa o añadido a los ABAC para estas circunstancias concretas.

La **teofilina** es considerada un inhibidor de la fosfodiesterasa con efectos broncodilatadores y antiinflamatorios que puede reducir los síntomas del asma y el uso de ABAC de rescate. A pesar de que las guías del National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) continúan incluyendo a la teofilina como un medicamento complementario a los CI en niños en edad escolar en el tercer escalón de tratamiento y superiores, raramente se utiliza en niños hoy en día dada su potencial toxicidad. La teofilina tiene una ventana terapéutica estrecha, con sobredosis asociada a dolores de cabeza, vómitos, arritmias cardíacas, convulsiones y muerte. Por tanto, cuando se usa hay que

vigilar de forma periódica y cuidadosa sus concentraciones, en especial si el paciente tiene una enfermedad vírica asociada a fiebre o toma un medicamento que se sepaa que retrasa el aclaramiento de teofilina. Como resultado, las guías de la GINA 2016 no recomiendan más el uso de teofilina en ningún nivel de gravedad o de control del asma.

Anticolinérgicos inhalados de acción prolongada

El **tiotropio** es un agente anticolinérgico de acción prolongada (tiempo de acción de 24 horas) aprobado por la FDA para uso en niños con asma ≥ 12 años. Los estudios en adultos y adolescentes han encontrado que el tiotropio es equivalente a un ABAL cuando se usa en combinación con un CI. También se ha encontrado que reduce las exacerbaciones y mejora la función pulmonar en pacientes con asma pobemente controlada a pesar del tratamiento con productos combinados de CI/ABAL.

Inmunoterapia con alérgenos

La inmunoterapia con alérgenos (AIT, *allergen immunotherapy*) implica la administración de dosis crecientes gradualmente de alérgenos a una persona con enfermedad alérgica para reducir o eliminar la respuesta alérgica del paciente a esos alérgenos, incluida la rinoconjuntivitis alérgica y el asma. Cuando se administra adecuadamente a un candidato apropiado, la AIT es una terapia segura y efectiva capaz no solo de reducir o prevenir los síntomas, sino también de alterar potencialmente la historia natural de la enfermedad al minimizar la duración de la enfermedad y prevenir la progresión de la misma. La AIT convencional se administra por vía subcutánea (inmunoterapia subcutánea, ITSC) bajo la dirección de un alergólogo experimentado. La inmunoterapia sublingual (ITSL) es menos potente pero aún puede ser efectiva y tiene menos potencial de producir reacciones adversas alérgicas graves.

El objetivo de ITSC o ITSL es aumentar la dosis del extracto del alérgeno administrado para alcanzar una dosis de mantenimiento terapéutico de cada alérgeno principal, de manera que minimice la probabilidad de reacciones alérgicas sistémicas. Para la ITSC, los extractos de alérgenos se formulan para cada paciente en base a sensibilizaciones a alérgenos documentadas y exposiciones problemáticas. Las dosis de mantenimiento generalmente se administran mensualmente para ITSC o diariamente para ITSL, hasta completar un total de 3-5 años. La mayoría de los ensayos controlados que examinan la eficacia de la AIT en el asma alérgica estacional o perenne son favorables. Un metaanálisis de 20 ensayos que examinó los efectos de la ITSC sobre el asma alérgica reveló una mejoría significativa con menos síntomas, mejor función pulmonar, menor necesidad de medicación y reducción de HRB.

Aunque la AIT se considera segura, la probabilidad de **anafilaxia** siempre existe cuando los pacientes reciben extractos que contienen alérgenos a los que están sensibilizados. Las reacciones alérgicas transitorias locales son comunes (ITSC: reacción alérgica en el sitio de inyección; ITSL: picazón oral leve). Las reacciones alérgicas sistémicas se han reportado muy raramente con ITSL, por lo que generalmente se administra en el domicilio. En comparación, las reacciones alérgicas sistémicas ocurren con mayor frecuencia con ITSC, con anafilaxia mortal en aproximadamente uno de cada dos millones de inyecciones. Debido a los riesgos de reacciones alérgicas sistémicas a ITSC, las precauciones estándar incluyen la administración de ITSC en entornos médicos donde esté disponible un médico con acceso a equipos de emergencia y medicamentos necesarios para el tratamiento de la anafilaxia (v. cap. 174). Los pacientes deben ser observados en el consultorio durante 30 minutos después de cada inyección porque la mayoría de las reacciones sistémicas a ITSC comienzan dentro de este período de tiempo. La ITSC *nunca debe administrarse en el domicilio o por personal no capacitado*. Debido a las complejidades y riesgos de la administración, el ITSC solo debe ser administrado por un alergólogo experimentado.

El AIT debe suspenderse en pacientes que no hayan mostrado mejoría después de un año recibiendo dosis de mantenimiento de un extracto o extractos alérgenos apropiados, o que presenten una reacción alérgica sistémica o reacción adversa.

Terapias biológicas

Las terapias biológicas son proteínas genéticamente modificadas derivadas de genes humanos y diseñadas para inhibir mediadores inmunes específicos de la enfermedad. Varias están aprobadas por la FDA como terapias de control adicionales (es decir, además de las terapias de control convencionales) para el asma grave en adultos y niños.

Omalizumab (anticuerpo anti-IgE). El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE y evita que esta se una a su vez al receptor de afinidad alta de la IgE, de este modo bloquea las respuestas alérgicas y la inflamación mediadas por la IgE. Está aprobado por la FDA

para pacientes >6 años con asma alérgica grave que continúa teniendo un control inadecuado de la enfermedad con corticoides inhalados u orales. El omalizumab puede mejorar el control del asma al tiempo que permite la reducción de la dosis de Cl y/o CO. El omalizumab se ha estudiado en niños de zonas urbanas con asma propensa a exacerbaciones. Cuando se agrega al controlador indicado en las guías, el omalizumab reduce las exacerbaciones (50%) que alcanzan su punto máximo en las temporadas de primavera y otoño. Un estudio de seguimiento prospectivo del tratamiento preestacional confirmó el efecto sobre las exacerbaciones estacionales de otoño y demostró cómo el omalizumab restablece las respuestas inmunitarias antivirales (IFN- α) al rinovirus (el desencadenante infeccioso más común de las exacerbaciones) que se ven afectadas por los mecanismos mediados por IgE. Se administra cada 2-4 semanas por vía subcutánea en función del peso corporal y las concentraciones séricas de IgE. El omalizumab se tolera generalmente bien, aunque puede haber reacciones en la zona de inyección local. Se han dado reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxia) en aproximadamente el 0,1% de las inyecciones. Por ello, el envase del fármaco incluye un aviso de recuadro negro de la FDA respecto a reacciones adversas anafilácticas potencialmente graves y mortales.

Mepolizumab (anticuerpo anti-IL-5). El mepolizumab, un anticuerpo anti-IL-5 que bloquea la eosinofilopoyesis mediada por IL-5, reduce el número de exacerbaciones del asma y disminuye los eosinófilos en esputo y sangre mientras que permite una reducción significativa de la dosis de CO en adultos con asma eosinofílica severa propensa a exacerbaciones. Se administra por vía subcutánea cada cuatro semanas y está aprobado por la FDA para niños con asma eosinofílica grave ≥ 12 años. El reslizumab, otro agente terapéutico de anticuerpos anti-IL-5, se administra por vía intravenosa y está aprobado por la FDA para asmáticos severos ≥ 18 años (es decir, actualmente no está aprobado para su uso en niños).

Dupilumab (anticuerpo anti-receptor de IL-4). El dupilumab, un anticuerpo antirreceptor para la IL-4 que inhibe la producción de IL-4 e IL-13 (ambas citoquinas comparten el mismo receptor de IL-4) y las respuestas inmunes atópicas, reduce las exacerbaciones y los síntomas y mejora la función pulmonar en pacientes asmáticos moderados a severos con eosinofilia persistente. Aunque aún no ha sido aprobado por la FDA hay estudios en curso para niños y adultos.

Medicamentos de alivio rápido

Los medicamentos de alivio rápido o de «rescate» (ABAC, anticolinérgicos inhalados y ciclos cortos de corticoides sistémicos) se usan en el tratamiento de los síntomas del asma aguda ([tabla 169.15](#)).

β -Agonistas de acción corta inhalados

Dado su inicio rápido de acción, su eficacia y duración de acción de cuatro a seis horas, los ABAC (salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol) son los fármacos de primera elección para los síntomas del asma aguda (medicamento de «rescate») y para evitar el broncoespasmo inducido por el ejercicio (BIE). Los β -agonistas broncodilatan mediante la inducción de relajación en el músculo liso de la vía respiratoria, la reducción de la permeabilidad vascular, la reducción del edema de la vía respiratoria y la mejora de la limpieza mucociliar. El levosalbutamol, o el isómero R de salbutamol, produce menos taquicardia y temblor, que pueden ser preocupantes para muchos asmáticos. El consumo excesivo de β -agonistas se asocia a un mayor riesgo de muerte o episodios de casi muerte por asma. Esto es un aspecto preocupante para algunos pacientes con asma que se apoyan en el uso frecuente de ABAC como «remedio rápido» para su asma, en lugar de usar medicamentos controladores de forma preventiva. Es útil vigilar la frecuencia de uso de los ABAC, de manera que la utilización de al menos 1 MDI/mes o de al menos 3 MDI/año (200 inhalaciones/MDI) indica un control inadecuado del asma y necesita mejorar otros aspectos del tratamiento del asma.

Fármacos anticolinérgicos

Como broncodilatadores, los fármacos anticolinérgicos (p. ej., bromuro de ipratropio) son menos potentes que los β -agonistas. El ipratropio inhalado se usa sobre todo en el tratamiento del asma aguda grave. Cuando se usa combinado con salbutamol, el ipratropio puede mejorar la función pulmonar y reducir la frecuencia de hospitalizaciones en niños que acuden al departamento de urgencias con asma aguda. El ipratropio tiene pocos efectos adversos sobre el sistema nervioso central y está disponible en MDI y preparado para nebulización. Aunque se usa ampliamente en los niños con exacerbaciones de asma de todas las edades, está autorizado por la FDA para niños >12 años. También está disponible una combinación de ipratropio/albuterol tanto en formulaciones nebulizadas (genéricas y Duoneb) como aerosol (Combivent Respimat).

Dispositivos de administración y técnica de inhalación

Los medicamentos inhalados se administran en forma de aerosol en un MDI, un DPI o una suspensión administrada mediante un nebulizador. Antes, los MDI, que exigían coordinación y el uso de un espaciador, dominaban el mercado. Los **espaciadores**, recomendados para la administración de todos los medicamentos en MDI, son herramientas sencillas y baratas que: 1) reducen la coordinación necesaria para el uso de los MDI, en especial en los niños pequeños; 2) mejoran el depósito del fármaco inhalado en la vía respiratoria inferior; y 3) minimizan el riesgo de efectos adversos orofaríngeos mediados por fármacos y propelentes (disfonía y aftas). La técnica de inhalación óptima de cada pulverización de medicamento administrado mediante un MDI es una inhalación lenta (cinco segundos) seguida del mantenimiento de la respiración de 5 a 10 segundos. No es necesario ningún tiempo de espera entre las pulverizaciones del medicamento. Los niños en edad preescolar no pueden realizar esta técnica de inhalación. Como resultado, los medicamentos con MDI deben entonces administrarse con un espaciador y una mascarilla usando una técnica diferente: cada pulverización se administra con la respiración habitual durante unos 30 segundos o 5-10 respiraciones, se mantiene un sello estanco y el habla, la tos o el llanto empujarán el medicamento fuera del espaciador. Esta técnica no administrará tanto medicamento por pulverización como la técnica de MDI óptima usada en niños mayores y adultos.

Los **inhaladores de polvo seco** (DPI, p. ej., Diskus, Flexhaler, Autohaler, Twisthaler, Aerolizer, Ellipta) son populares por su sencillez de uso, aunque es necesario un flujo inspiratorio adecuado. Los DPI se activan por la respiración (el fármaco sale solo cuando se aspira con el dispositivo) y no son necesarios espaciadores. Se recomienda enjuagarse la boca tras el uso de los CI para eliminar el CI depositado en la mucosa oral y reducir el deglutió y el riesgo de candidiasis bucofaríngea.

Los **nebulizadores** son la piedra angular del tratamiento con aerosoles de lactantes y niños pequeños. Una ventaja derivada del uso de los nebulizadores es la técnica sencilla necesaria de respiración relajada. La respiración nasal preferente, las vías respiratorias pequeñas, el volumen corriente bajo y la elevada frecuencia respiratoria de los lactantes dificultan mucho la llegada del fármaco inhalado a las vías respiratorias. Las desventajas de los nebulizadores son que necesitan una fuente de energía, la incomodidad de que el tratamiento dura unos 5 minutos y la posibilidad de contaminación bacteriana.

Exacerbaciones del asma y su tratamiento

Las exacerbaciones del asma son episodios agudos o subagudos de empeoramiento progresivo de los síntomas y de la obstrucción al flujo de aire. La obstrucción al flujo aéreo durante las exacerbaciones puede hacerse extensa y provocar una insuficiencia respiratoria que ponga en peligro la vida. Las exacerbaciones empeoran a menudo durante el sueño (entre la medianoche y las 8 de la mañana) cuando la inflamación y la hiperreactividad de la vía respiratoria están en su momento máximo. Los ABAC, que son el tratamiento de primera línea para los síntomas y las exacerbaciones del asma, aumentan el flujo sanguíneo pulmonar a través de zonas obstruidas y sin oxigenar de los pulmones con el incremento de la dosis y la frecuencia. Cuando la obstrucción respiratoria no se resuelve con ABAC, el desequilibrio entre la ventilación y la perfusión puede producir una hipoxemia, lo que puede perpetuar el trastorno. Las exacerbaciones graves y progresivas deben tratarse en un centro médico, con la administración de oxígeno complementario como tratamiento de primera línea y vigilancia estrecha por si surge un empeoramiento. Las complicaciones que pueden aparecer durante una exacerbación grave son las atelectasias (común) y las fugas de aire en el tórax (neumomediastino, neumotórax; raro).

Una exacerbación grave de asma que no mejora con tratamiento estándar se denomina **estado asmático**. El tratamiento inmediato de la exacerbación del asma implica una evaluación rápida de la gravedad de la obstrucción y una valoración del riesgo de un deterioro clínico adicional ([Fig. 169.8](#); v. [tablas 169.14 y 169.15](#)). En la mayoría de los pacientes, las exacerbaciones mejorarán con tratamientos broncodilatadores frecuentes y un ciclo de corticoides sistémicos. El tratamiento óptimo del niño con una exacerbación asmática debe incluir, no obstante, una evaluación más exhaustiva de los acontecimientos que han conducido a la exacerbación y de la gravedad de la enfermedad subyacente. De hecho, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones asmáticas ayudan a definir la gravedad del asma del paciente. Aunque la mayoría de los niños que padecen episodios de asma peligrosos para la vida tienen un asma de moderada a grave en función de otros criterios, algunos niños con asma parecen tener una enfermedad leve excepto cuando sufren exacerbaciones graves y casi mortales. Los factores de riesgo biológicos, ambientales, económicos y psicosociales asociados a la

Tabla 169.15 Tratamiento de las exacerbaciones del asma (estado asmático)**EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL INGRESO**

Anamnesis dirigida	Inicio de exacerbación actual Frecuencia y gravedad de síntomas diurnos y nocturnos y limitación de la actividad Frecuencia de uso de broncodilatador de rescate Medicamentos actuales y alergia Posibles desencadenantes Antecedente de ciclos de esteroides sistémicos, visitas al departamento de urgencias, hospitalización, intubación o episodios que ponen la vida en peligro
Evaluación clínica	Observaciones de la exploración física: constantes vitales, disnea, movimiento del aire, uso de músculos accesorios, retracciones, grado de ansiedad, alteración del estado mental Pulsioximetría Función pulmonar (diferir en pacientes con insuficiencia respiratoria de moderada a intensa o antecedente de enfermedad lábil)
Factores de riesgo de morbilidad y muerte por asma	Véase la tabla 169.16

TRATAMIENTO

Fármaco	Mecanismos de acción y posología	Precauciones y efectos adversos
Oxígeno (mascarilla o cánula nasal)	Tratar la hipoxia	Vigilar pulsioximetría para mantener la saturación de O ₂ >92% Vigilancia cardiorrespiratoria
β-agonistas de acción corta inhalados:	Broncodilatador	Durante las exacerbaciones las dosis frecuentes o continuas pueden producir vasodilatación pulmonar, desequilibrios V/Q e hipoxemia Efectos adversos: palpitaciones, taquicardia, arritmias, temblor, hipoxemia
Salbutamol, solución para nebulizador (5 mg/ml concentrado; 2,5 mg/3 ml, 1,25 mg/3 ml, 0,63 mg/3 ml)	Nebulizador: 0,15 mg/kg (mínimo: 2,5 mg) con una frecuencia de cada 20 minutos durante 3 dosis cuando sea necesario, entonces 0,15-0,3 mg/kg hasta 10 mg cada 1-4 horas cuando sea necesario, o hasta 0,5 mg/kg/hora por nebulización continua	Nebulizador: cuando se administra en formas concentradas se diluye con solución salina hasta 3 ml de volumen total nebulizado
Salbutamol MDI (90 µg/pulverización)	2-8 pulverizaciones hasta cada 20 minutos durante 3 dosis cuando sea necesario, después cada 1-4 horas cuando sea necesario	Para MDI: usar espaciador/cámara de inhalación
Levosalbutamol, solución para nebulizador (1,25 mg/0,5 ml concentrado; 0,31 mg/3 ml, 0,63 mg/3 ml, 1,25 mg/3 ml)	0,075 mg/kg (mínimo: 1,25 mg) cada 20 minutos durante 3 dosis, después 0,075-0,15 mg/kg hasta 5 mg cada 1-4 horas cuando sea necesario, o 0,25 mg/kg/hora mediante nebulización continua	Levosalbutamol: 0,63 mg son equivalentes a 1,25 mg de salbutamol estándar en cuanto a eficacia y efectos adversos
Corticoides sistémicos:	Antiinflamatorio	Si el paciente se ha expuesto a la varicela o el sarampión, considerar profilaxis pasiva con inmunoglobulinas; también riesgo de complicaciones por herpes simple y tuberculosis Para dosis diaria la administración a las 08:00 minimiza la supresión suprarrenal A los niños puede serles útil una reducción progresiva de la dosis si el ciclo supera los 7 días Vigilancia de efectos adversos: los ciclos cortos de tratamiento tienen riesgo de producir numerosos efectos adversos corticoideos (v. cap. 595); véase en la tabla 169.14 las recomendaciones en cuanto al cribado de los efectos adversos
Prednisona: comprimidos de 1, 2,5, 5, 10, 20 y 50 mg Metilprednisolona: comprimidos de 2, 4, 8, 16, 24 y 32 mg Prednisolona: comprimidos de 5 mg; solución de 5 mg/5 ml y 15 mg/5 ml	0,5-1 mg/kg cada 6-12 horas durante 48 horas, después 1-2 mg/kg/día cada 12 horas (máximo: 60 mg/día) Ciclos cortos para la exacerbación: 1-2 mg/kg/día cada 12 o 24 horas durante 3-7 días (i.m., i.v.)	
Dexametasona Anticolinérgicos:	Ver texto Mucolítico/broncodilatador	Ver texto No deben usarse como tratamiento de primera línea; añadido al tratamiento β ₂ agonista
Ipratropio: solución para nebulizador de 0,5 mg/2,5 ml; MDI 18 µg/inhalación Ipratropio con salbutamol: solución para nebulizador (0,5 mg de ipratropio + 2,5 mg de salbutamol/vial de 3 ml)	Nebulizador: 0,5 mg cada 6-8 horas (tres o cuatro veces al día) cuando sea necesario MDI: 2 pulverizaciones cada 6 horas 1 vial con nebulizador cada 6 horas	Nebulizador: puede mezclar ipratropio con salbutamol

Tabla 169.15

Tratamiento de las exacerbaciones del asma (estado asmático) (cont.)

Fármaco	Mecanismos de acción y posología	Precauciones y efectos adversos
Epinefrina simpaticomimética inyectable:	Broncodilatador	Para circunstancias extremas (p. ej., insuficiencia respiratoria inminente a pesar de dosis altas de ABAC inhalados, insuficiencia respiratoria)
Adrenalina 1 mg/ml (1:1.000) Dispositivo de autoinyección EpiPen (0,3 mg; EpiPen Jr 0,15 mg)	s.c. o i.m.: 0,01 mg/kg (dosis máxima 0,5 mg); puede repetirse tras 15-30 minutos	
Terbutalina (1 mg/ml)	Infusión i.v. continua (solo terbutalina): 2-10 µg/kg de dosis de carga, seguido de 0,1-0,4 µg/kg/minutos Ajustar en incrementos de 0,1-0,2 µg/kg/minuto cada 30 minutos, dependiendo de la respuesta clínica	La terbutalina es un β-agonista selectivo comparado con la epinefrina Vigilancia con infusión continua: vigilancia cardiorrespiratoria, pulsioximetría, presión arterial, potasio sérico Efectos adversos: temblor, taquicardia, palpitaciones, arritmia, hipertensión, cefaleas, nerviosismo, náuseas, vómitos, hipoxemia

EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL ALTA

Estabilidad médica

Alta domiciliaria si se ha producido una mejora mantenida y los tratamientos broncodilatadores se administran como máximo cada 3 horas, la exploración física es normal, el FEM >70% del predicho o mejor valor personal y la saturación de oxígeno >92% a aire ambiente

Supervisión en casa

Capacidad de administrar la intervención y de observar y responder adecuadamente a un deterioro clínico

Educación sobre el asma

Véase la [tabla 169.8](#)

ABAC, agonistas β-adrenérgicos de acción corta; FEM, flujo espiratorio máximo; i.m., intramuscular; MDI, inhalador con válvula dosificadora; s.c., subcutánea; V/Q, ventilación-perfusión.

morbilidad y mortalidad del asma pueden servir, asimismo, de guía a esta evaluación ([tabla 169.16](#)).

Las exacerbaciones del asma, aunque es característico que difieran entre diferentes individuos, tienden a parecerse en el mismo paciente. Las exacerbaciones graves del asma, que producen insuficiencia respiratoria, hipoxia, hospitalización o fracaso respiratorio, son los mejores factores pronósticos de las futuras exacerbaciones peligrosas para la vida o de episodios de asma mortal. Además de distinguir a tales niños de riesgo alto, algunos experimentan exacerbaciones que evolucionan a lo largo de días, con una obstrucción al flujo de aire resultado de una inflamación progresiva, un descamado epitelial y los tapones o moldes de moco en las vías respiratorias. Cuando es extrema puede aparecer insuficiencia respiratoria debida al cansancio y exigir ventilación mecánica durante varios días. Por el contrario, algunos niños experimentan exacerbaciones de inicio brusco que pueden deberse a una HRB extrema y a una tendencia fisiológica al cierre de las vías respiratorias. Tales exacerbaciones, cuando son extremas, son de naturaleza asfixiante, ocurren a menudo fuera de centros médicos, se acompañan inicialmente de valores de presión parcial arterial de dióxido de carbono muy altos y tienden a necesitar solo períodos cortos de apoyo ventilatorio. Es importante reconocer las diferencias características de las exacerbaciones para optimizar el tratamiento temprano.

Tratamiento domiciliario de las exacerbaciones del asma

Las familias de todos los niños con asma deben poseer un **plan de acción escrito** (v. [fig. 169.7](#)) que guíe el reconocimiento y tratamiento de las exacerbaciones junto a los medicamentos y herramientas necesarias para tratarlas. El reconocimiento temprano de las exacerbaciones asmáticas con el fin de intensificar pronto el tratamiento puede evitar a menudo el empeoramiento e impedir que se hagan graves. Un plan de acción domiciliario escrito puede reducir el riesgo de muerte por asma un 70%. Las guías de los NIH recomiendan el tratamiento inmediato con medicamentos de «rescate» (ABAC inhalados, hasta tres tratamientos en 1 hora). Una buena respuesta se caracteriza por la resolución de los síntomas en menos de 1 hora, ningún síntoma más en las siguientes 4 horas y una mejora del FEM de al menos el 80% del mejor valor personal. Hay que contactar con el médico del niño para el seguimiento, en especial si son necesarios broncodilatadores de manera repetida en las siguientes 24-48 horas. Si el niño muestra una respuesta incompleta al tratamiento inicial con medicamentos de rescate (síntomas

Tabla 169.16

Factores de riesgo de morbilidad y mortalidad por asma

BIOLÓGICOS

Exacerbación previa grave del asma (ingreso en la unidad de cuidados intensivos, intubación para el asma)
Episodios repentinos de asfixia (insuficiencia respiratoria, paro)
Dos o más hospitalizaciones por asma en el último año
Tres o más visitas al departamento de urgencias por asma en el último año
Incremento y gran variación diurna en los flujos máximos
Uso de >2 frascos de agonistas β de acción corta por mes
Mala respuesta a la terapia con corticoides sistémicos
Género masculino
Bajo peso al nacer
Etnia no blanca (especialmente negra)
Sensibilidad a *Alternaria*

AMBIENTALES

Exposición a alérgenos
Exposición ambiental al humo del tabaco
Exposición a la contaminación del aire
Ambiente urbano

ECONÓMICOS Y PSICOSOCIALES

Pobreza
Hacinamiento
Madre <20 años
Madre con menos educación que secundaria
Atención médica inadecuada:
Inaccesible
Inasequible
Sin atención médica regular (solo emergencia)
Falta de plan de acción escrito para el asma
No se busca atención para los síntomas de asma crónica
Retraso en el cuidado de las exacerbaciones del asma
Atención hospitalaria inadecuada por exacerbación del asma
Psicopatología en el parent o hijo
Mala percepción de los síntomas o la gravedad del asma
Abuso de alcohol o sustancias

Siga este plan solo para pacientes fuera de horario. La enfermera puede decidir no seguir este plan de acción en el hogar si:

- Los padres no se sienten cómodos o no son capaces de seguir el plan.
- La enfermera no se siente cómoda con este plan, según la situación y su juicio.
- El tiempo de la enfermera no permite devolver llamadas.

En cualquier caso, dilegas a los padres que llamen al 112 si aparecen signos de dificultad respiratoria durante el episodio.

NOTA: Si el plan de acción ya se ha intentado sin éxito, vaya a «ZONA ROJA-mala respuesta» o «ZONA AMARILLA-respuesta incompleta» como indican los síntomas.

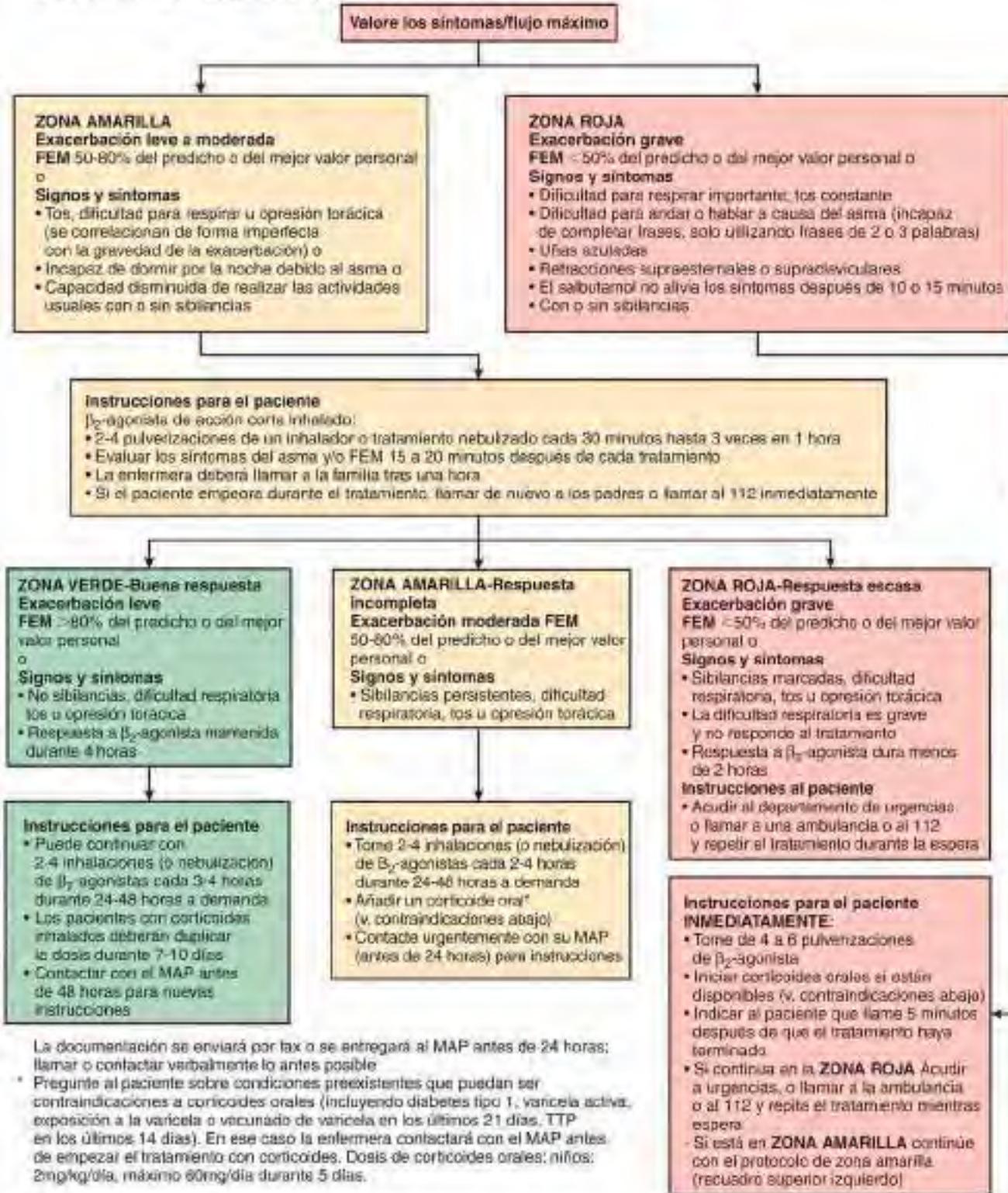


Fig. 169.8 Algoritmo para el tratamiento de los síntomas agudos de asma. DU, departamento de urgencias; FEM, flujo espiratorio máximo; MAP, médico de atención primaria. (Por cortesía de BJC Healthcare/Washington University School of Medicine, Community Asthma Program, January 2000).

persistentes o FEM <80% del mejor valor personal) debe instituirse un ciclo corto de corticoides por vía oral (1-2 mg/kg/día de prednisona [sin superar los 60 mg/día] durante cuatro días) además del tratamiento β -agonista inhalado. También hay que contactar con el médico para obtener más instrucciones. Debe buscarse atención médica de inmediato en las exacerbaciones graves, los signos persistentes de insuficiencia respiratoria, la falta de la respuesta esperada o de una mejora mantenida tras el tratamiento inicial, un deterioro adicional o factores de riesgo alto de morbilidad o mortalidad por asma (p. ej., antecedente de exacerbaciones graves). En los pacientes con asma grave o antecedente de episodios que hayan puesto la vida en peligro, en especial si son de inicio brusco, hay que considerar la provisión de un preparado inyectable de epinefrina y posiblemente de oxígeno portátil. El uso de cualquiera de estas medidas extremas para el tratamiento domiciliario de las exacerbaciones del asma sería una indicación para llamar a emergencias para obtener ayuda urgente.

Tratamiento en el departamento de urgencias de las exacerbaciones del asma

En el departamento de urgencias los principales objetivos del tratamiento del asma son la corrección de la hipoxemia, la mejora rápida de la obstrucción al flujo aéreo y la evitación de la progresión o recidiva de los síntomas. Las intervenciones se basan en la gravedad clínica en el momento de la llegada, la respuesta al tratamiento inicial y la presencia de factores de riesgo asociados a la morbilidad y mortalidad por asma (v. tabla 169.16). Las indicaciones de una exacerbación grave son la falta de aliento, la disnea, las retracciones, el uso de músculos accesorios, la taquipneea o la cianosis con respiración trabajosa, los cambios en el estado mental, un tórax silente con poco intercambio de aire y la limitación intensa del flujo aéreo (FEM o VEMS <50% del mejor valor personal o del predicho). El tratamiento inicial incluye oxígeno complementario, β -agonistas inhalados cada 20 minutos durante 1 hora y, si es necesario, corticoides sistémicos por vía oral o intravenosa (v. tabla 169.15 y fig. 169.8). En el departamento de urgencias se ha descubierto que la dosis única oral, intravenosa o intramuscular (i.m.), de dexametasona (0,6 mg/kg, máximo 16 mg) es una alternativa efectiva a la prednisona y con una menor incidencia de emesis. Además, se debe administrar una segunda dosis de dexametasona al día siguiente, ya sea el paciente dado de alta o ingresado en el hospital. Puede añadirse ipratropio inhalado al tratamiento β -agonista si no se observa una respuesta significativa con el primer tratamiento β -agonista inhalado. En casos graves puede administrarse una inyección intramuscular de epinefrina u otro β -agonista. Debe administrarse oxígeno y continuarlo durante al menos 20 minutos tras la última inyección para compensar posibles anomalías en la ventilación-perfusión causadas por los ABAC.

La vigilancia estrecha del estado clínico, la hidratación y la oxigenación son elementos esenciales del tratamiento inmediato. Una mala respuesta al tratamiento intensificado en la última hora indica que la exacerbación no va a remitir rápidamente. Se puede dar de alta al paciente si se observa una mejora mantenida de los síntomas, las observaciones físicas son normales, el FEM >70% del mejor valor personal o del predicho y la saturación de oxígeno >92% con aire ambiente durante 4 horas. Los medicamentos para el alta son la administración de un β -agonista inhalado hasta cada 3-4 horas más un ciclo de 3-7 días de CO. También se recomienda optimizar el tratamiento controlador antes del alta. La adición de CI a un ciclo de CO en el departamento de urgencias reduce el riesgo de recidiva de la exacerbación en el mes siguiente.

Tratamiento hospitalario de las exacerbaciones del asma

En pacientes con exacerbaciones graves que no mejoran adecuadamente en 1-2 horas de tratamiento intensivo es probable que sean necesarios la observación durante una noche o el ingreso en el hospital. Otras indicaciones del ingreso hospitalario son las características de riesgo alto de morbilidad o muerte por asma (v. tabla 169.16). El ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) está indicado en pacientes con insuficiencia respiratoria grave, mala respuesta al tratamiento y con posibilidad de fracaso y parada respiratoria.

El oxígeno complementario, los broncodilatadores inhalados administrados de forma frecuente o continua y el tratamiento con corticoides sistémicos son las intervenciones tradicionales en los niños ingresados en el hospital por estado asmático (v. tabla 169.15). El oxígeno complementario se administra porque muchos niños hospitalizados con asma aguda tendrán hipoxemia tarde o temprano, especialmente por la noche y al aumentar la administración de ABAC. Los ABAC pueden administrarse con frecuencia (cada 20 minutos a 1 hora) o continuamente (5-15 mg/hora). Cuando se administran continuamente hay una absorción sistémica significativa

de β -agonistas y, debido a ello, la nebulización continua puede obviar la necesidad de tratamiento intravenoso con β -agonistas. Los efectos adversos del tratamiento β -agonista administrado con frecuencia son el temblor, la irritabilidad, la taquicardia y la hipopotasemia; la acidosis láctica es una complicación infrecuente. A los pacientes que precisan tratamiento β -agonista nebulizado frecuente o continuo se les debe someter a monitorización cardíaca. Como el tratamiento β -agonista frecuente puede producir desequilibrio entre la ventilación y la perfusión, y precipitar la hipoxemia, está indicada la oximetría. El ipratropio inhalado se añade con frecuencia al salbutamol cada 6 horas si el paciente no muestra una mejoría notable, aunque hay pocas pruebas que apoyen su uso en niños hospitalizados que reciben tratamiento β -agonista intensivo y corticoides sistémicos. Además de su posible efecto sinérgico con un β -agonista en el alivio del broncoespasmo grave puede ser beneficioso en pacientes con hipersecreción de moco o que tomen β -bloqueantes.

El tratamiento con ciclos cortos de corticoides sistémicos se recomienda en las exacerbaciones moderadas a graves de asma para acelerar la recuperación y evitar la recidiva de los síntomas. Los corticoides son eficaces en dosis únicas administradas en el departamento de urgencias, en ciclos cortos por vía oral en la clínica y en preparados orales e intravenosos en niños hospitalizados. Los estudios en niños hospitalizados con asma aguda han encontrado que los corticoides administrados por vía oral son tan eficaces como los corticoides por vía intravenosa. Según esto, podemos usar a menudo el tratamiento oral con corticoides, aunque los niños con insuficiencia respiratoria mantenida e incapaces de tolerar los preparados o líquidos orales son candidatos obvios para el tratamiento con corticoides por vía intravenosa.

Los pacientes con disnea intensa persistente y necesidades altas de oxígeno exigen evaluaciones adicionales, como la gasometría arterial, el hemograma completo, los electrolitos séricos y la radiografía de tórax, para vigilar la aparición de insuficiencia respiratoria, otros trastornos asociados, infecciones o deshidratación. La vigilancia del estado de hidratación es especialmente importante en los lactantes y niños pequeños, a los que el aumento de la frecuencia respiratoria (pérdidas insensibles) y la reducción de la ingestión oral sitúan en un mayor riesgo de deshidratación. A esta complicación se añade además la asociación de la secreción de hormona antiidiurética al estado asmático. Se recomienda la administración de líquidos en el nivel de las necesidades hidráticas de mantenimiento o ligeramente por debajo. La fisioterapia respiratoria, la espirometría incentivadora y los mucolíticos no se recomiendan durante el período agudo temprano de exacerbaciones del asma, ya que pueden desencadenar una broncoconstricción grave.

A pesar de un tratamiento intensivo, algunos niños asmáticos permanecerán en estado crítico y con riesgo de fracaso respiratorio, intubación y ventilación mecánica. Las complicaciones (p ej., fugas de aire) relacionadas con las exacerbaciones del asma aumentan con la intubación y la ventilación asistida; por lo que debe hacerse todo lo posible por aliviar el broncoespasmo y evitar el fracaso respiratorio. Varios tratamientos, como epinefrina, β -agonistas y sulfato de magnesio (25-75 mg/kg, dosis máxima de 2,5 g, por vía intravenosa en 20 minutos) por vía parenteral y el heliox inhalado (mezcla de helio y oxígeno) han mostrado cierto beneficio como tratamientos complementarios en los pacientes con estado asmático grave. La administración de sulfato de magnesio exige controlar las concentraciones séricas y el estado cardiovascular. La epinefrina o el sulfato de terbutalina parenterales (s.c., i.m. o i.v.) pueden ser eficaces en pacientes con obstrucción peligrosa para la vida que no responden a dosis altas de β -agonistas inhalados, ya que los medicamentos inhalados pueden no alcanzar la vía respiratoria inferior de los pacientes.

Es raro que una exacerbación del asma en un niño dé lugar a un fracaso respiratorio y precise intubación y ventilación mecánica. Esta última en las exacerbaciones graves del asma exige un equilibrio cuidadoso entre la presión suficiente para superar la obstrucción de la vía respiratoria y la reducción de la hiperinsuflación, el atrapado de aire y la probabilidad de barotraumatismo (neumotórax, neumomediastino) (v. cap. 439). Para minimizar la probabilidad de tales complicaciones hay que prever la ventilación mecánica y tratar a los niños con riesgo de fracaso respiratorio en una UCI pediátrica. La intubación traqueal programada con sedantes de inducción rápida y relajantes musculares es más segura que la intubación urgente. La ventilación mecánica pretende conseguir una oxigenación adecuada mientras tolera una hipercapnia de leve a moderada (PCO_2 , 50-70 mmHg) para minimizar el barotraumatismo. Los respiradores con ciclo de volumen, usando tiempos de inspiración cortos y de espiración largos, 10-15 ml/kg de volumen corriente, 8-15 respiraciones/minuto, presiones máximas <60 cmH₂O y sin presión teleespiratoria positiva, son los parámetros de ventilación mecánica iniciales que pueden conseguir estos objetivos. No se recomiendan la percusión torácica ni el lavado de la vía respiratoria como medidas de alivio de los tapones de moco porque pueden inducir

más broncoespasmo. Considerando la naturaleza de las exacerbaciones del asma que llevan al fracaso respiratorio, las que son de inicio brusco o rápido tienden a resolverse con rapidez (de unas horas a 2 días); por el contrario, las que progresan gradualmente hasta el fracaso respiratorio pueden necesitar de varios días a semanas de ventilación mecánica. Estos casos prolongados se complican con una miopatía inducida por corticoides, que pueden llevar a una debilidad muscular grave que exija una rehabilitación prolongada.

El tratamiento de las exacerbaciones graves de los niños en los centros médicos suele ser satisfactorio, incluso cuando son necesarias medidas extremas. En consecuencia, las muertes por asma en los niños son raras en los centros médicos; la mayoría ocurre en casa o en marcos comunitarios antes de que pueda administrarse asistencia médica vital. Esto subraya la importancia del tratamiento domiciliario y comunitario de las exacerbaciones del asma, las intervenciones para evitar que la exacerbación se haga grave y los pasos para reducir la gravedad del asma. Debe fijarse una visita de seguimiento al cabo de 1-2 semanas para vigilar la mejora clínica y reforzar los elementos educativos clave, incluidos planes de acción y medicamentos controladores.

Circunstancias especiales de tratamiento

Tratamiento de lactantes y niños pequeños

Los episodios de sibilancias recidivantes en niños en edad preescolar son comunes; ocurren en hasta un tercio de esta población. La mayoría de ellos mejorará e incluso quedará asintomática durante los años escolares prepúberales, mientras que otros tendrán un asma persistente a lo largo de toda la vida. Todos exigen tratamiento de sus sibilancias recidivantes (v. tablas 169.5, 169.6 y 169.11). Las guías de los NIH recomiendan una evaluación del riesgo para identificar a los niños en edad preescolar con más posibilidades de tener asma persistente. Una implicación de esta recomendación es que estos niños de riesgo alto pueden ser candidatos para un tratamiento habitual del asma, incluido el tratamiento controlador diario y la intervención temprana de las exacerbaciones (v. tablas 169.7, 169.8 y 169.11). En los niños pequeños con antecedentes de exacerbaciones moderadas a graves la budesónida nebulizada está aprobada por la FDA y su uso como medicamento controlador podría evitar exacerbaciones posteriores.

Usar el tratamiento con aerosoles en lactantes y niños pequeños con asma presenta desafíos únicos. Hay dos sistemas de administración para medicamentos inhalados para este grupo de edad: el nebulizador y el MDI con espaciador/cámara espaciadora y mascarilla. Múltiples estudios demuestran la eficacia del salbutamol nebulizado en los episodios agudos y de la budesónida nebulizada en el tratamiento de las sibilancias recidivantes en lactantes y niños pequeños. En tales niños pequeños, los medicamentos inhalados a través de un MDI con espaciador y mascarilla pueden ser aceptables, aunque quizás no los preferidos debido a la escasez actual de información publicada y al hecho de que la FDA no los ha autorizado para niños <4 años.

Tratamiento del asma durante las intervenciones quirúrgicas

Los pacientes con asma tienen riesgo de padecer complicaciones relacionadas con la enfermedad debido a una intervención quirúrgica como una broncoconstricción o exacerbación del asma, atelectasias, alteración de la tos, infección respiratoria y exposición al látex que pueda inducir complicaciones de asma en pacientes alérgicos al látex. A todos los pacientes con asma se les debe evaluar antes de la intervención quirúrgica, y a aquellos que no están bien controlados se les ha de dejar tiempo para intensificar el tratamiento con el fin de mejorar la estabilidad del asma antes de la intervención si es posible. Puede estar indicado un ciclo de corticoides sistémicos en pacientes que tengan síntomas o un VEMS o FEM <80% del mejor valor del paciente. Además, los pacientes que han recibido más de 2 semanas de corticoides sistémicos o dosis de moderadas a altas de CI pueden tener riesgo de insuficiencia suprarrenal intraoperatoria. En estos pacientes el anestesiólogo debe estar alerta para proporcionar dosis restitutivas «de estrés» de corticoides sistémicos para la intervención quirúrgica y posiblemente el período postoperatorio.

PRONÓSTICO

Aparecen tos y sibilancias recidivantes en el 35% de los niños en edad preescolar. De ellos, un tercio continúa teniendo asma persistente al final de la infancia, mientras que el resto mejora por sí mismo a lo largo de la pubertad. La gravedad del asma a los 7-10 años predice su persistencia en la vida adulta. Es probable que los niños con asma de moderada a grave y con medidas bajas de la función pulmonar tengan asma persistente de adultos. También es probable que los niños con asma leve y función pulmonar normal mejoren con el tiempo, y algunos mostrarán síntomas periódicos (sin enfermedad de meses a años), pero la remisión completa durante 5 años en la infancia es infrecuente.

PREVENCIÓN

Aunque la inflamación crónica de la vía respiratoria puede dar lugar a una reestructuración de las vías respiratorias, en la actualidad carecemos de datos que apoyen que las intervenciones antiinflamatorias tradicionales (la piedra angular del control del asma) en los niños pequeños con sibilancias recidivantes ayuden a los niños a superar el asma. Aunque los medicamentos controladores reducen la morbilidad del asma, la mayoría de los niños con asma grave continúa teniendo síntomas hasta la fase adulta temprana. Los estudios sobre los factores ambientales y el estilo de vida responsables de la menor prevalencia de asma infantil en las zonas rurales y comunidades granjeras indican que la intervención moduladora inmunitaria temprana podría evitar la aparición del asma. La hipótesis de la higiene propone que las exposiciones naturales a los microbios al principio de la vida evitarían la sensibilización alérgica durante el desarrollo inmunitario temprano, la inflamación persistente de la vía respiratoria y la reestructuración a través del microbioma precoz y el desarrollo inmune innato. Si estas exposiciones naturales tienen realmente un efecto protector frente al asma, sin consecuencias adversas significativas sobre la salud, entonces estas observaciones podrían fomentar nuevas estrategias para la prevención del asma.

Varias medidas no farmacológicas con numerosos atributos positivos sobre la salud, como la evitación del humo del tabaco (desde antes del nacimiento), la lactancia materna prolongada (>4 meses), un estilo de vida activo y una dieta saludable, podrían reducir la probabilidad de sufrir asma. En la actualidad no se considera que las vacunaciones aumenten la probabilidad de presentar asma. Por tanto, se recomiendan todas las vacunaciones infantiles estándar en los niños con asma, incluidas las vacunas de la varicela y la anual de la gripe.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 170

Dermatitis atópica (eczema atópico)

Donald Y.M. Leung y Scott H. Sicherer

La dermatitis atópica (DA), o eczema, es la enfermedad cutánea crónica en recaídas más común, que afecta al 10-30% de los niños en todo el mundo y que aparece con frecuencia en familias con otras enfermedades atópicas. Los lactantes con DA presentan predisposición a desarrollar alergia alimentaria, rinitis alérgica y asma más adelante en la infancia, un proceso llamado «marcha atópica».

ETIOLOGÍA

La DA es un trastorno genético complejo que da lugar a un defecto en la barrera cutánea, una disminución de las respuestas inmunitarias innatas y una exageración de la respuesta inmune adaptativa a los alérgenos ambientales y a los microorganismos que conduce a una inflamación cutánea crónica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones cutáneas agudas de la DA se caracterizan por una **espongiosis**, o edema intracelular acentuado, de la epidermis. En la DA, las células dendríticas presentadoras de antígeno (CPA) de la epidermis, como las células de Langerhans, muestran moléculas de IgE unidas en superficie y realizan procesos celulares que les permiten reconocer alérgenos y patógenos en la capa superior de la epidermis. Estas CPA desempeñan una función importante en las respuestas cutáneas inmunes tipo 2 (Th2) (v. cap. 166). Hay un infiltrado perivenular e inflamatorio acentuado de linfocitos T con monocitos-macrófagos ocasionales en las lesiones de la DA aguda. La DA se caracteriza por una epidermis hiperplásica con hiperqueratosis y mínima espongiosis. Existe sobre todo células de Langerhans que portan IgE en la epidermis y en los macrófagos del infiltrado celular mononuclear dérmico. El número de mastocitos y eosinófilos está aumentado y contribuye a la inflamación alérgica.

PATOGENIA

La DA está asociada con múltiples fenotipos y endotipos con presentaciones clínicas que se solapan.

El **eczema atópico** se asocia a una sensibilización mediada por la IgE (al comienzo o durante el curso del eczema) y aparece en el 70-80% de los pacientes con DA. El **eczema no atópico** no se asocia a una sensibilización mediada por la IgE y se ve en el 20-30% de los pacientes con DA. Las dos formas de DA se acompañan de eosinofilia. En el eczema atópico los linfocitos T circulantes que expresan el receptor cutáneo de migración dirigida, el **antígeno asociado al linfocito cutáneo**, producen mayores cantidades de citocinas de linfocito T-colaborador tipo 2 (Th2), como la interleucina (IL)-4 y la IL-13, que se sabe inducen el cambio de isotipo hacia la síntesis de IgE. Otra citocina, la IL-5, desempeña una función importante en el desarrollo y la supervivencia de los eosinófilos. El eczema no atópico se asocia a una menor producción de IL-4 e IL-13 que el atópico, pero una mayor producción de IL-17 e IL-23. Se ha descubierto que la edad y la raza afectan al perfil inmune en la DA.

Comparada con la piel de individuos sanos, la piel no afectada y las lesiones cutáneas agudas de los pacientes con DA tienen un mayor número de células que expresan IL-4 e IL-13. Por el contrario, las lesiones cutáneas crónicas de este trastorno tienen un número significativamente menor de células que expresan IL-4 e IL-13, pero un número mayor de células que expresan IL-5, factor estimulante de granulocitos-macrófagos, IL-12 interferón γ que las de la DA aguda. A pesar de que las respuestas inmunitarias tipo 1 y tipo 17 están aumentadas en la DA crónica, la IL-4 y la IL-13, así como otras citoquinas de tipo 2 (p. ej., TSLP, IL-31, IL-33), predominan y reflejan un número aumentado de células linfoides innatas tipo 2 y de Th2. La infiltración de linfocitos T que expresan IL-22 se correlaciona con la gravedad de la DA, bloquea la diferenciación del queratinocto e induce una hiperplasia epidérmica. La importancia de IL-4 e IL-13 en la DA persistente grave ha sido validada por múltiples ensayos clínicos que ahora demuestran que los productos biológicos que bloquean la acción de IL-4 e IL-13 conducen a una mejoría clínica en la DA moderada a severa.

En personas sanas, la piel actúa como una barrera protectora frente a los irritantes externos, la pérdida de humedad y la infección. La función adecuada de la piel depende de la humedad adecuada y del contenido lipídico, las respuestas inmunitarias funcionales y la integridad estructural. *La piel muy seca es una característica de la DA*. Esto es el resultado de una alteración de la barrera epidérmica, lo que lleva a una pérdida transdérmica excesiva de agua, a la penetración del alérgeno y a la colonización microbiana. La **filagrina**, una proteína estructural de la epidermis, y sus productos metabólicos son fundamentales para la función de barrera de la piel, incluyendo la hidratación de la piel. Se han identificado mutaciones génicas en la familia génica de la filagrina (FLG) en pacientes con ictiisis vulgar (piel seca, hiperlinearidad palmar) y en hasta el 50% de los pacientes con DA grave. La mutación en FLG está estrechamente asociada con el desarrollo de alergia alimentaria y de eczema herpético. No obstante, más del 60% de portadores de una mutación en FLG no desarrollan enfermedad atópica. Las citocinas que se encuentran en la inflamación alérgica, como la IL-4, la IL-13, la IL-22, la IL-25 y el factor de necrosis tumoral, también pueden reducir la expresión de filagrina y de otras proteínas y lípidos epidérmicos. Los pacientes con DA tienen por tanto un mayor riesgo de infección bacteriana, vírica y micótica relacionado con la alteración de la inmunidad innata, del microbioma, de la disfunción del epitelio de la piel y de la sobreexpresión de las vías inmunitarias de diferenciación, que amortiguan las respuestas antimicrobianas del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DA suele comenzar durante la lactancia. Alrededor del 50% de los pacientes presenta síntomas en el primer año de vida y a un 30% adicional se le diagnostica entre los 1-5 años. El **prurito** intenso, en especial por la noche, y la **reactividad cutánea** son características cardinales de este trastorno. El raspado y las excoriaciones inflaman más la piel y contribuyen a la aparición de lesiones cutáneas eczematosas más pronunciadas. Los alimentos (la leche de vaca, el huevo, los cacahuetes, los frutos secos, el trigo, el pescado, el marisco), los aeroalérgenos (polen de gramíneas, epitelios de animales, ácaros del polvo), la infección (*Staphylococcus aureus*, herpes simple, molusco, virus Coxsakie), la reducción de la humedad, la sudoración excesiva y los irritantes (la lana, los acrílicos, los jabones, los detergentes) pueden desencadenar el prurito y el raspado.

Las lesiones cutáneas de la DA aguda son intensamente pruriginosas con pápulas eritematosas (figs. 170.1 y 170.2). La dermatitis subaguda se caracteriza por pápulas eritematosas, excoriadas y descamativas. Por el contrario, la DA crónica se caracteriza por una **lichenificación** (fig. 170.3) o engrosamiento de la piel con acentuación de las marcas superficiales y **pápulas fibróticas**. Con la DA crónica pueden coexistir en el mismo sujeto las tres fases de las reacciones cutáneas. La mayoría de los pacientes con DA tiene la piel seca y deslustrada independientemente del estadio de su enfermedad. La distribución y el patrón de reacción cutánea varían con la edad del paciente y la actividad de la enfermedad. En la lactancia, la DA es

generalmente más aguda y afecta a la cara, el cuero cabelludo y las superficies extensoras de las extremidades. Suele respetarse el área del pañal. En los niños mayores con una DA crónica hay una liquenificación y localización de la erupción en los pliegues flexores de las extremidades. La DA puede remitir cuando el paciente se hace mayor. Sin embargo, muchos niños con DA siguen teniendo eczema cuando son adultos. (fig. 170.1C)

PRUEBAS DE LABORATORIO

No existe ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la DA. Muchos pacientes tienen una eosinofilia sanguínea periférica y un aumento de las concentraciones séricas de IgE. La determinación de la IgE sérica o las pruebas intraepidérmicas (*prick test*) pueden identificar los alérgenos (alimentos, alérgenos inhalatorios/microbianos) frente a los cuales los pacientes están sensibilizados. El diagnóstico de la alergia clínica frente a estos alérgenos exige la confirmación mediante la anamnesis y las provocaciones ambientales.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La DA se diagnostica en función de tres características principales: el prurito, una dermatitis eczematosa que sigue una patrón de inflamación cutánea típico y una evolución crónica o en recaídas (tabla 170.1). Las características asociadas, como el antecedente familiar de asma, la rinitis alérgica al polen, el aumento de la IgE y pruebas de reactividad cutánea inmediata, refuerzan el diagnóstico de DA.

Muchas enfermedades cutáneas inflamatorias, las inmunodeficiencias, las neoplasias cutáneas malignas, los trastornos genéticos, las enfermedades infecciosas y las infestaciones comparten síntomas con la DA y deben considerarse y excluirse antes de establecer el diagnóstico (tablas 170.2 y 170.3). Hay que considerar la inmunodeficiencia combinada grave (v. cap. 152.1) en los lactantes que debutan el primer año de vida con diarrea, retraso del crecimiento, erupción cutánea descamativa generalizada e infecciones sistémicas y cutáneas recidivantes. La histiocitosis debe excluirse en cualquier lactante con DA y retraso del crecimiento (v. cap. 534). El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se asocia a trombocitopenia, defectos inmunitarios e infecciones bacterianas graves recidivantes, y que se caracteriza por una erupción cutánea casi indistinguible de la DA (v. cap. 152.2). Uno de los síndromes de hipergammaglobulinemia E presenta una elevación muy acentuada de las concentraciones séricas de IgE, infecciones bacterianas profundas recidivantes, dermatitis crónica y dermatofitosis refractaria. Muchos de estos pacientes tienen la enfermedad debido a mutaciones autosómicas dominantes de *STAT3*. Por el contrario, algunos pacientes con un síndrome de hipergammaglobulinemia E debutan con una mayor predisposición a las infecciones víricas y un patrón autosómico recesivo de herencia de la enfermedad. Estos pacientes pueden tener una mutación en *DOCK8* (gen dedicado a la citocinesia 8). Este diagnóstico debe considerarse en niños pequeños con eczema acentuado, alergia alimentaria e infecciones cutáneas víricas diseminadas.

Tabla 170.1 Manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica

PRINCIPALES MANIFESTACIONES

- Prurito
- Eczema facial y en zonas extensoras en lactantes y niños
- Eczema flexural en adolescentes
- Dermatitis crónica o en recaídas
- Antecedente personal o familiar de enfermedad atópica

MANIFESTACIONES ASOCIADAS

- Xerosis
- Infecciones cutáneas (*Staphylococcus aureus*, estreptococo del grupo A, herpes simple, virus Coxsackie, virus varicela-zoster, virus contagioso, verrugas)
- Dermatitis inespecífica de las manos o los pies
- Ictiosis, hiperlinearidad palmar, queratosis pilar
- Eczema del pezón
- Dermografismo blanco y respuesta de blanqueo retardada
- Catarata subcapsular anterior, queratocono
- Elevación de concentración sérica de inmunoglobulina E
- Resultados positivos de las pruebas cutáneas de la alergia del tipo inmediato
- Edad temprana de comienzo
- Líneas de Dennie (pliegues infraorbitarios de Dennie-Morgan)
- Eritema o palidez faciales
- Curso influido por factores ambientales o emocionales



Fig. 170.1 Aspecto clínico típico y ubicaciones de la dermatitis atópica a diferentes edades. **Fila superior:** en los lactantes, la dermatitis atópica es generalmente aguda, con lesiones principalmente en la cara y las superficies de extensión de las extremidades. El tronco puede verse afectado, pero el área del pañal generalmente se salva. **Fila central:** a partir de los 1-2 años, se observan manifestaciones polimorfas con diferentes tipos de lesiones cutáneas, particularmente en los pliegues de flexión. **Fila inferior:** los adolescentes y los adultos a menudo presentan placas liquenificadas y excoriadas en las flexiones, muñecas, tobillos y párpados; en cabeza y cuello, están involucrados la parte superior del tronco, los hombros y el cuero cabelludo. Los adultos pueden tener solo eczema crónico de la mano o presentar lesiones similares al prurigo. (De Weidinger S, Novak N: Atopic dermatitis, Lancet 387:1111, 2016.)

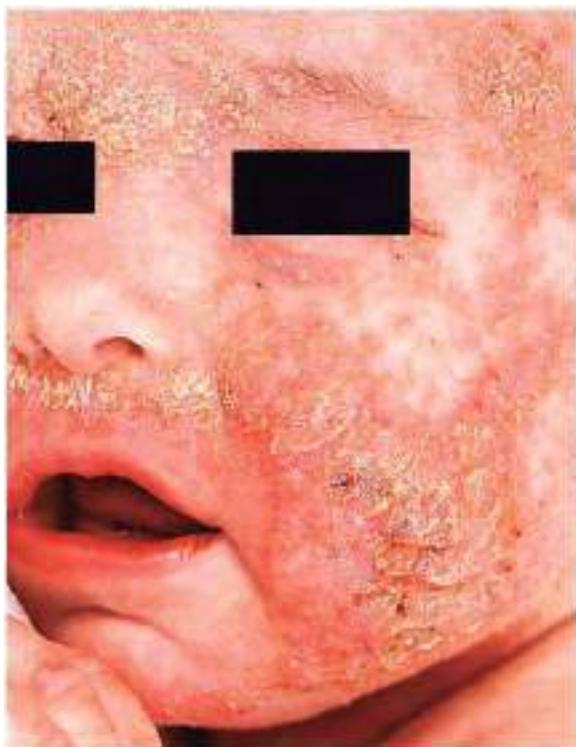


Fig. 170.2 Lesiones costrosas de la dermatitis atópica en la cara. (De Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, Saunders, p 242.)



Fig. 170.3 Liquenificación de la fosa poplítea por frotado continuo de la piel en la dermatitis atópica. (De Weston WL, Lane AT, Morelli JG: Color textbook of pediatric dermatology, ed 2, St. Louis, 1996, Mosby, p 33.)

Los adolescentes que debutan con una dermatitis eczematosa pero sin antecedentes de eczema en la infancia, alergia respiratoria ni antecedentes familiares de atopía pueden tener una **dermatitis de contacto** alérgica (v. cap. 674.1). Un alérgeno de contacto puede ser el problema de cualquier paciente cuya DA no responda a un tratamiento adecuado. Las sustancias químicas sensibilizantes, como los parabenos y la lanolina, pueden ser irritantes en los pacientes con DA y se encuentran con frecuencia como vehículos en los fármacos tópicos. La alergia de contacto tópica a los glucocorticoides se describe cada vez más en pacientes con dermatitis crónica que siguen tratamiento con corticoides tópicos. También se ha descrito una dermatitis eczematosa en la infección por el VIH, así como en diferentes infestaciones, como la sarna. Otros trastornos que pueden confundirse con la DA son la psoriasis, la ictiosis y la dermatitis seborreica.

Tabla 170.2 Diagnóstico diferencial de la dermatitis atópica

PRINCIPAL GRUPO DE EDAD AFECTADO	FRECUENCIA*	CARACTERÍSTICAS Y ASPECTOS CLÍNICOS	
OTROS TIPOS DE DERMATITIS			
Dermatitis seborreica	Lactantes	Común	Lesiones escamosas grasiadas de color rojo salmón, a menudo en el cuero cabelludo (tapa de la cuna) y el área del pañal; generalmente se presenta en las primeras 6 semanas de vida; normalmente desaparece en semanas
Dermatitis seborreica	Adultos	Común	Parches eritematosos con escamas amarillas, blancas o grisáceas en áreas seborreicas, particularmente el cuero cabelludo, centro de la cara y el tórax anterior
Dermatitis numular	Niños y adultos	Común	Parches escamosos en forma de moneda, principalmente en piernas y glúteos; por lo general no pica
Dermatitis irritativa de contacto	Niños y adultos	Común	Lesiones eczematosas agudas a crónicas, en su mayoría confinadas al sitio de exposición; el historial de irritantes aplicados localmente es un factor de riesgo; podría coexistir con AD
Dermatitis alérgica de contacto	Niños y adultos	Común	Erupción eczematosa con máxima expresión en sitios de exposición directa, pero puede extenderse; el historial de irritantes aplicados localmente es un factor de riesgo; podría coexistir con AD
Líquen simple crónico	Adultos	Infrecuente	Una o más placas líquenificadas, circunscritas y localizadas que se producen al rascarse o frotarse repetidamente debido a una picazón intensa
Eczema asteatósico	Adultos	Común	Parches de dermatitis escamosos y fisurados sobre la piel seca, con mayor frecuencia en la parte inferior de las piernas
ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LA PIEL			
Infección por dermatofitos	Niños y adultos	Común	Una o más placas escamosas demarcadas con claro central y borde enrojecido ligeramente elevado; picor variable
Impétigo	Niños	Común	Parches eritematosos demarcados con ampollas o costras de color amarillo miel
Sarna	Niños	Común [†]	Picor en surcos superficiales y pústulas en palmas y plantas de los pies, entre los dedos y en los genitales; podría producir cambios eczematosos secundarios
VIH	Niños y adultos	Infrecuente	Exantema de aspecto seborreico
INMUNODEFICIENCIAS CONGÉNITAS (v. tabla 170.3)			
<i>Trastornos de la queratinización</i>			
Ictiosis vulgar	Lactantes y adultos	Infrecuente	Piel seca con escamas finas, particularmente en la parte inferior del abdomen y las áreas de extensión; rugosidad de la piel perifolicular; hiperlinealidad palmar; la forma completa (es decir, 2 mutaciones <i>FLG</i>) es poco común; a menudo coexiste con AD
DEFICIENCIA NUTRICIONAL-TRASTORNOS METABÓLICOS			
Deficiencia de zinc (acrodermatitis enteropática)	Niños	Infrecuente	Parches y placas escamosas eritematosas, con mayor frecuencia alrededor de la boca y el ano; forma congénita rara acompañada de diarrea y alopecia
Deficiencia de biotina (deficiencia nutricional o de biotinidasa)	Lactantes	infrecuente	Dermatitis periorificial escamosa, alopecia, conjuntivitis, letargo, hipotonía
Pelagra (deficiencia de niacina)	Todas las edades	Infrecuente	Epidermis con costras escamosas, descamación, áreas expuestas al sol, diarrea
Kwashiorkor	Lactantes y niños	En función de la geografía	Dermatitis escamosa, extremidades hinchadas con parches pelados agrietados
Fenilcetonuria	Lactantes	Infrecuente	Erupción eczematosa, hipopigmentación, cabello rubio, retraso en el desarrollo
ENFERMEDAD NEOPLÁSICA			
Linfoma cutáneo de células T	Adultos	Infrecuente	Máculas y placas eritematosas de color rosado-marrón finas; pobemente sensible a los corticoides tópicos; picor variable (en las primeras etapas)
Histiocitosis de células Langerhans	Lactantes	Infrecuente	Dermatosis escamosa y purpúrica, hepatosplenomegalia, citopenias

*Común = aproximadamente 1 de 10 a 1 de 100; poco común = 1 de 100 a 1 de 1.000; raro = 1 de 1.000 a 1 de 10.000; muy raro = < 1 de 10.000.

[†]Especialmente en países en desarrollo.*FLG*, gen de la filagrina.

Tabla 170.3

Características de las inmunodeficiencias primarias asociadas con dermatitis eczematosa

ENFERMEDAD	GEN	HERENCIA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ANORMALIDADES DE LABORATORIO
SHIE-AD	STAT3	AD, menos común esporádico	Abscesos fríos Infecciones sinopulmonares recurrentes Candidiasis mucocutánea Facies gruesas Fracturas traumáticas mínimas Escoliosis Hiperextensibilidad articular Dientes primarios retenidos Tortuosidad o dilatación de la arteria coronaria Linfoma	IgE elevada (>2.000 IU/μl) Eosinofilia
Deficiencia de DOCK8	DOCK8	AR	Infecciones virales mucocutáneas graves Candidiasis mucocutánea Características atópicas (asma, alergias) Carcinoma de células escamosas Linfoma	IgE elevada Eosinofilia Con o sin IgM descendida
Deficiencia de PGM3	PGM3	AR	Anormalidades neurológicas Vasculitis leucocitoclástica Características atópicas (asma, alergias) Infecciones sinopulmonares Infecciones mucocutáneas virales	IgE elevada Eosinofilia
WAS	WASP	XLR	Hepatosplenomegalia Linfadenopatía Diátesis atópica Enfermedades autoinmunes (especialmente anemia hemolítica) Neoplasias linforreticulares	Trombocitopenia (<80.000/μl) Bajo volumen medio de plaquetas La eosinofilia es común Linfopenia IgM baja, IgG variable
SCID	Variable, depende del tipo	XLR y AR, las más comunes	Infecciones graves recurrentes Sin mejoría Diarrea persistente Candidiasis oral recalcitrante Síndrome de Omenn: linfadenopatía, hepatosplenomegalia, eritrodermia	Linfopenia común Patrones variables de subconjuntos de linfocitos reducidos (T, B, células asesinas naturales) Síndrome de Omenn: linfocitos altos, eosinofilia, IgE alta
IPEX	FOXP3	XLR	Diarrea severa (enteropatía autoinmune) Diversas endocrinopatías autoinmunes (especialmente diabetes mellitus, tiroiditis) Alergias a los alimentos	IgE elevada Eosinofilia Varios autoanticuerpos
Síndrome de Netherton	SPINK5	AR	Anormalidades del tallo capilar Eritrodermia Ictiosis <i>linearis circumflexa</i> Alergias a los alimentos Gastroenteritis recurrente Deshidratación hipernatrémica neonatal Infecciones respiratorias superiores e inferiores	IgE elevada Eosinofilia

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; DOCK8, gen del dedicador de la proteína citocinesis 8; IPEX, desregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, síndrome ligado al X; PGM3, fosfoglucomutasa 3; SCID, inmunodeficiencia combinada severa; SHIE-AD, síndrome de hiper IgE autosómico dominante; WAS, síndrome de Wiskott-Aldrich.

De Kliegman RM, Bordini BJ, editors: *Undiagnosed and Rare Diseases in Children* 64(1):41-42, 2017.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la DA requiere un abordaje sistemático multifactorial que incorpora la hidratación cutánea, el tratamiento antiinflamatorio tópico, la identificación y eliminación de factores favorecedores (tabla 170.4) y, si es necesario, un tratamiento sistémico. La evaluación de la gravedad también ayuda a dirigir el tratamiento (tabla 170.5).

Hidratación cutánea

Como los pacientes con DA tienen una alteración en la función de barrera cutánea debido a una reducción de las concentraciones filagrina de lípidos, acuden con una piel anormalmente seca o **xerosis**. Los hidratantes son el tratamiento de primera línea. Los baños o duchas tibias durante 15-20 minutos seguidos de la aplicación de un emoliente oclusivo para retener la humedad alivian a los pacientes. Pueden usarse pomadas hidrofilicas en diferentes grados de viscosidad, de acuerdo con la preferencia del paciente. Las pomadas oclusivas no se toleran bien a veces porque interfieren con la función de los conductos sudoríparos ecrinos y pueden inducir una folliculitis. En estos pacientes deben utilizarse sustancias menos oclusivas. Disponemos de varias «cremas hidratantes/barrera terapéuticas» que precisan receta (clásificadas como dispositivos médicos) y que contienen componentes como ceramidas

y metabolitos ácidos de la filagrina destinados a mejorar la función de la barrera cutánea. Existen muy pocos datos que demuestren su mejor eficacia que la de los emolientes estándar.

La hidratación mediante baños o vendajes húmedos favorece la penetración transepitelial de los glucocorticoides tópicos. Los vendajes también pueden servir como barreras eficaces frente al rascado persistente, lo que acelera la curación de las lesiones excoriadas. Los vendajes húmedos se recomiendan para áreas muy afectadas o con lesiones crónicas de dermatitis refractarias al cuidado de la piel. Es fundamental que el tratamiento con vendajes húmedos se siga de la aplicación tópica de emolientes para evitar la posible sequedad y fisuración de la piel debidas al tratamiento. El tratamiento con vendajes húmedos puede complicarse con la maceración e infección secundarias, por lo que el médico debe vigilarlos estrechamente.

Corticoides tópicos

Los corticoides tópicos son con frecuencia la piedra angular del tratamiento antiinflamatorio de las exacerbaciones agudas de la DA. A los pacientes se les debe instruir con atención sobre el uso de estos glucocorticoides para evitar sus posibles efectos adversos. Existen siete clases de glucocorticoides tópicos, que se ordenan de acuerdo con su potencial, determinado mediante

Tabla 170.4 Lista de factores agravantes y consejos para los pacientes con dermatitis atópica (DA)

Mantenga una temperatura fresca en el dormitorio y evite usar demasiados cubrecamas.
Aumente el uso de emolientes en climas fríos.
Evite la exposición a las llagas del herpes; visita urgente si la erupción es de aspecto inusual.
Ropa: evitar el contacto de la piel con fibras irritantes (lana, fibras textiles grandes).
No usar ropa ajustada ni demasiado caliente para evitar una sudoración excesiva.
Se están evaluando nuevas ropas no irritantes diseñadas para los niños con DA. Tabaco: evitar la exposición.
Vacunas: calendario normal en piel no afectada, incluidos los pacientes alérgicos al huevo (v. texto).
Exposición al sol: sin ninguna restricción específica.
Suele ser útil debido a la mejora de la barrera epidérmica.
Alentar vacaciones en altitudes altas o en la playa.
Ejercicio físico, deportes: sin restricciones.
Si el sudor induce reactivaciones de la DA, adaptación progresiva al ejercicio.
Ducha y emolientes después de la piscina.
Alérgenos alimentarios:
Mantener la alimentación materna hasta los 4 meses si es posible.
Considerar la evaluación para la introducción temprana de alérgenos (v. cap. 176).
Dieta por lo demás normal, a no ser que el estudio alergológico haya demostrado la necesidad de excluir un alimento específico.
Aeroalérgenos de interior: Ácaros del polvo doméstico.
Ventilación adecuada de la casa; mantener las habitaciones bien aireadas incluso en invierno.
Evitar el entelado de las paredes.
Eliminar el polvo con una esponja húmeda.
Aspirar el suelo y el mobiliario con un filtro adecuado una vez a la semana.
Evitar muñecos de peluche en la cama (cuna), excepto los lavables.
Lavar la ropa de cama a una temperatura superior a los 55 °C cada 10 días.
Usar fundas de colchón y almohada fabricadas de Gore-Tex o material análogo.
Mascotas con pelo: aconsejar su evitación. Si se demuestra alergia, ser firme en las medidas de evitación, como la retirada de la mascota.
Polen: cerrar las ventanas durante la época de máxima floración con el tiempo seco y cálido y restringir, si es posible, las estancias en el exterior.
Las ventanas pueden estar abiertas por la noche y a primera hora de la mañana o durante el tiempo lluvioso.
Evitar la exposición a situaciones de riesgo (cortar el césped).
Usar filtros de polen en el coche.
La ropa y las mascotas pueden transportar aeroalérgenos, incluidos polénenes.

Adaptada de Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al: ETFAD/EADV Eczema Task Force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24:321, 2010.

Tabla 170.5 Clasificación de la gravedad clínica del eczema atópico

Limpio: piel normal, sin indicios de eczema atópico
Leve: zonas de piel seca, prurito infrecuente (con o sin zonas pequeñas de enrojecimiento)
Moderado: zonas de piel seca, prurito frecuente, enrojecimiento (con o sin excoriación y engrosamiento cutáneo localizado)
Grave: zonas generalizadas de piel seca, prurito incansante, enrojecimiento (con o sin excoriación y engrosamiento cutáneo extenso, hemorragias, secreción serosa, fisuración y alteración de la pigmentación)

De Lewis-Jones S, Mugglesstone MA; Guideline Development Group: Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: summary of NICE guidance, *BMJ* 335:1263-1264, 2007.

Tabla 170.6 Algunos preparados de corticoides tópicos***GRUPO 1**

Propionato de clobetasol al 0,05% en pomada/crema
Dipropionato de betametasona al 0,05% en pomada/crema/gel
Fluocinolónida al 0,1% en crema

GRUPO 2

Furoato de mometasona al 0,1% en pomada
Halcinolónida al 0,1% en crema
Fluocinolónida al 0,05% en pomada/crema
Desoximetasona al 0,25% en pomada/crema
Dipropionato de betametasona al 0,05% en crema

GRUPO 3

Propionato de fluticasona al 0,005% en pomada
Halcinolónida al 0,1% en pomada
Valerato de betametasona al 0,1% en pomada

GRUPO 4

Furoato de mometasona al 0,1% en crema
Acetónido de triamcinolona al 0,1% en pomada/crema
Acetónido de fluocinolona al 0,025% en pomada

GRUPO 5

Acetónido de fluocinolona al 0,025% en crema
Valerato de hidrocortisona al 0,2% en pomada

GRUPO 6

Desónida al 0,5% en pomada/crema/loción
Dipropionato de alclometasona al 0,05% en pomada/crema

GRUPO 7

Hidrocortisona al 2,5%, 1% y 0,5% en pomada/crema/loción

*Se enumeran corticoides representativos desde el grupo 1 (superpotente) al 7 (el menos potente).

Adaptada de Stoughton RB: Vasoconstrictor assay-specific applications. En Malbachi HI, Surber C, editors: *Topical corticosteroids*, Basel, Switzerland, 1992, Karger, pp 42-53.

análisis de vasoconstricción (**tabla 170.6**). Debido a sus posibles efectos adversos, los glucocorticoides de potencia muy elevada no deben utilizarse en la cara ni en áreas intertriginosas, y solo durante períodos muy cortos en el tronco y las extremidades. Se pueden utilizar glucocorticoides de potencia ligera durante períodos más largos para tratar la DA crónica que afecta al tronco y las extremidades. Una vez conseguido el control de la DA con un régimen de corticoides tópicos, el control prolongado puede mantenerse con aplicaciones bisemanales de fluticasona o mometasona tópicas en las zonas que han curado, pero tienden a recidivar. Comparadas con las cremas, las pomadas tienen mayores posibilidades de ocluir la epidermis, lo que aumenta la absorción sistémica. Los efectos adversos de los corticoides tópicos pueden dividirse en locales y sistémicos, que se deben a la supresión del eje hipotálamo-hipofisísis-suprarrenal. Los efectos adversos locales son la aparición de estrías y la atrofia cutánea. Los efectos adversos sistémicos se relacionan con la potencia de los corticoides tópicos, la zona de aplicación, el poder oclusor del preparado, el porcentaje de superficie corporal cubierta y la duración de su uso. El potencial de los corticoides tópicos potentes para provocar una supresión suprarrenal es mayor en los lactantes y niños pequeños con DA grave que requieren un tratamiento intensivo.

Inhibidores tópicos de la calcineurina

Los inhibidores tópicos no esteroideos de la calcineurina reducen la inflamación cutánea en la DA. La crema de pimecrolímus al 1% está indicada en la DA leve a moderada. La pomada de tacrolímus al 0,1% y al 0,03% está indicada para la DA moderada a grave. Ambas están aprobadas para el uso corto o prolongado intermitente de la DA en pacientes ≥ 2 años cuya enfermedad no responde o que no toleran otros tratamientos tradicionales, o en los que estos tratamientos no sean aconsejables por posibles riesgos. Otras circunstancias en las que los inhibidores tópicos de la calcineurina pueden ser mejores que los corticoides tópicos son el tratamiento de pacientes que responden mal a los esteroides tópicos, los pacientes con fobia a los esteroides y el tratamiento de la dermatitis de la cara y del cuello, donde suelen usarse corticoides tópicos de baja potencia e ineficaces debido al miedo de producir atrofia cutánea inducida por esteroides.

Inhibidor de la fosfodiesterasa

El crisaborole (Eucrisa) es un antiinflamatorio no esteroideo tópico inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4) aprobado e indicado para el tratamiento de DA leve a moderada en menores de 2 años. Podría ser utilizado como una alternativa a los corticoides tópicos o a los inhibidores de la calcineurina.

Preparados de alquitrán

Los preparados de alquitrán tienen efectos antipruriginosos y antiinflamatorios sobre la piel; sin embargo, sus efectos antiinflamatorios no suelen ser tan pronunciados como los de los glucocorticoides tópicos o los inhibidores de la calcineurina. Por tanto, los preparados tópicos de alquitrán no son la mejor elección para el manejo de la DA. Los champús a base de alquitrán pueden ser particularmente eficaces para la dermatitis del cuero cabelludo. Los efectos adversos asociados a estos preparados son la irritación cutánea, la foliculitis y la fotosensibilidad.

Antihistamínicos

Los antihistamínicos sistémicos actúan sobre todo bloqueando los receptores H₁ de la histamina en la dermis, lo que reduce el prurito inducido por la histamina. Esta es solo uno de los muchos mediadores que pueden inducir prurito en la piel y, por tanto, los pacientes obtienen un beneficio mínimo del tratamiento antihistamínico. Como el prurito suele empeorar por las noches, los antihistamínicos sedantes (hidroxizina, difenhidramina) pueden tener ventajas por sus efectos inductores del sueño cuando se usan antes de irse a la cama. El clorhidrato de doxepina tiene efectos antidepresivos tricíclicos y bloqueantes de los receptores H₁ y H₂. En casos de prurito nocturno intenso puede ser adecuado utilizar a corto plazo un sedante nocturno para permitir el reposo adecuado. Los estudios de los nuevos antihistamínicos no sedantes han demostrado resultados variables en la eficacia del control del prurito en la DA, aunque todavía pueden ser útiles en un pequeño subgrupo de pacientes con DA y urticaria concomitante. Para los niños, la melatonina podría ser efectiva para mejorar el sueño puesto que su producción es deficiente en la DA.

Corticoides sistémicos

Los corticoides sistémicos raramente están indicados en el tratamiento de la DA crónica. La mejoría clínica espectacular que puede producirse con los corticoides sistémicos se asocia con frecuencia a un rebote de la DA tras la suspensión del tratamiento. Pueden ser adecuados ciclos cortos de corticoides en una exacerbación aguda de la DA mientras se instituyen otras medidas terapéuticas en paralelo. Si se administra un ciclo corto de corticoides orales, para tratar una exacerbación del asma, es importante reducir la dosis poco a poco y comenzar un cuidado de la piel intensivo, en particular con corticoides tópicos y baños frecuentes, seguido de la aplicación de emolientes o corticoides tópicos proactivos, para evitar el rebote de la DA.

Ciclosporina

La ciclosporina es un inmunosupresor potente que actúa sobre todo en los linfocitos T al suprimir la transcripción de los genes de las citocinas y ha sido demostrada su eficacia en el control de la DA grave. La ciclosporina forma un complejo con una proteína intracelular, la ciclofilina, y este complejo inhibe a su vez a la calcineurina, una fosfatasa necesaria para la activación del NFAT (factor nuclear de los linfocitos T activados), un factor de transcripción necesario para transcribir los genes de las citocinas. La ciclosporina (5 mg/kg/día) durante un período corto o largo (1 año) ha resultado beneficioso en niños con DA refractaria. Los posibles efectos adversos son la alteración renal y la hipertensión.

Dupilumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad α del receptor de IL-4; el dupilumab (Dupixent) inhibe la señalización de IL-4 e IL-13, citocinas asociadas con la DA. En adultos con DA moderada a grave no controlada por la terapia tópica estándar, el dupilumab reduce el prurito y mejora la limpieza de la piel.

Antimetabolitos

El mofetilo de micofenolato es un inhibidor de la biosíntesis de la purina usado en forma de inmunodepresor en el trasplante de órganos que se ha utilizado en el tratamiento de la DA refractaria. Junto a la inmunodepresión, con su uso se han descrito la retinitis por herpes simple y la supresión medular relacionada con la dosis. Hay que señalar que no todos los pacientes mejoran con este tratamiento. Por tanto, micofenolato de mofetilo debe suspenderse si el paciente no responde en 4-8 semanas.

El metotrexato es un antimetabolito con efectos inhibidores potentes sobre la síntesis de citocinas inflamatorias y la quimiotaxis celular. El metotrexato se

ha usado en pacientes con DA recalcitrante. En la DA, las dosis se administran con mayor frecuencia que la semanal utilizada para la psoriasis.

La azatioprina es un análogo de las purinas con efectos antiinflamatorios y antiproliferativos que se ha usado en la DA grave. La mielosupresión es un efecto adverso significativo, y las concentraciones de tiopurina metiltransferasa pueden identificar a los sujetos con riesgo de padecerla.

Antes de que se utilice cualquiera de estos fármacos, los pacientes deben remitirse a un especialista en DA que esté familiarizado con el tratamiento de la DA grave para sopesar los beneficios relativos de los tratamientos alternativos.

Fototerapia

La luz solar natural es a menudo beneficiosa para los pacientes con DA, mientras no provoque quemaduras ni sudoración excesiva. Son eficaces muchas modalidades de fototerapia como: ultravioleta A-1, ultravioleta B, ultravioleta de banda estrecha y psoraleno más ultravioleta A. La fototerapia se reserva generalmente para pacientes en los que fracasaron los tratamientos estándar. Suelen ser necesarios tratamientos de mantenimiento para que la fototerapia sea eficaz. Sus efectos adversos a corto plazo son el eritema, el dolor cutáneo, el prurito y la pigmentación. Entre los efectos adversos a largo plazo está la predisposición a las neoplasias cutáneas malignas.

Tratamientos de eficacia no demostrada

Otros tratamientos que pueden considerarse en los pacientes con DA refractaria.

Interferón γ

Al interferón γ (IFN-γ) se le conoce por suprimir la función de los linfocitos Th2. Varios estudios, como uno multicéntrico, con doble simulación y controlado con placebo, y varios abiertos, han demostrado que el tratamiento con IFN-γ recombinante humano mejora la DA. La reducción de la gravedad clínica de la DA se correlaciona con la capacidad del IFN-γ de reducir las cifras de eosinófilos totales circulantes. Los síntomas gripales son efectos adversos frecuentes durante el ciclo de tratamiento.

Omalizumab

El tratamiento de los pacientes que tienen una DA grave y cifras elevadas de IgE sérica con anti-IgE monoclonal puede considerarse en aquéllos con reactivaciones de DA inducidas por alérgenos. Sin embargo, no existen estudios controlados con placebo y con doble simulación sobre el uso del omalizumab. La mayoría de los artículos han sido estudios de casos y muestran respuestas irregulares a la anti-IgE.

Inmunoterapia con alérgeno

Al contrario que su aceptación en el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma extrínseca, la inmunoterapia con aeroalérgenos en el tratamiento de la DA es discutido. Hay artículos de exacerbaciones y mejora de la enfermedad. Los estudios indican que la inmunoterapia específica en los pacientes con DA sensibilizados a los alérgenos del polvo doméstico muestran una mejora de la gravedad de la enfermedad cutánea, así como una reducción en el uso de corticoides tópicos.

Probióticos

La administración perinatal de la cepa probiótica GG de *Lactobacillus rhamnosus* ha reducido la incidencia de DA en niños de riesgo durante los primeros dos años de vida. La respuesta al tratamiento ha sido más pronunciada en los pacientes con pruebas cutáneas intraepidérmicas positivas y valores de IgE elevados. Otros estudios no mostraron ningún beneficio.

Fitoterapia china

Varios estudios clínicos controlados con placebo han señalado que los pacientes con DA grave pueden beneficiarse del tratamiento tradicional con fitoterapia china. Los pacientes mostraron una reducción significativa de la enfermedad cutánea y del prurito. La respuesta beneficiosa a la fitoterapia china es a menudo temporal, y la eficacia puede desaparecer a pesar de continuar el tratamiento. La posibilidad de provocar un efecto tóxico hepático, efectos adversos cardíacos o reacciones idiosincrásicas sigue siendo un tema preocupante. Los ingredientes específicos de las plantas tampoco se han aclarado, y se ha visto que algunos preparados están contaminados con corticoides. En este momento, la fitoterapia china para la DA se considera en fase de investigación.

Vitamina D

La DA grave se acompaña a menudo de una deficiencia de vitamina D. La vitamina D aumenta la función barrera de la piel, reduce las necesidades

de corticoides para controlar la inflamación y aumenta la función antimicrobiana de la piel. Varios estudios clínicos pequeños indican que la vitamina D puede incrementar la expresión de péptidos antimicrobianos en la piel y reducir la gravedad de la enfermedad cutánea, en especial en los pacientes con una vitamina D basal baja durante el invierno cuando es frecuente la exacerbación de la DA. Los pacientes con DA podrían mejorar con complementos de vitamina D, en particular si se detecta que tienen niveles bajos.

EVITACIÓN DE FACTORES DESENCADENANTES

Es esencial identificar y eliminar los factores desencadenantes de DA, tanto durante el período de síntomas agudos como de forma continua, para evitar las recidivas (v. tabla 170.4).

Irritantes

Los pacientes con DA tienen un umbral bajo de respuesta frente a los irritantes que pueden desencadenar un ciclo de prurito-rascado. Los desencadenantes comunes son los jabones o detergentes, las sustancias químicas, el humo, la ropa abrasiva y las temperaturas y humedades extremas. Los pacientes con DA deben usar jabones con mínimo efecto desengrasante y un pH neutro. La ropa nueva debe lavarse antes de utilizarla para reducir los niveles de formaldehído y otras sustancias químicas añadidas. El detergente residual de la ropa puede desencadenar el ciclo de prurito-rascado; utilizar jabones líquidos en lugar de en polvo y añadir un segundo ciclo de aclarado facilitará la eliminación del detergente.

Debe intentarse que los niños con DA tengan una actividad lo más normal posible. Ciertos deportes, como la natación, pueden tolerarse mejor que otros que llevan sudoración intensa, contacto físico o ropa y equipo pesados. El cloro debe aclararse inmediatamente después de salir del agua y ha de lubricarse la piel. Aunque la luz ultravioleta puede ser beneficiosa para algunos pacientes con DA, deben utilizarse cremas solares con alto factor de protección para evitar quemaduras.

Alimentos

Alrededor del 40% de los lactantes y niños pequeños con DA de moderada a intensa tiene alergia alimentaria asociada (v. cap. 176). Esta, en los pacientes con DA, puede inducir una dermatitis eczematosa en algunos y reacciones urticariales, urticaria de contacto, sibilancias o congestión nasal en otros. La mayor gravedad de los síntomas de DA y la menor edad de los pacientes se relaciona directamente con la presencia de alergia a alimentos. La eliminación de los alérgenos alimentarios mejora los síntomas de forma significativa, pero requiere mucha educación porque la mayoría de los alérgenos frecuentes (el huevo, la leche, el trigo, la soja) contaminan muchos alimentos y, por tanto, son difíciles de evitar.

Se pueden identificar posibles alérgenos recogiendo una anamnesis cuidadosa y realizando pruebas cutáneas intraepidérmicas selectivas o pruebas sanguíneas de laboratorio en busca de IgE específica frente al alérgeno. Las pruebas cutáneas o sanguíneas negativas respecto de la presencia de IgE específica frente a alérgenos tienen un alto valor predictivo para excluir

alérgenos sospechosos. Las pruebas cutáneas o de laboratorio positivas frente a alimentos no se relacionan a menudo con los síntomas clínicos y deben confirmarse con provocaciones controladas con alimentos y dietas de eliminación. Las dietas de eliminación amplias, que en algunos casos pueden provocar deficiencias nutricionales, raramente son necesarias. Incluso con múltiples pruebas cutáneas positivas, la mayoría de los pacientes reacciona con menos de tres alimentos en las pruebas de provocación controladas.

Aeroalérgenos

En los niños mayores, la exacerbación de la DA puede producirse tras la exposición intranasal o epicutánea a aeroalérgenos como los hongos, los epitelios de animales, el polen de gramíneas o el de ambrosía. La evitación de los aeroalérgenos, sobre todo de los ácaros del polvo, puede mejorar los síntomas de la DA. En los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo, las medidas de evitación son el uso de fundas a prueba de ácaros sobre las almohadas, los colchones y los somieres; el lavado de la ropa de cama con agua caliente todas las semanas; la retirada de las alfombras del dormitorio, y la reducción de la humedad en el interior con aire acondicionado.

Infecciones

Los pacientes con DA tienen una mayor tendencia a las infecciones cutáneas, bacterianas, víricas y micóticas. Los antibióticos antiestafilococicos son muy útiles para tratar a los pacientes que tienen una intensa colonización o están infectados por *Staphylococcus aureus*. La eritromicina y la azitromicina suelen ser beneficiosas para pacientes que no están colonizados por cepas de *S. aureus* resistentes; para *S. aureus* resistentes a macrólidos se recomienda una cefalosporina de primera generación (cefalexina). La mupirocina tópica es útil para tratar lesiones impetiginizadas localizadas, con clindamicina sistémica o trimetoprim/sulfametoaxazol para poder tratar la infección si hay *S. aureus* resistente a meticilina (SARM). La inflamación de la piel mediada por citocinas contribuye a la colonización por *S. aureus*. Este hallazgo indica la importancia de combinar tratamientos antiinflamatorios eficaces con antibióticos en el tratamiento de los pacientes con DA de moderada a grave con el fin de evitar ciclos repetidos de antibióticos, lo que puede dar lugar a la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a estos. Pueden considerarse los baños de lejía diluida (media taza de lejía en 150 l de agua) dos veces a la semana para reducir la colonización por *S. aureus*. En un ensayo con asignación aleatoria, el grupo que recibió los baños de lejía más mupirocina intranasal (5 días/mes) tuvo una gravedad significativamente inferior de la DA en los meses 1 y 3 que el que recibió placebo. Los pacientes se aclaran después del baño. Los baños en lejía podrían no solo reducir la cantidad de *S. aureus* de la piel, sino tener también efectos antiinflamatorios.

El virus del herpes simple (VHS) puede provocar una dermatitis recidivante y, en ocasiones, se diagnostica erróneamente como una infección por *S. aureus* (Fig. 170.4). La presencia de lesiones erosivas, en sacabocados, vesículas o lesiones cutáneas infectadas que no respondan a los antibióticos orales indica una infección por el VHS, que puede diagnosticarse mediante un frotis de Tzanck teñido con Giemsa de células obtenidas de la base de la vesícula o mediante una reacción en cadena de la polimerasa o cultivo del virus. En la sospecha de infección deben suspenderse temporalmente



Fig. 170.4 Infección por eczema herpético en un paciente con dermatitis atópica. Numerosas vesículas perforadas y erosiones que afectan la cara (A) y las extremidades (B). (De Papulosquamous eruptions. En Cohen BA, editor: Pediatric dermatology, Philadelphia, 2013, Saunders, p 68-103.)

los corticoides tópicos. Los informes de diseminaciones peligrosas para la vida de las infecciones por el VHS en pacientes con DA que padecen una enfermedad generalizada obligan a un tratamiento antivírico. Las personas con DA también son proclives al **eczema de la vacuna**, que tiene un aspecto similar al eczema herpético y que antes seguía a la vacunación de la viruela (virus de la vacuna). Las verrugas cutáneas, el virus Coxsakie y el mohuso contagioso son infecciones víricas adicionales que afectan a los niños con DA.

Las infecciones por dermatofitos también pueden contribuir a las exacerbaciones de la DA. Los pacientes con DA tienen una mayor prevalencia de infecciones micóticas por *Trichophyton rubrum* que los controles no atópicos. Ha habido un particular interés en el papel de *Malassezia furfur* (antes conocida como *Pityrosporum ovale*) en la DA porque se trata de una levadura lipofílica presente con frecuencia en las áreas seborreicas de la piel. Se ha encontrado IgE frente a *M. furfur* en pacientes con dermatitis en la cabeza y el cuello, y se ha observado una reducción de la gravedad de la DA tras un tratamiento con antimicóticos.

COMPLICACIONES

Los pacientes con una afectación cutánea extensa pueden sufrir una **dermatitis exfoliativa**. Se asocia a enrojecimiento generalizado, descamación, erupción de vesículas, costras, efectos tóxicos sistémicos, linfadenopatía y fiebre, y suele estar causada por una superinfección (p. ej., por *S. aureus* productor de toxinas o por el VHS) o un tratamiento inadecuado. En algunos casos, la retirada de los glucocorticoides sistémicos utilizados para controlar una DA grave precipita una eritrodermia exfoliativa.

La dermatitis del párpado y la blefaritis crónica pueden provocar un trastorno visual por una cicatrización corneal. La **queratoconjuntivitis atópica** suele ser bilateral y puede provocar síntomas incapacitantes, como el prurito, la quemazón, el lagrimeo y la secreción copiosa de moco. La conjuntivitis primaveral se asocia a la hipertrofia papilar o «empedrado» de la conjuntiva palpebral superior. Suele aparecer en pacientes jóvenes y tiene una incidencia estacional acentuada, con exacerbación en la primavera. El **queratocono** es una deformidad cónea de la córnea que se cree que es debida al frotado crónico de los ojos en los pacientes con DA. Las cataratas pueden ser una manifestación primaria de la DA o del uso extenso de glucocorticoides sistémicos o tópicos, sobre todo alrededor de los ojos.

PRONÓSTICO

La DA tiende a ser más grave y persistente en los niños pequeños, en particular si tienen mutaciones nulas en los genes de la filagrina. Los períodos de remisión aparecen con más frecuencia a medida que el paciente se hace mayor. Se ha descrito la resolución espontánea de la DA tras los 5 años de edad en el 40-60% de los pacientes afectados durante la lactancia, sobre todo si su enfermedad es leve. Los estudios anteriores indicaron que alrededor del 84% de los niños superaba su DA en la adolescencia; sin embargo, estudios más recientes han publicado que la DA desaparece en el 20% de los niños seguidos desde la lactancia hasta la adolescencia y que pierde gravedad en el 65% de los casos. De los adolescentes tratados por dermatitis leve >50% puede experimentar recaídas en la fase de adulto, a menudo con dermatitis en las manos, especialmente si las actividades diarias requieren mojarse las manos de forma repetida. Los factores predictivos de un mal pronóstico de DA son: la DA generalizada en la infancia; la no presencia de mutaciones en *FLG*; la rinitis y el asma alérgicas concomitantes; los antecedentes familiares de DA en los progenitores o hermanos; la edad de comienzo temprana; el ser hijo único; y el tener concentraciones séricas muy altas de IgE.

PREVENCIÓN

La lactancia materna puede ser beneficiosa. Los probióticos y los prebióticos podrían reducir también la gravedad de la DA, pero este método no se ha demostrado. Si a un lactante con DA se le diagnostica alergia alimentaria, la madre podría tener que eliminar el alérgeno alimentario implicado de su dieta. Para lactantes con eczema grave se recomienda la introducción de forma segura del cacahuete a los 4-6 meses, una vez se toleren otros sólidos, tras haber consultado previamente con el pediatra y/o alergólogo por una prueba de alergia. Este planteamiento podría prevenir la alergia al cacahuete (v. cap. 176) La identificación y la eliminación de los factores desencadenantes como parte del tratamiento de la DA son también la piedra angular de la prevención de las recidivas, así como del tratamiento a largo plazo de la DA.

El tratamiento emoliente aplicado a todo el cuerpo durante estos primeros meses puede reforzar la barrera cutánea y reducir el riesgo de eczema.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 171

Alergia a los insectos

Julie Wang y Scott H. Sicherer

Las respuestas alérgicas a las picaduras o, con menor frecuencia, a las mordeduras varían desde reacciones cutáneas localizadas hasta la anafilaxia sistémica. Las **reacciones alérgicas** causadas por la inhalación de partículas aéreas procedentes de los insectos provocan los síntomas respiratorios agudos y crónicos de la rinitis, la conjuntivitis y el asma estacionales o perennes.

ETIOLOGÍA

La mayoría de las reacciones a insectos que muerden y pican como las inducidas por avispas, mosquitos, moscas y pulgas se limitan a una lesión primaria en la zona de la mordedura o la picadura y no representan una respuesta alérgica. En ocasiones las picaduras o mordeduras de insectos inducen reacciones locales pronunciadas o reacciones sistémicas que pueden basarse en reacciones de hipersensibilidad inmediatas o tardías. Las respuestas a alergias sistémicas a los insectos se atribuyen normalmente a respuestas mediadas por la IgE, y se deben casi principalmente a picaduras de insectos venenosos del orden **Hymenoptera** y más raramente a garrapatas, arañas, escorpiones y *Triatoma* (chinchorro). Los miembros del orden Hymenoptera son los ápidos (abeja de la miel, abejorro), los vespídos (chaqueta amarilla, avispa común, avispolón) y los formícodos (hormiga roja y recolectora) (fig. 171.1). Entre los insectos con alas que pican, las avispas chaqueta amarilla son las más notorias porque son agresivas, se ocultan en el suelo y persisten cerca de las actividades humanas en las que hay comida. Los avispones anidan en los árboles, mientras que las avispas comunes construyen panales en zonas oscuras, como los porches, y ambas especies son agresivas si son molestadas. Las abejas son menos agresivas y anidan en huecos de árboles, al contrario que las picaduras de otros himenópteros voladores, las picaduras de las abejas casi siempre dejan un agujón con barbas y el saco de veneno.

En Estados Unidos cada vez se encuentran más hormigas rojas o negras en zonas del sudeste, donde viven en enormes montículos de tierra. Cuando son molestadas, las hormigas atacan en gran número, se anclan a sí mismas a la piel por la mandíbula y pican múltiples veces siguiendo un patrón circular. En la zona de la picadura se forman pseudopústulas estériles. Las reacciones sistémicas a insectos picadores se producen en el 0,4-0,8% de los niños y en el 3% de los adultos, y son responsables de aproximadamente 40 muertes al año en Estados Unidos.

Aunque las reacciones a las mordeduras de insectos son frecuentes, es infrecuente observar reacciones mediadas por la IgE y la anafilaxia es rara. La picadura de *Triatoma* (redúvido) produce una placa eritematosa que es indolora. Las picaduras de mosquito dan lugar generalmente a reacciones locales que son pruriginosas. Las reacciones locales extensas a las picaduras de mosquito pueden ocurrir en algunos niños pequeños; se conocen como **skeeter syndrome** («síndrome del mosquito») y, a menudo, se diagnostica erróneamente como celulitis. Las especies de tábanos (tábanos, ciervos voladores), que habitualmente se encuentran en zonas rurales y suburbanas, son moscas grandes que inducen picaduras dolorosas.

Las respuestas alérgicas mediadas por el anticuerpo IgE a las partículas aerotransportadas que llevan emanaciones de insectos contribuyen a los síntomas estacionales y perennes que afectan a las vías respiratorias inferior y superior. La alergia estacional se atribuye a exposiciones a diversos insectos, en particular insectos acuáticos como el frígano y los mosquitos pequeños (*midge*), o la mosca del lago, en el momento en que las larvas y las moscas adultas pasan al aire. La **alergia perenne** se atribuye a la sensibilización a insectos como las cucarachas y la mariquita de Dios, así como a los ácaros del polvo doméstico, que tienen una relación filogenética con las arañas en lugar de con los insectos y ocho patas en lugar de seis.

PATOGENIA

Los venenos de los himenópteros contienen numerosos componentes con actividad tóxica y farmacológica, y con potencial alergénico. Estos constituyentes son sustancias vasoactivas, histamina, acetilcolina y cininas; enzimas como la fosfolipasa y la hialuronidasa; apamina; melitina; y ácido fórmico. La mayoría de los pacientes que experimentan reacciones sistémicas tras las picaduras de himenópteros tienen una sensibilidad mediada por la IgE a la sustancia antigenética del veneno. Algunos alérgenos de venenos son homólogos entre miembros del orden de los himenópteros; otros son específicos de familia. Existe una importante reactividad cruzada entre los

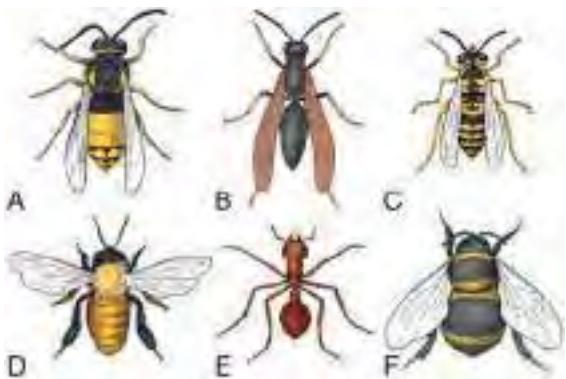


Fig. 171.1 Himenópteros venenosos representativos. **A**, Avispón (*Vespa maculata*). **B**, Avispa (*Chlorion ichneumonea*). **C**, Chaqueta amarilla (*Vespula maculiflora*). **D**, Abeja melífera (*Apis mellifera*). **E**, Hormiga de fuego (*Solenopsis invicta*). **F**, Abejorro (*Bombus species*). (De Erickson TB, Marquez A: Arthropod envenomation and parasitism. En Auerbach PS, Cushing TA, Harris NS [eds.]: Auerbach's wilderness medicine, ed 7, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 41-1, p. 937.)

venenos de véspidos, pero estas alergias son diferentes de las alergias al veneno de las abejas.

Es probable que las respuestas cutáneas localizadas a los insectos picadores se deban sobre todo a materiales vasoactivos o irritantes derivados de la saliva del insecto y, raramente, a respuestas asociadas a la IgE. También se han descrito reacciones sistémicas mediadas por IgE a proteínas salivales de insectos picadores como los mosquitos, pero son infrecuentes.

Existen proteínas derivadas de insectos que pueden aerotransportarse e inducir respuestas respiratorias mediadas por IgE, lo que provoca alergias a aeroalérgenos. El alérgeno primario en los fríganos es una proteína tipo hemocianina y en las moscas acuáticas es un derivado de la hemoglobina. Los alérgenos que más se han estudiado son los de las cucarachas y derivan de su saliva, secreciones, material fecal y restos de las cubiertas cutáneas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las reacciones clínicas a los insectos venenosos se clasifican en locales, locales extensas, cutáneas generalizadas, sistémicas, tóxicas y tardías/retardadas. Las **reacciones locales** simples provocan una tumefacción limitada y dolor que generalmente dura <24 horas. Las **reacciones locales extensas** aparecen horas o días después, dan lugar a una tumefacción en áreas amplias (>10 cm) contiguas a la zona de la picadura y pueden durar días. Las **reacciones cutáneas generalizadas** suelen progresar en pocos minutos y consisten en síntomas cutáneos como la urticaria, el angioedema y el prurito más allá de la zona de la picadura. Las **reacciones sistémicas** son idénticas a la anafilaxia provocada por otros desencadenantes y pueden comprender los síntomas de urticaria generalizada, edema laringeo, broncoespasmo e hipertensión. Las picaduras simultáneas de un gran número de insectos pueden provocar **reacciones tóxicas** con fiebre, malestar, vómitos y náuseas debido a las propiedades bioquímicas del veneno en grandes dosis. Pueden aparecer la enfermedad del suero, el síndrome nefrótico, la vasculitis, la neuritis o las encefalopatías como **reacciones tardías/retardadas** a insectos picadores.

Las reacciones clínicas a los venenos de los insectos suelen ser urticariales, pero pueden ser papuladas o vesiculadas. La **urticaria papulada** que afecta a las extremidades inferiores en los niños suele deberse a múltiples picaduras. En ocasiones, los pacientes presentan extensas reacciones locales. Las respuestas alérgicas de fase inmediata y tardía asociadas a los anticuerpos IgE frente a las picaduras de los mosquitos parecen a veces una celulitis.

La alergia a aeroalérgenos causada por insectos provoca una enfermedad clínica similar a la inducida por otros aeroalérgenos de polenes o ácaros del polvo. Dependiendo de la sensibilidad individual y la exposición, las reacciones pueden provocar rinitis, conjuntivitis o asma perennes o estacionales.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la alergia por insectos que muerden y pican en general es evidente por la anamnesis, los síntomas típicos y las observaciones físicas. El diagnóstico de la alergia a los himenópteros se apoya en parte en la identificación de la IgE específica frente al veneno mediante pruebas intraepidérmicas (*prick test*) o pruebas de laboratorio. Las principales razones para realizar las pruebas son confirmar la reactividad cuando se está considerando inmunoterapia con veneno (ITV) o cuando es clínicamente necesario para constatar la hipersensibilidad al veneno como causa de la reacción. Disponemos de

venenos de los cinco himenópteros (abeja, avispa chaqueta amarilla, avispón, avispón de cara blanca y avispa común), así como de la hormiga saltadora australiana y de extractos de cuerpo entero de hormiga roja para las pruebas cutáneas. Aunque estas pruebas se consideran la modalidad más sensible para detectar IgE específica contra el veneno, se recomienda una evaluación adicional con un análisis de laboratorio de la IgE específica sérica frente al veneno si los resultados de las pruebas cutáneas son negativos en presencia de una anamnesis convincente. Las pruebas de laboratorio presentan una incidencia del 20% de falsos positivos y falsos negativos, de forma que no es adecuado excluir la hipersensibilidad al veneno solo en función de esta prueba. Si los resultados de la prueba intraepidérmica inicial y de las de laboratorio son negativos en el contexto de una anamnesis convincente de una reacción grave, se recomienda repetirlas antes de concluir que la alergia es improbable. Las pruebas cutáneas suelen ser precisas en la semana siguiente a la reacción a la picadura, pero en ocasiones se observa un periodo refractario que aconseja volver a hacer pruebas 4-6 semanas después de la negatividad inicial de los resultados de las mismas.

Un nivel de **triptasa basal** elevado está asociado con reacciones más graves a picaduras venenosas. Por tanto, hay que medir la triptasa sérica basal si hay una historia de reacción grave a una picadura, reacción de hipotensión, falta de urticaria en una reacción sistémica por picadura o IgE negativa para el veneno en un paciente que tiene historia de reacción sistémica a picaduras. Hasta el 40% de los pacientes con pruebas cutáneas positivas puede no experimentar ninguna anafilaxia ante una provocación con picadura, de manera que las pruebas sin una anamnesis apropiada pueden llevar a error.

El diagnóstico de la alergia a los aeroalérgenos de los insectos puede ser evidente por los síntomas. Un síntoma respiratorio crónico debido a una exposición prolongada, como puede ocurrir en la alergia a las cucarachas, es un escenario más difícil de identificar por la anamnesis. Se usan pruebas intraepidérmicas o inmunoanálisis en busca de IgE específica frente al insecto para confirmar la alergia a los aeroalérgenos de este. En el caso de una posible alergia a la cucaracha en pacientes con asma persistente y exposición conocida a este insecto se aconseja especialmente realizar pruebas de alergia.

TRATAMIENTO

En las reacciones cutáneas locales causadas por mordeduras y picaduras de insectos es adecuado el tratamiento con compresas frías, medicamentos tópicos para aliviar el prurito y, en ocasiones, los antihistamínicos sistémicos y los analgésicos orales. El insecto debe retirarse pronto raspando con precaución y sin apretar el saco de veneno, porque hacerlo así podría inyectar más cantidad de este. Las zonas de picadura no suelen infectarse, posiblemente debido a las acciones antibacterianas de los constituyentes del veneno. Las vesículas que dejan las picaduras de la hormiga roja que están abiertas por el raspado deben limpiarse para evitar una infección secundaria.

Las **reacciones anafilácticas** tras una picadura de himenóptero se tratan igual que la anafilaxia por cualquier causa; el fármaco elegido es la epinefrina. El tratamiento complementario consta de antihistamínicos, corticoides, líquidos intravenosos, oxígeno y el traslado al servicio de urgencias. (v. cap. 174). Debe considerarse la remisión a un alergólogo-inmunólogo de los pacientes que han experimentado una reacción cutánea generalizada o sistémica a una picadura de insecto, que necesitan educación sobre la evitación y el tratamiento urgente, que pueden ser candidatos para la ITV o que tienen trastornos que pueden complicar el tratamiento de la anafilaxia (p. ej., uso de β-bloqueantes).

Inmunoterapia con veneno

La ITV de himenópteros reduce de forma muy eficaz (95-97%) el riesgo de **anafilaxia grave**. La selección de pacientes para la ITV depende de varios factores (tabla 171.1). Las personas de cualquier edad con reacciones locales no tienen un mayor riesgo de reacciones sistémicas graves ante una picadura posterior y tampoco son candidatas para la ITV. El riesgo de reacción sistémica en los que han experimentado una gran reacción local es aproximadamente del 7%; no suelen recomendarse pruebas para la ITV y se considera opcional la receta de epinefrina autoinyectable, aunque no suele ser necesaria. Cada vez hay más pruebas de que la ITV puede reducir el tamaño y la duración de las reacciones locales extensas y, por tanto, que puede considerarse en los casos con reacciones locales frecuentes o irremediablemente extensas. *Aquellos que experimentan reacciones sistémicas graves, como puede ser la afectación de vía respiratoria o hipotensión, y que tienen IgE específica contra los alérgenos del veneno deben recibir inmunoterapia.* La inmunoterapia contra himenópteros alados no suele requerirse cuando la picadura ha causado una urticaria o angioedema generalizados porque el riesgo de reacción sistémica tras una picadura posterior es aproximadamente del 10% y la opción de se dé una reacción más severa es <3%. El tratamiento con ITV debe ser valorado si se presentan cofactores de alto riesgo, como

Tabla 171.1

Indicaciones de la inmunoterapia con veneno (ITV) contra himenópteros alados

SÍNTOMAS	PRUEBA CUTÁNEA/PRUEBA DE LABORATORIO	RIESGO DE REACCIÓN SISTÉMICA SI NO SE TRATA*	ITV RECOMENDADA
Reacción local grande	No suele estar indicada	~7%	No suele estar indicada
Reacción cutánea generalizada	No suele estar indicada	10%	No suele estar indicada
Reacción sistémica	Resultado positivo	Niño: 40% Adulto: 30-60%	Sí
	Resultado negativo	—	No suele estar indicada

*Los riesgos disminuyen generalmente tras los 10 años.

comorbilidades cardiovasculares o el uso de fármacos específicos para el sistema cardiovascular (p. ej., IECA, β -bloqueantes), elevados niveles de triptasa basal o alta probabilidad de picaduras en el futuro. La ITV no suele estar indicada si no hay pruebas de la presencia de IgE frente al veneno.

La incidencia de efectos adversos en el tratamiento no es trivial en los adultos, ya que el 50% experimenta reacciones locales extensas y alrededor del 10% reacciones sistémicas. La incidencia de reacciones sistémicas locales es mucho menor en los niños. Los pacientes tratados con veneno de abeja tienen un riesgo más alto de reacciones sistémicas a la ITV que aquellos que reciben el tratamiento con veneno de avispa. Las personas con trastornos mastocíticos tienen un riesgo mayor de anafilaxia grave y de reacciones sistémicas más frecuentes con la ITV; así, algunos expertos recomiendan medir los niveles triptasa basal para un correcto asesoramiento.

Se desconoce cuánto debe durar la inmunoterapia con el veneno de himenópteros. En general, se recomienda un tratamiento que dure entre 3-5 años, porque >80% de los adultos que han recibido 5 años de tratamiento tolera provocaciones con picaduras sin reacciones sistémicas durante los 5-10 años posteriores a la finalización del tratamiento. Las respuestas a largo plazo al tratamiento son incluso mejores en los niños. El seguimiento durante una media de 18 años de niños con reacciones de moderadas a graves a picaduras de insectos que recibieron ITV durante 3-5 años y volvieron a ser picados mostró una frecuencia de reacciones de solo el 5%; los niños no tratados experimentaron una frecuencia de reacciones del 32%. Aunque la duración del tratamiento con ITV puede individualizarse, está claro que un número significativo de niños sin tratar conserva su alergia. Puede considerarse el tratamiento de por vida o alargarlo en aquellos que han tenido una anafilaxia potencialmente mortal con picaduras de insectos, los que tienen alergia a las abejas y aquellos con exposiciones profesionales a Hymenoptera. La ITV permanente debe considerarse también en aquellos pacientes con trastornos mastocíticos, ya que muestran un índice más alto de ineficacia de la ITV y recidivan cuando se interrumpe la ITV.

Se sabe poco sobre la evolución natural de la hipersensibilidad a la hormiga roja y sobre la eficacia de la inmunoterapia en este tipo de alergia. Los criterios para comenzar la inmunoterapia son similares a los de las hipersensibilidades a otros himenópteros, pero se considera con más fuerza tratar con ITV a pacientes que presenten únicamente reacciones cutáneas sistémicas. Solo se han comercializado extractos de cuerpo entero para las pruebas cutáneas diagnósticas y la inmunoterapia.

Alergia a aeroalérgenos

Los síntomas de la alergia a aeroalérgenos de insectos se tratan como otras causas de rinitis (v. cap. 168), conjuntivitis (v. cap. 172) y asma (v. cap. 169), estacionales o perennes.

PREVENCIÓN

Es fundamental **evitar** las mordeduras y las picaduras. Para reducir el riesgo de picadura, las personas sensibles deben conocer si hay nidos cerca del domicilio, que tendrán que ser eliminados por profesionales; llevar guantes cuando practiquen jardinería y pantalones largos y zapatos con calcetines cuando caminen en campo abierto o donde haya hierba; y deben evitar o ser cuidadosos cuando coman o beban en el exterior. Los repelentes de insectos habituales no protegen frente a los himenópteros.

Las personas que presenten un alto riesgo de reacciones severas a picaduras de himenópteros deben tener a su disposición epinefrina autoinyectable. En personas de alto riesgo se incluye a aquellas que presenten una historia de reacciones graves, estén en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueantes β -adrenérgicos. Los adultos que tengan a su cargo niños alérgicos y otros pacientes que puedan autotratarse deben recibir instrucciones acerca de las indicaciones y técnicas de administración de este fármaco. Se debe prestar especial atención en

tener un plan de actuación urgente con los niños que se encuentren en centros de día, colegios o campamentos. Las personas con riesgo de anafilaxia secundaria a picaduras de insectos deben portar una pulsera de identificación donde se indiquen sus alergias.

La mejor forma de controlar la alergia a aeroalérgenos es evitar a los insectos. Esto es especialmente difícil, por ejemplo, en aquellas personas que viven en edificios con múltiples apartamentos donde la erradicación de las cucarachas podría ser problemática. La inmunoterapia para los ácaros domésticos es eficaz y debe considerarse junto a las medidas para evitar los insectos. Por el contrario, los datos son limitados en lo que respecta a la eficacia de la inmunoterapia con extractos de cucaracha.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 172

Alergias oculares

Christine B. Cho, Mark Boguniewicz
y Scott H. Sicherer

El **ojo** es un blanco común de los trastornos alérgicos por su marcada vascularización y su contacto directo con alérgenos en el ambiente. La **conjuntiva** es el tejido del ojo externo más activo desde el punto de vista inmunitario. La alergia ocular puede aparecer como una enfermedad de órgano diana aislada o, a menudo, junto con la alergia nasal. Los síntomas oculares pueden afectar de forma significativa a la calidad de vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen pocas entidades definidas que constituyan la enfermedad ocular alérgica, todas ellas con una afectación bilateral. La sensibilización es necesaria para todas ellas excepto para la conjuntivitis papilar gigante. La queratoconjuntivitis primaveral y la atópica pueden amenazar la visión. (v. cap. 652)

Conjuntivitis alérgica

La conjuntivitis alérgica es la respuesta de hipersensibilidad más frecuente del ojo y afecta al 25% de la población general y al 30% de los niños con atopía. Se debe a la exposición directa de la mucosa del ojo a los alérgenos ambientales. Los pacientes se quejan de prurito ocular variable en vez de dolor, con aumento del lagrimeo. Los signos clínicos son una inyección conjuntival bilateral con congestión vascular que puede progresar a una quemosis, o tumefacción conjuntival, y lagrimeo (fig. 172.1). La conjuntivitis alérgica puede ser estacional o, con menos frecuencia, perenne. La **conjuntivitis alérgica estacional** suele asociarse a la rinitis alérgica (v. cap. 168) y debeverse a polenes. Los principales grupos de polenes en las zonas templadas son los de árboles (desde finales del invierno a principios de la primavera), las gramíneas (desde finales de la primavera a principios del verano) y las malezas (desde finales del verano a principios del otoño), pero las estaciones pueden variar mucho en diferentes partes de Estados Unidos. Las esporas de los hongos también pueden provocar síntomas de alergia estacional, sobre todo en el verano y el otoño. Los síntomas de alergia estacional pueden agravarse por la exposición coincidente a alérgenos perennes. La **conjuntivitis alérgica perenne** se debe a alérgenos como epitelios de animales o ácaros del polvo presentes a lo largo del año. Los síntomas suelen ser menos intensos que los de la conjuntivitis alérgica estacional. Debido a que los polenes y los hongos del suelo pueden estar presentes de forma intermitente según la



Fig. 172.1 Conjuntivitis alérgica. La flecha indica la zona de quemosis en la conjuntivitis. (De Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al, editores: Middleton's allergy principles & practice, ed 8, vol 1, St Louis, Mosby/Elsevier, 2014, p 619.)



Fig. 172.2 Queratoconjuntivitis primaveral. Se observan las papilas en empedrado y la secreción viscosa en la cara interna (conjuntiva tarsal) del párpado superior. (De Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al, editores: Middleton's allergy principles & practice, ed 8, vol 1, St Louis, Mosby/Elsevier, 2014, p 627.)

estación, y la exposición a alérgenos como los animales con pelo puede ser perenne, se ha propuesto la clasificación de intermitente (síntomas presentes <4 días/semana o durante <4 semanas) y persistente (síntomas presentes >4 días a la semana o durante >4 semanas).

Queratoconjuntivitis primaveral

La queratoconjuntivitis primaveral es una inflamación crónica bilateral de la conjuntiva tarsal superior que se produce en su forma límbica o palpebral. Puede amenazar la visión si hay afectación corneal. Aunque no está mediada por la IgE, es más frecuente en niños con alergia estacional, asma o dermatitis atópica. La conjuntivitis primaveral afecta a los varones dos veces más que a las niñas y es más común en las personas descendientes de asiáticos y africanos. Afecta sobre todo a niños en zonas templadas, con exacerbaciones en primavera y verano, aunque puede ocurrir a lo largo de todo el año. Sus síntomas son el prurito ocular intenso exacerbado por la exposición a los irritantes, la luz o la sudoración. Además, los pacientes pueden quejarse de fotofobia intensa, sensación de cuerpo extraño y lagrimeo. Aparecen papillas gigantes, sobre todo en la mucosa tarsal superior, que suelen describirse como un «empedrado» (fig. 172.2). Otros signos son una secreción filamentosa o espesa y escasa, puntos amarillos o blanquecinos transitorios en el limbo (puntos de Trantas) y úlceras conjuntivales (puntos de Horner), úlceras corneales en forma de «escudo» y líneas de Dennie (pliegues de Dennie-Morgan), que son pliegues cutáneos simétricos prominentes que se extienden en forma de arco desde el canto interno por debajo y paralelos al borde del párpado inferior. Los niños con queratoconjuntivitis primaveral tienen párpados más largos y mensurables, que pueden representar una reacción a la inflamación ocular.

Queratoconjuntivitis atópica

La queratoconjuntivitis atópica es una enfermedad ocular inflamatoria crónica que suele afectar a la conjuntiva tarsal inferior. Puede amenazar la visión si hay afectación corneal. Casi todos los pacientes tienen dermatitis atópica y un número significativo padece asma. Es infrecuente que aparezca antes del final de la adolescencia. Los síntomas son el prurito ocular bilateral intenso, la quemazón, la fotofobia y el lagrimeo con una secreción mucoide; son mucho más intensos que en la conjuntivitis alérgica y persisten durante todo el año. La conjuntiva bulbar está inyectada y quemótica; puede haber cataratas. También pueden aparecer puntos de Trantas o papillas gigantes. El eczema palpebral puede extenderse a la piel periorbitaria y a las mejillas, con eritema y descamación gruesa y seca. La blefaritis estafilocócica secundaria es común debido a la induración o maceración del párpado.

El frotamiento crónico de los ojos asociado con la queratoconjuntivitis primaveral y atópica puede provocar **queratocono**, una ectasia corneal en forma de cono no inflamatoria. Esto puede conducir a adelgazamiento y perforación corneal.

Conjuntivitis papilar gigante

La conjuntivitis papilar gigante se ha ligado a la exposición crónica a cuerpos extraños, como las lentes de contacto, tanto duras como blandas, las prótesis oculares y las suturas. Los síntomas y signos son el prurito ocular bilateral ligero, el lagrimeo, una sensación de cuerpo extraño y las molestias oculares

excesivas con secreción mucoide ligera junto a un exudado blanco o transparente al despertarse, que puede volverse espeso y filante. Pueden aparecer puntos de Trantas, infiltración límbica, hiperemia de la conjuntiva bulbar y edema.

Alergia de contacto

La alergia de contacto suele afectar a los párpados, pero también puede afectar a la conjuntiva. Cada vez se reconoce con más frecuencia asociada a una mayor exposición a medicamentos tópicos, soluciones de lentes de contacto y conservantes.

DIAGNÓSTICO

La conjuntivitis no alérgica puede ser vírica, bacteriana o por clamidias. Es habitualmente unilateral, pero puede ser bilateral con la aparición inicial de los síntomas en un ojo (v. cap. 644). Los síntomas son la quemazón o el escozor en vez del prurito y a menudo con sensación de cuerpo extraño. La secreción ocular puede ser acuosa, mucoide o purulenta. Pueden imitar una alergia ocular la obstrucción del conducto nasolagrimal, el cuerpo extraño, la blefaroconjuntivitis, el ojo seco, la uveítis y los traumatismos.

TRATAMIENTO

El **principal tratamiento** de la alergia ocular comprende la evitación de los alérgenos, las compresas frías y la lubricación. Los **regímenes terapéuticos secundarios** son los antihistamínicos tópicos u orales y, si es necesario, los descongestionantes tópicos, los estabilizadores del mastocito y los antiinflamatorios (tabla 172.1). Los fármacos con actividad dual antihistamínica y bloqueante de los mastocitos constituyen el tratamiento más ventajoso en la conjuntivitis alérgica, con una acción rápida de alivio de los síntomas y de modificación de la enfermedad. Los niños se quejan a menudo de escozor y quemazón al administrárseles los preparados oftálmicos tópicos y suelen preferir los antihistamínicos orales para la conjuntivitis alérgica. Es importante no contaminar los medicamentos oculares permitiendo que la punta del aplicador contacte con el ojo o el párpado. El uso de medicamentos enfriados puede reducir parte de las molestias asociadas a su utilización. Los descongestionantes tópicos actúan como vasoconstrictores reduciendo el eritema, la congestión vascular y el edema palpebral, pero no disminuyen la respuesta alérgica. Los efectos adversos a los vasoconstrictores tópicos son la quemazón o el escozor y la hiperemia conjuntival o conjuntivitis de rebote medicamentosa tras su administración crónica. El uso combinado de los antihistamínicos y los vasoconstrictores es más eficaz que su uso por separado. El uso de corticoides tópicos para la rinoconjuntivitis alérgica reduce los síntomas oculares, probablemente a través de un reflejo nasoocular.

El **tratamiento terciario** de la alergia ocular comprende los corticoides tópicos o, rara vez, los orales, y debe realizarse de acuerdo con un oftalmólogo. La administración local de corticoides tópicos puede asociarse con mayor presión intraocular, infecciones víricas y formación de cataratas. Los oftalmólogos usan otros medicamentos inmunomoduladores, como el tacrolimus tópico o la ciclosporina tópica como fármacos ahorradores de esteroides. La inmunoterapia con alérgeno puede ser muy eficaz en la

Tabla 172.1

Medicamentos tópicos oftálmicos para la conjuntivitis alérgica

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA	PRECAUCIONES Y EFECTOS ADVERSOS
Clorhidrato de azelastina al 0,05%	Antihistamínico Niños ≥3 años: 1 gota cada 12 horas	No indicado para el tratamiento de la irritación relacionada con las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Difumarato de emedastina al 0,05%	Antihistamínico Niños ≥3 años: 1 gota cada 6 horas	No deben ponerse lentes de contacto blandas si el ojo está rojo. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Clorhidrato de levocabastina al 0,05%	Antihistamínico Niños ≥12 años: 1 gota cada 6-12 h hasta 2 semanas	No usar en pacientes que lleven lentes de contacto blandas durante el tratamiento
Maleato de feniramina al 0,3%	Antihistamínico/vasoconstrictor	Evitar el uso prolongado (>3-4 días) para evitar los síntomas de rebote. No usar con lentes de contacto
Clorhidrato de nafazolina al 0,025%	Niños >6 años: 1-2 gotas cada 6 horas	
Cromoglicato sódico al 4%	Estabilizador del mastocito Niños >4 años: 1-2 gotas cada 4-6 horas	Puede usarse para tratar la conjuntivitis papilar gigante y la queratitis primaveral. No se usa con lentes de contacto
Lodoxamida trometamina al 0,1%	Estabilizador del mastocito Niños ≥2 años: 1-2 gotas cada 6 horas hasta 3 meses	Puede usarse para tratar la queratoconjuntivitis primaveral. No se usa en pacientes que lleven lentes de contacto blandas durante el tratamiento
Nedocromilo sódico al 2%	Estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1-2 gotas cada 12 horas	Evitar llevar lentes de contacto mientras se muestren signos y síntomas de conjuntivitis alérgica
Pemirolast de potasio al 0,1%	Estabilizador del mastocito Niños >3 años: 1-2 gotas cada 6 horas	No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto
Clorhidrato de epinastina al 0,05%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1 gota cada 12 horas	Hay que retirar las lentes de contacto antes de utilizarlo. Esperar al menos 15 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas. No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto
Fumarato de ketotifeno al 0,025%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1 gota cada 8-12 horas	No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Clorhidrato de olopatadina al 0,1%, 0,2%, 0,7%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños ≥3 años: 1 gota dos veces al día (separadas 8 h) Niños ≥2 años: 1 gota al día	No indicado para el tratamiento de la irritación de las lentes de contacto; las lentes de contacto blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 minutos después de su administración antes de colocarse las lentes de contacto blandas
Alcaftadina al 0,25%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños >2 años: 1 gota cada 8-12 horas	Hay que quitar las lentes de contacto antes de la aplicación y pueden volver a colocarse 10 minutos después. No es adecuado para el tratamiento de la irritación por lentes de contacto
Besilato de bepotastina al 1,5%	Antihistamínico/estabilizador del mastocito Niños >2 años: 1 gota cada 8-12 horas	Hay que quitar las lentes de contacto antes de la aplicación y pueden volver a colocarse 10 minutos después. No es adecuado para el tratamiento de la irritación por lentes de contacto
Ketorolaco trometamina al 0,5%	AINE Niños ≥3 años: 1 gota cada 6 horas	Evitar en caso de sensibilidad a ácido acetilsalicílico o AINE. Use el producto ocular con precaución en los pacientes con intervenciones quirúrgicas complicadas, desnervación corneal o defectos epiteliales, enfermedades de la superficie ocular (p. ej., síndrome del ojo seco), intervenciones quirúrgicas oculares repetidas en un período corto, diabetes mellitus o artritis reumatoide; estos pacientes pueden estar en riesgo de sufrir acontecimientos corneales adversos que pueden poner la visión en peligro. No utilizar mientras se lleven lentes de contacto
Suspensión de fluorometolona al 0,1% y al 0,25% y en pomada al 0,1%	Corticoide fluorado Niños ≥2 años: 1 gota en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) 2 o 4 veces al día. Durante las primeras 24-48 horas puede incrementarse la dosis a 1 gota cada 4 horas. Pomada (aproximadamente 1,3 cm de longitud) en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) 1-3 veces al día. Puede aplicarse cada 4 horas durante las primeras 24-48 horas del tratamiento	Si no se produce una mejoría después de 2 días hay que reevaluar al paciente. El paciente debe retirar las lentes de contacto blandas antes de la administración (contiene cloruro de benzalconio) y retrasar la colocación de las lentes durante ≥15 minutos después de la administración. Observación minuciosa por si aparecen glaucoma o cataratas

AINE, antiinflamatorio no esteroideo.

conjuntivitis alérgica perenne y estacional, especialmente cuando se asocia a rinitis. Puede reducir la necesidad de medicamentos tópicos u orales para controlar los síntomas de la alergia.

Debido a que la queratoconjuntivitis primaveral y la atópica pueden asociarse a problemas visuales, si se sospechan estos diagnósticos, hay que referir al paciente a un oftalmólogo. Los síntomas que nos indican que debemos derivar a un oftalmólogo incluyen ojo rojo unilateral con dolor, fotofobia, cambios en la visión, ojos secos refractarios o anomalías corneales.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 173

Urticaria (habones) y angioedema

Amy P. Stallings, Stephen C. Dreskin,
Michael M. Frank y Scott H. Sicherer

La urticaria y el angioedema afectan al 20% de las personas en algún momento de su vida. Los episodios de habones que duran <6 semanas se consideran agudos, mientras que los que ocurren la mayor parte de los días de la semana durante >6 semanas se consideran crónicos. La distinción es importante porque las causas y el mecanismo de la urticaria y los enfoques terapéuticos difieren en cada caso.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La urticaria y el angioedema agudos se deben a menudo a una reacción alérgica mediada por IgE (tabla 173.1). Esta forma de urticaria es un proceso limitado que se produce cuando un alérgeno activa los mastocitos de la piel. Las causas frecuentes de urticaria aguda generalizada son los alimentos, los fármacos (sobre todo los antibióticos) y los venenos de insectos. Si un alérgeno (látex, epitelio de animales) atraviesa la piel a nivel local, a menudo pueden aparecer habones en la zona de exposición. La urticaria aguda también puede deberse a una estimulación no mediada por IgE de los mastocitos causada por los medios de contraste radiológicos, los virus (incluidos el de la hepatitis B y el de Epstein Barr), los opiáceos y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). El diagnóstico de la **urticaria crónica** se establece cuando las lesiones ocurren la mayoría de los días de la semana durante >6 semanas y no es una urticaria física ni una aguda recidivante por una exposición repetida a una sustancia específica (tablas 173.2 y 173.3). En aproximadamente la mitad de los casos, la urticaria crónica se acompaña de angioedema. Raramente aparece el angioedema sin urticaria. El angioedema sin urticaria suele ser el resultado de la alergia, pero el angioedema recidivante sugiere otros diagnósticos.

El **habón** característico es una roncha elevada, pruriginosa y eritematosa que palidece a la presión, es transitoria y se resuelve sin lesiones residuales, a menos que se haya rascado intensamente la zona. Por el contrario, la urticaria asociada a las reacciones de la enfermedad del suero, al lupus eritematoso sistémico (LES) o a otras vasculitis en las que una biopsia cutánea revela una vasculitis microvascular, tiene a menudo características clínicas distinguibles. Las lesiones que producen más sensación de ardor que de picazón, duran >24 horas, no palidecen, forman una ampolla, se curan con una cicatriz o se asocian a hemorragias dentro de la piel (púrpura) indican una vasculitis urticarial. Los aspectos atípicos de los habones o los síntomas asociados deben hacernos plantear la posibilidad de que la urticaria o el angioedema sean manifestaciones de una enfermedad sistémica (Tabla 173.4).

URTICARIAS FÍSICAS

La urticaria y el angioedema inducidos por estímulos físicos comparten la propiedad de ser producidos por estímulos ambientales, como un cambio de temperatura o un estímulo directo de la piel como la presión, el roce, la vibración o la luz (v. tabla 173.2)

Trastornos que dependen del frío

La urticaria por frío se caracteriza por el desarrollo rápido de prurito, eritema y urticaria/angioedema localizados tras la exposición a un estímulo frío. La exposición de todo el cuerpo, como la que se produce nadando en agua fría, puede provocar una liberación masiva de mediadores vasoactivos y dar lugar

Tabla 173.1 Etiología de la urticaria aguda

Alimentos	Huevo, leche, trigo, cacahuetes, frutos secos, soja, marisco, pescado, (desgranulación directa del mastocito)
Medicamentos	Sospechar de todos los medicamentos, incluso de los que no precisan receta u homeopáticos
Picaduras de insectos	Himenópteros (abeja melífera, chaqueta amarilla, avispa, avispa, hormiga de fuego), insectos picadores (urticaria papulosa)
Infecciones	Bacterianas (faringitis estreptocócica, <i>Mycoplasma</i> , sinusitis); víricas (hepatitis, mononucleosis [virus de Epstein-Barr], virus Coxsackie A y B); parasitarias (<i>Ascaris</i> , <i>Ancylostoma</i> , <i>Echinococcus</i> , <i>Fasciola</i> , <i>Filaria</i> , <i>Schistosoma</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Toxocara</i> , <i>Trichinella</i>); micóticas (dermatofitos, <i>Candida</i>)
Alergia de contacto	Látex, polen, saliva de animales, ortigas, orugas procesionarias
Reacciones transfusionales	Administración de sangre, hemoderivados o inmunoglobulinas intravenosas

De Lasley MV, Kennedy MS, Altman LC: Urticaria and angioedema. En Altman LC, Becker JW, Williams PV, editors: *Allergy in primary care*, Philadelphia, 2000, Saunders, p 232.

a una hipotensión, pérdida del conocimiento e incluso a la muerte si no se trata a tiempo. El diagnóstico se confirma mediante pruebas de provocación en busca de una *reacción al frío isomórfica* colocando un cubito de hielo en la piel del paciente durante 5 minutos. En los pacientes con urticaria por frío aparece una lesión urticarial en unos 10 minutos tras retirar el cubito de hielo y volver a calentarse la piel enfriada. La urticaria por frío se asocia a la presencia de **crioproteínas**, como las aglutininas, las crioglobulinas, el criofibrinógeno y el anticuerpo de Donath-Landsteiner que se ve en la sífilis secundaria (hemoglobinuria paroxística fría). En pacientes con crioglobulinas asociadas, las proteínas aisladas parecen transferir la sensibilidad al frío y activar la cascada del complemento al incubarlas en el laboratorio con plasma normal. El término **urticaria por frío idiopática** generalmente se aplica a pacientes sin proteínas plasmáticas circulantes anormales, como las crioglobulinas. La urticaria por frío también se ha descrito tras infecciones víricas. Esta urticaria debe distinguirse del **síndrome autoinflamatorio familiar por frío** (v. «Diagnóstico» más adelante) (tabla 173.5; v. también tabla 173.3 y cap. 188).

Urticaria colinérgica

La urticaria colinérgica se caracteriza por pequeños habones en forma de puntos rodeados de un eritema pruriginoso prominente asociados al ejercicio, las duchas calientes y la sudoración. Cuando el paciente se enfria, la erupción suele desaparecer en 30-60 minutos. En ocasiones se observan síntomas de un estímulo colinérgico más generalizado, como el lagrimeo, las sibilancias, la salivación y el síncope. Estos síntomas están mediados por fibras nerviosas colinérgicas que inervan la musculatura a través de neuronas parasimpáticas y las glándulas sudoríparas a través de fibras colinérgicas que viajan con los nervios simpáticos. La elevación de los valores de histamina plasmática va paralela al comienzo de la urticaria desencadenada por los cambios de la temperatura corporal.

Dermografismo

La capacidad de escribir sobre la piel, dermatografismo (o *urticaria facticia*), puede aparecer como un hecho aislado o puede ir acompañada de urticaria crónica u otras urticarias físicas. Se diagnostica observando la piel tras rozarla con un depresor lingual. En estos pacientes se produce una respuesta lineal secundaria a la vasoconstricción refleja seguida de prurito, eritema y una reacción eritematosa lineal.

Urticaria y angioedema inducidos por presión

La urticaria inducida por presión difiere de la mayoría de los tipos de urticaria o angioedema en que los síntomas pueden aparecer a las 4-6 horas después de aplicar la presión. El trastorno presenta manifestaciones clínicas heterogéneas. Algunos pacientes pueden quejarse de tumefacción, con o sin prurito, secundaria a la presión con piel de aspecto normal (es decir, sin urticaria), por lo que el término *angioedema* es más adecuado. Otras lesiones

Tabla 173.2 Etiología de la urticaria crónica

Idiopáticas/ autoinmunitarias	Aproximadamente el 30% de los casos de urticaria crónica son urticarias físicas y el 60-70% son idiopáticos. De los casos idiopáticos aproximadamente el 35-40% tienen autoanticuerpos frente a la IgE o el FcεRI (cadena α del receptor para la IgE de afinidad alta) (urticaria crónica autoinmunitaria)
Físicas	Dermografismo Urticaria colinérgica Urticaria por frío (v. tabla 173.5) Urticaria por presión retardada Urticaria solar Urticaria vibratoria Urticaria por agua
Enfermedades autoinmunitarias	Lupus eritematoso sistémico Artritis idiopática juvenil Enfermedades tiroideas (Graves, Hashimoto) Enfermedad celíaca Enfermedad inflamatoria intestinal Vasculitis leucocitoclástica
Síndromes autoinflamatorios/ fiebre periódica	V. tablas 173.3 y 173.5
Neoplásicas	Linfoma Mastocitosis Leucemia
Angioedema	Angioedema hereditario (deficiencia autosómica dominante del inhibidor de la porción esterasa del C1) Angioedema adquirido Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

De Lasley MV, Kennedy MS, Altman LC: Urticaria and angioedema. En Altman LC, Becker JW, Williams PV, editors: *Allergy in primary care*, Philadelphia, 2000, Saunders, p 234.

son sobre todo urticariales y pueden asociarse o no a una tumefacción significativa. Cuando hay urticaria se ve una lesión cutánea infiltrativa caracterizada por un infiltrado perivascular de células mononucleares y un edema dérmico similar al que se observa en la urticaria idiopática crónica. Los síntomas aparecen en las zonas de presión de la ropa; la tumefacción del pie es común después de caminar y puede haber una tumefacción prominente en la nalga después de haber permanecido varias horas sentado. Este trastorno puede coexistir con la urticaria idiopática crónica o aparecer por separado. El diagnóstico se confirma mediante pruebas de provocación aplicando una presión perpendicular a la piel. Esto suele hacerse con un cabestrillo unido a un peso de 4,5 kg que se coloca sobre el brazo del paciente durante 20 minutos.

Urticaria solar

La urticaria solar es un trastorno raro en el que se produce una urticaria minutos después de exponerse directamente al sol. Primero suele aparecer el prurito, en aproximadamente 30 segundos, seguido de edema limitado a las áreas expuestas a la luz y rodeado de una zona eritematosa prominente. La lesión suele desaparecer 1-3 horas después de interrumpir la exposición solar. Cuando se exponen grandes áreas del cuerpo pueden aparecer síntomas sistémicos, como la hipotensión y las sibilancias. La urticaria solar se ha clasificado en seis tipos, según la longitud de onda de luz que induce las lesiones cutáneas y la capacidad o incapacidad de transferir de forma pasiva el trastorno con IgE sérica. La **protoporfiria eritropoyética**, un raro error congénito del metabolismo, puede confundirse con la urticaria solar por la aparición de prurito y quemazón en la piel expuesta inmediatamente después de haber estado al sol. En la protoporfiria eritropoyética pueden verse hematíes fluorescentes irradiados con luz ultravioleta y en la orina se encuentran protoporfirinas.

Urticaria por agua

Los pacientes con urticaria por agua presentan pequeños habones tras el contacto con el agua, sin importar su temperatura y, por tanto, son distinguibles de los pacientes con urticaria por frío o urticaria colinérgica. La presencia de la urticaria por agua se comprueba aplicando directamente compresas con agua. De forma poco frecuente, la clorina o vestigios de otros contaminantes podrían ser los responsables de esta reacción.

URTICARIA Y ANGIOEDEMA CRÓNICO IDIOPÁTICO

La urticaria y angioedema crónico idiopático, una enfermedad frecuente de origen desconocido, se asocia a menudo a unas pruebas complementarias normales y ningún signo de enfermedad sistémica. No parece que la urticaria crónica sea el resultado de una reacción alérgica. Difiere de las reacciones cutáneas inducidas por alérgenos y de las urticarias físicas en que los estudios histológicos revelan un infiltrado celular predominante alrededor de las pequeñas vérulas. El estudio de la piel muestra habones infiltrantes con bordes elevados palpables y con un tamaño o forma a veces variable pero generalmente redondeados.

La biopsia de la lesión típica revela un infiltrado mononuclear perivascular no necrosante. Pueden producirse diversos procesos histopatológicos en la piel y manifestarse en forma de urticaria. Los pacientes con **hipocomplementemia y vasculitis cutánea** pueden presentar urticaria o angioedema. La biopsia de estas lesiones en los pacientes con urticaria, artralgias, mialgias y una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada, como manifestaciones de una venulitis necrosante, puede revelar una necrosis fibrinoide con un infiltrado predominantemente neutrófilo. Sin embargo, las lesiones urticariales pueden ser indistinguibles de las que se ven en los casos más típicos no vasculíticos.

La urticaria crónica se asocia cada vez más a la presencia de anticuerpos antitiroideos. Los pacientes afectados suelen tener anticuerpos frente a la tiroglobulina o el antígeno derivado del microsoma (peroxidasa), incluso aunque sean eutiroideos. La incidencia de aumento de anticuerpos antitiroideos en los pacientes con urticaria crónica es aproximadamente del 12% comparada con la del 3-6% de la población general. Aunque algunos pacientes muestran una reducción clínica de la urticaria tras un tratamiento restitutivo tiroideo, otros no mejoran con él. No está clara la función de los autoanticuerpos tiroideos en la urticaria crónica. Su presencia puede reflejar una tendencia del paciente a producir autoanticuerpos, pero que no desempeñan ninguna función directa en la urticaria crónica. El 35-40% de los pacientes con urticaria crónica tiene un resultado positivo en la **prueba cutánea autógena**: si se inyecta suero de estos pacientes por vía intradérmica en la piel, se observa una reacción significativa de habón y eritema. Estos pacientes presentan con frecuencia anticuerpos IgG activadores del complemento dirigidos contra la subunidad α del receptor para la IgE que pueden entrecruzar estos receptores (subunidad α) y desgranular a los mastocitos y a los basófilos. Un 5-10% adicional de urticarias crónicas tiene anticuerpos anti-IgE en vez de anticuerpos contra los receptores de la IgE.

Diagnóstico

El diagnóstico de la urticaria aguda y crónica es sobre todo clínico y exige que el médico sea consciente de las diferentes formas de urticaria.

La **urticaria** consiste en habones elevados, eritematosos, transitorios y pruriginosos que pueden hacerse tensos y dolorosos. Las lesiones pueden unirse y formar lesiones polimórficas, serpiginosas o anulares (figs. 173.1 y 173.2). Cada lesión suele durar de 20 minutos a 3 horas y raramente más de 24 horas. Las lesiones desaparecen a menudo y vuelven a aparecer. El **angioedema** afecta a los tejidos subcutáneos profundos en lugares como los párpados, los labios, los genitales, el dorso de las manos o los pies o la pared del tubo digestivo.

Los fármacos y los alimentos son las causas más comunes de urticaria aguda. En niños, también las infecciones virales causan frecuentemente urticaria. Las pruebas cutáneas de la alergia a los alimentos pueden ser útiles para descartar causas de urticaria aguda, especialmente cuando están apoyadas por la anamnesis. La participación del alimento causal puede demostrarse mediante eliminación y después provocación cuidadosa en un ambiente controlado, cuando sea necesario. Sin ninguna información que implique a un fármaco o un alimento, generalmente las pruebas de alergia con alimentos y las dietas de alimentación no resultan útiles en la urticaria aguda ni en la crónica. En los pacientes con urticaria retardada 3-6 horas después de una comida en la que se ingirió carne de mamífero debe buscarse la presencia de IgE frente a galactosa- α -1,3-galactosa («alfa-gal»), un alérgeno glucídico. A alfa-gal se le ha identificado como desencadenante en esta circunstancia, con una sensibilización ligada aparentemente a las picaduras de garrafa en regiones geográficas específicas, como el Atlántico Medio

Tabla 173.3 Enfermedades autoinflamatorias febriles que causan urticaria en niños

ENFERMEDAD	GEN (PROTEÍNA)	HERENCIA	DURACIÓN DEL EPISODIO	MOMENTO DE INICIO	CARACTERÍSTICAS CUTÁNEAS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EXTRACUTÁNEAS
FCAS	NLRP3 (criopirina)	AD	Breve; minutos a 3 días	Neonatal o infantil	Urticaria inducida por el frío	Artralgia Conjuntivitis Dolor de cabeza
Síndrome de Muckle-Wells	NLRP3 (criopirina)	AD	1-3 días	Neonatal, infantil, infancia (puede ser posterior)	Urticaria generalizada	Artralgia/artritis Hipoacusia neurosensorial Conjuntivitis/epiescleritis Dolor de cabeza Amilosis
Síndrome articular cutáneo neurológico crónico infantil; enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal	NLRP3 (criopirina)	AD	Brotes continuos	Neonatal o infantil	Urticaria generalizada	Osteoartropatía deformante, sobrecrecimiento epifisario Hipoacusia neurosensorial Facies dismórficas Meningitis aséptica crónica, dolores de cabeza, papiledema, convulsiones. Conjuntivitis/uveítis, atrofia óptica Retraso del crecimiento Retraso en el desarrollo Amilosis
HIDS	MVK (Mevalonato cinasa)	AR	3-7 días	Infancia (<2 años)	Erupción morbiliforme o urticaria intermitente Úlceras de la mucosa aftosa Eritema nodoso	Artralgia/artritis Adenopatías cervicales Dolor abdominal severo Diarrea/vómitos Dolor de cabeza Niveles elevados de anticuerpos IgD e IgA Ácido mevalónico en orina elevado durante los episodios
Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRSF1A (TNFR1)	AD	>7 días	Infancia	Máculas eritematosas migratorias intermitentes y placas edematosas que cubren las áreas de mialgia, a menudo en las extremidades Edema periorbital	Mialgia migratoria Conjuntivitis Serositis Amilosis
Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico (AIJIS)	Poligénica	Varias	Diario	Pico de los 1-6 años	Erupción eritematosa no fijada; puede ser urticaria Con o sin dermografismo Con o sin edema periorbitario	Poliartritis Mialgia Hepatoesplenomegalia Linfadenopatía Serositis
PLAID	PLCG2	AD	N/A	Infancia	Urticaria inducida por frío evaporativo Úlceras en áreas expuestas al frío	Alergias Enfermedad autoinmune Infecciones sinopulmonares recurrentes Niveles elevados de anticuerpos IgE Disminución de los niveles de anticuerpos IgA e IgM A menudo títulos elevados de anticuerpos antinucleares

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; FCAS, síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío; HIDS, síndrome de hiperinmunoglobulinemia D; N/A, no disponible; PLAID, deficiencia de anticuerpos asociada a PLCγ2 y desregulación inmune.

De Youseff MJ, Chiu YE: Eczema and urticaria as manifestations of undiagnosed and rare diseases, *Pediatr Clin North Am* 64:39-56, 2017 (Table 2, pp 49-50).

de los Estados Unidos. Las pruebas cutáneas con aeroalérgenos no están indicadas a no ser que preocupe la posibilidad de una urticaria de contacto (epitelio de animales o polen de gramíneas). El dermografismo es frecuente en los pacientes con urticaria y puede complicar las pruebas cutáneas al provocar falsas reacciones positivas, aunque esta distinción se suele contemplar.

Las enfermedades autoinmunitarias son causas inusuales de urticaria crónica o angioedema. Las pruebas de laboratorio de la actividad sérica que activa a los basófilos consisten en la detección de la expresión del marcador de superficie CD63 o CD203c en los basófilos de un donante después de incubarlos con el suero del paciente. Se sigue debatiendo la aplicabilidad y relevancia clínica de estas pruebas. El **diagnóstico diferencial** de la urticaria crónica comprende la mastocitosis cutánea sistémica, la desgranulación del mastocito mediada por el complemento como puede ocurrir en presencia de inmunocomplejos en la circulación, las neoplasias malignas, las enfermedades del tejido conjuntivo mixtas y las enfermedades ampollosas cutáneas (p. ej., el penfigoide ampolloso; v. tabla 173.2). En general, las pruebas de laboratorio deben limitarse al hemograma completo con diferencial, la determinación de la VSG, el análisis de orina, las pruebas de autoanticuerpos tiroideos y las pruebas de función hepática. Se aconsejan más estudios si el paciente tiene fiebre, artralgias o un aumento de la VSG (Tabla 173.6; v. también tabla 173.4). En pacientes con urticaria resistente al tratamiento

pueden estar indicadas las pruebas de detección de anticuerpos dirigidos contra el receptor para la IgE de afinidad alta. El **angioedema hereditario** es potencialmente mortal, asociado generalmente a una actividad deficiente del inhibidor de C1; es la forma familiar más importante de angioedema (v. cap. 160.3), pero no se acompaña de una urticaria típica. En los pacientes con eosinofilia deben realizarse estudios de parásitos y huevos en las heces porque las infecciones por helmintos se han asociado a la urticaria. Se ha descrito un síndrome de angioedema/urticaria episódico y fiebre con **eosinofilia** asociada en adultos y niños. Al contrario que otros síndromes hipereosinofílicos, esta entidad tiene una evolución benigna.



Fig. 173.1 Lesiones policíclicas de urticaria asociada a la infusión de prostaglandina E₂. (De Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 300.)



Fig. 173.2 Urticaria anular de origen desconocido. (De Eichenfield LF, Friedan IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 301.)

Tabla 173.4 Características distintivas entre la urticaria y los síndromes de urticaria sistémica

URTICARIA COMÚN	SÍNDROMES DE URTICARIA (≥ 1 DE LOS SIGUIENTES)
Solo ronchas típicas: Lesiones eritematosas edematosas Transitorio (<24-36 h) Distribución asimétrica Resolución sin signos No hay lesiones elementales diferentes asociadas (pápulas, vesículas, púrpura, costras) Prurítico (raramente picazón/ardor) Posiblemente asociado con angioedema No hay síntomas sistémicos asociados	«Ronchas» atípicas: Placas infiltradas Persistente (>24-36 h) Distribución simétrica Resolución con signos (hipo/hiperpigmentación, hematomas o cicatrices) Diferentes lesiones elementales asociadas (pápulas, vesículas, púrpura, descamación, costras) No es pruriginoso; bastante doloroso o ardor Por lo general, no hay angioedema asociado A menudo asociado con síntomas sistémicos (fiebre, malestar, artralgia, dolor abdominal, pérdida de peso, anomalías circulatorias acrales, signos neurológicos)

De Peroni A, Colato C, Zanoni G, Girolomoni G: Urticular lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria, *J Am Acad Dermatol* 62(4): 559, 2009.

Tabla 173.5 Enfermedades hereditarias con urticaria inducida por frío

SÍNTOMAS EPISÓDICOS			SÍNTOMAS CONSTANTES/PROGRESIVOS
CAPS	FCAS	Erupción urticaria, artralgia, mialgia, escalofríos, fiebre, hinchazón de las extremidades	Amiloidosis renal
	MWS	Erupción urticaria, artralgia, escalofríos, fiebre	Sordera neurosensorial, amiloidosis renal
	CINCA	Fiebre	Sarpullido, artritis, meningitis crónica, defecto visual, sordera, retraso del crecimiento, amiloidosis renal
NAPS12 (FCAS2)			Sordera neurosensorial
PLAID (FCAS3)			Suero bajos niveles de IgM e IgA; altos niveles de IgE; disminución de las células B y NK; granulomas; anticuerpos antinucleares

CAPS, síndromes periódicos asociados a la criopirina; CINCA, síndrome articular neurológico infantil crónico; FCAS, síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío; MWS, síndrome de Muckle-Wells; NAPS, síndrome periódico asociado a NLRP-12; PLAID, deficiencia de anticuerpos asociada a PLG2 y desregulación inmune.

De Kanazawa N: Hereditary disorders presenting with urticaria, *Immunol Allergy Clin North Am* 34:169-179, 2014 (Table 4, p 176).

Tabla 173.6 Pruebas diagnósticas para la urticaria y el angioedema

DIAGNÓSTICO	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
Reacciones a alimentos y fármacos	Eliminación de sustancia causal, pruebas cutáneas y provocación con alimentos sospechosos
Urticaria autoinmunitaria	Prueba cutánea con suero autógeno; anticuerpos antitiroideos; anticuerpos frente al receptor para la IgE de afinidad alta
Tiroiditis	Tiroestimulina; anticuerpos antitiroideos
Infecciones	Cultivos y pruebas serológicas adecuados
Enfermedades vasculares del colágeno y vasculitis cutáneas	Biopsia cutánea, CH ₅₀ , C1q, C4, C3, factor B, inmunofluorescencia de los tejidos, anticuerpos antinucleares, crioglobulininas
Neoplasias malignas con angioedema	Determinaciones de CH ₅₀ , C1q, C4 y C1-INH
Urticaria por frío	Prueba del cubito de hielo normalmente es positivo pero podría ser negativo en algunos trastornos autoinflamatorios familiares
Urticaria solar	Exposición a longitudes de onda de la luz definidas, protoporfirina en eritrocitos, protoporfirina fecal y coproporfirina
Dermografismo	Frotado con objeto estrecho (p. ej., depresor lingual, uña del dedo)
Urticaria por presión	Aplicación de presión con un tiempo e intensidad definidos
Urticaria vibratoria	Vibración durante 4 minutos
Urticaria por agua	Provocación con agua corriente a varias temperaturas
Urticaria pigmentosa	Biopsia cutánea, prueba de dermatografismo
Angioedema hereditario	C4, C2, CH ₅₀ y estudio de cantidad y función de C1-INH
Urticaria familiar al frío	Provocación con exposición al frío, medida de la temperatura, recuento de leucocitos, velocidad de sedimentación globular y biopsia cutánea
Deficiencia de inactivador de C3b	Determinaciones de C3, factor B e inactivador de C3b
Urticaria crónica idiopática	Biopsia cutánea, inmunofluorescencia (resultado negativo), prueba cutánea con suero autógeno

La biopsia cutánea para el diagnóstico de una posible **vasculitis urticariforme** se recomienda en casos de lesiones de urticaria que persistan en la misma localización >24 horas, que presenten componentes pigmentados o purpúricos y que queman más que piquen. Las enfermedades vasculares del colágeno, como el LES, pueden manifestarse en forma de vasculitis urticariforme como síntoma de presentación. La biopsia cutánea en la vasculitis urticariforme suele mostrar tumefacción endotelial en las vénulas poscapilares con necrosis de la pared vascular, infiltrado neutrófilo perivenular, diapédesis de los hematíes y depósito de fibrina asociado al depósito de inmunocomplejos.

La **mastocitosis** se caracteriza por una hiperplasia de los mastocitos en la médula ósea, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la piel. Los efectos clínicos de la activación del mastocito son comunes, incluidos el prurito, el enrojecimiento, la urticaria, el dolor abdominal, las náuseas y los vómitos. El diagnóstico se confirma con una biopsia de médula ósea que muestra un número aumentado de mastocitos fusiformes que expresan CD2 y CD25. La **urticaria pigmentosa** es la manifestación cutánea más

frecuente de la mastocitosis y puede presentarse como un signo cutáneo aislado. Aparece como pequeñas máculas o pápulas elevadas de color amarillo a rojo y marrón que originan urticaria al rascarse (**signo de Darier**). Este signo pueden enmascararlo los antihistamínicos. El diagnóstico se confirma con una biopsia cutánea que muestra un aumento de los mastocitos dérmicos.

En cualquier paciente con urticaria crónica y anamnesis indicativa deben considerarse las urticarias físicas (v. tabla 173.2). La urticaria papulosa suele aparecer en niños pequeños, generalmente en las extremidades. Se manifiesta en forma de habones o pápulas muy pruriginosas agrupados o lineales, sobre todo en zonas de la piel expuestas a las picaduras de los insectos.

La **anafilaxis inducida por el ejercicio** se manifiesta como una combinación variable de prurito, urticaria, angioedema, sibilancias, obstrucción laringea o hipotensión tras el ejercicio (v. cap. 174). La urticaria colinérgica se diferencia por un resultado positivo en las pruebas de provocación con calor y la rara aparición de shock anafiláctico. La combinación de ingestión de diferentes alérgenos alimentarios y el ejercicio tras la ingestión se ha asociado a la urticaria/angioedema y la anafilaxia. En los pacientes con este trastorno combinado el alimento y el ejercicio no producen esta reacción si no están combinados.

El síndrome de Muckle-Wells y el síndrome autoinflamatorio familiar por frío son trastornos raros y predominantemente hereditarios que se asocian a cuadros recidivantes de lesiones del tipo urticaria. El **síndrome de Muckle-Wells** se caracteriza por artritis y dolor articular, y suele aparecer en la adolescencia. Se relaciona con sordera neural progresiva recidivante, aumento de la VSG (v. tablas 173.3 y 173.5), hipergammaglobulinemia, amiloidosis renal y un mal pronóstico. El **síndrome antiinflamatorio familiar por frío** se caracteriza por un exantema inducido por el frío que tiene características urticariales, pero que raramente es pruriginoso. La exposición al frío da lugar a síntomas adicionales como la conjuntivitis, la sudoración, la cefalea y las náuseas. La longevidad del paciente suele ser normal.

TRATAMIENTO

La urticaria aguda es una enfermedad autolimitada que requiere poco tratamiento aparte de antihistamínicos y la evitación de cualquier factor desencadenante identificado. La hidroxizina y la difenhidramina son sedantes, pero son eficaces y se usan con frecuencia para tratar la urticaria. La loratadina, fexofenadina y cetirizina también son eficaces y son preferibles porque es menos frecuente que produzcan somnolencia y por su mayor duración de acción (tabla 173.7). La epinefrina al 1:1.000, 0,01 ml/kg (máximo: 0,3 ml) intramuscular suele conseguir un alivio rápido de la urticaria/angioedema aguda y grave, pero raramente es necesaria. Solo en los episodios graves de urticaria/angioedema que no respondan a los antihistamínicos se administrarán ciclos cortos de corticoides.

El mejor tratamiento de urticarias físicas es la evitación de los estímulos. Los antihistamínicos también son útiles. La ciproheptadina dividida en dosis es el fármaco de elección en la urticaria inducida por el frío. El tratamiento del dermatografismo consiste en cuidados locales de la piel y antihistamínicos; en los síntomas intensos pueden ser necesarias dosis elevadas. El objetivo inicial del tratamiento es reducir el prurito para que disminuya la estimulación por el rascado. Una combinación de antihistamínicos, cremas solares y evitación de la luz solar es útil en la mayoría de los pacientes.

La urticaria crónica solo raramente responde favorablemente a la manipulación de la dieta. La piedra angular del tratamiento es el uso de antihistamínicos H₁ no sedantes o poco sedantes. En aquellos pacientes que no responden a las dosis estándar, un abordaje frecuente que se usa a continuación es aumentar el bloqueo H₁ con dosis mayores de las recomendadas. La combinación de tres fármacos con antihistamínicos H₁ y H₂ con un antagonista del receptor para los leucotrienos (montelukast) es útil en muchos pacientes. Si los habones persisten tras un bloqueo máximo de los receptores H₁ y H₂, o de ambos, puede considerarse un ciclo corto de corticoides, pero es mejor evitar su uso prolongado. El anticuerpo monoclonal omalizumab (anti-IgE) ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la urticaria crónica en niños de 12 años o más. Otros fármacos que se han utilizado para la urticaria crónica pero no están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para este trastorno son la ciclosporina, la hidroxicloroquina, la sulfasalacina, la colchicina, la dapsona, el micofenolato, las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y la plasmaférésis.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO

El angioedema hereditario (AEH, tipos 1 y 2) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por concentraciones funcionales bajas de la proteína plasmática llamada **inhibidor de C1** (C1-INH) (v. cap. 160.3). Los pacientes suelen referir crisis episódicas de angioedema o tumefacción

Tabla 173.7 Tratamiento de la urticaria y el angioedema

CLASE/FÁRMACO	DOSIS	FRECUENCIA
ANTIHISTAMÍNICOS, TIPO H₁ (SEGUNDA GENERACIÓN)		
Fexofenadina	6-11 años: 30 mg >12 años: 60 mg	Dos veces al día
Loratadina	Adulto: 180 mg 2-5 años: 5 mg >6 años: 10 mg	Una vez al día Una vez al día
Desloratadina	6-11 mes: 1 mg 12 meses-5 años: 1,25 mg 6-11 años: 2,5 mg >12 años: 5 mg	Una vez al día
Cetirizina	6-23 meses: 2,5 mg 2-6 años: 2,5-5 mg >6 años: 5-10 mg	Una vez al día
Levocetirizina	6 meses-5 años: 1,25 mg 6-11 años: 2,5 mg >12 años: 5 mg	Una vez al día Una vez al día Una vez al día
ANTIHISTAMÍNICOS, TIPO H₂		
Cimetidina	Lactantes: 10-20 mg/kg/día Niños: 20-40 mg/kg/día	Divididos cada 6-12 h
Ranitidina	1 mes-16 años: 5-10 mg/kg/día	Divididos cada 12 h
Famotidina	3-12 meses: 1 mg/kg/día 1-16 años: 1-2 mg/kg/día	Divididos cada 12 h
MODIFICADORES DE LA VÍA DE LOS LEUCOTRIENOS		
Montelukast	12 meses-5 años: 4 mg 6-14 años: 5 mg >14 años: 10 mg	Una vez al día
Zafirlukast	5-11 años: 10 mg	Dos veces al día
FÁRMACOS INMUNOMODULADORES		
Omalizumab (anti IgE)	>11 años: 150 mg o 300 mg	Cada 28 días
Ciclosporina	3-4 mg/kg/día	Divididos cada 12 h*
Sulfasalazina	>6 años: 30 mg/kg/día	Divididos cada 6 h†
Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)	400 mg/kg/día	5 días consecutivos

*Vigilar presión arterial y creatinina, potasio y magnesio séricos una vez al mes.

†Vigilar hemograma completo y pruebas de función hepática en el momento basal cada 2 semanas durante 3 meses y después cada 1-3 meses.

profunda localizada, sobre todo en la mano o el pie, que comienzan en la infancia y se hacen mucho más intensas durante la adolescencia. El síntoma más frecuente es el edema no pruriginoso sin fóvea que no se acompaña de urticaria. La tumefacción suele hacerse más intensa en unos 1,5 días y después se resuelve en más o menos el mismo periodo. No obstante, la duración de los episodios puede ser muy variable. En algunos pacientes, las crisis están precedidas de una erupción, que es un **eritema marginado**, eritematoso, no elevada ni pruriginosa. El segundo complejo sintomático importante observado en los pacientes es el de las crisis de dolor abdominal intenso causadas por el edema de la mucosa de cualquier parte del tubo digestivo. La intensidad del dolor puede acercarse a la de un abdomen agudo y, a menudo, da lugar a una intervención quirúrgica innecesaria. Puede haber estreñimiento o diarrea durante estas crisis. El edema gastrointestinal sigue generalmente la misma evolución temporal que las crisis cutáneas, y no suele ocurrir a la vez que el edema periférico. Los pacientes generalmente presentan un **pródromo**, tirantez u hormigueo en la zona que se hinchará, que con frecuencia dura varias horas, seguido de la aparición de desarrollo del angioedema.

El **edema laríngeo**, la complicación más temida del AEH, puede causar una obstrucción respiratoria completa. Aunque las crisis graves son infrecuentes, más de la mitad de los pacientes con AEH experimentan una afectación laringea en algún momento de su vida. Las intervenciones dentales con inyecciones de clorhidrato de procaína en las encías son un precipitante frecuente, pero el edema laríngeo puede ser espontáneo. El

estado clínico puede deteriorarse con rapidez y progresar en horas de un malestar ligero hasta una obstrucción completa de la vía respiratoria. El edema de las partes blandas se aprecia fácilmente cuando la enfermedad afecta a la faringe y la úvula. Si este edema progresa hasta que haya dificultades para tragar las secreciones o haya un cambio en el tono de la voz, el paciente puede precisar una intubación urgente o incluso la traqueotomía para asegurar una vía respiratoria adecuada. Otras presentaciones son menos frecuentes. Estos pacientes no suelen responder bien al tratamiento con epinefrina, antihistamínicos ni glucocorticoides.

En la mayoría de los casos se desconoce la causa de la crisis, pero en algunos pacientes un traumatismo o un estrés emocional las precipitan claramente. Los fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) que inhiben la degradación de la bradicinina hacen que esta enfermedad empeore sorprendentemente, y los estrógenos también agravan las crisis. En algunas mujeres la menstruación también induce de forma periódica las crisis. La frecuencia de estas varía mucho entre los sujetos afectados y en diferentes momentos en el mismo sujeto. Algunos experimentan episodios semanales, mientras que en otros pueden transcurrir años entre las crisis. Los episodios pueden empezar a cualquier edad.

El C1-INH es un miembro de la familia serpina de proteasas, similar a la α -antitripsina, la antitrombina III y el angiotensinógeno. Estas proteínas inactivan a las proteasas diana mediante un mecanismo estequiométrico al formar complejos estables 1:1 con la proteína que inhiben. El C1-INH, sintetizado sobre todo por los hepatocitos, también lo sintetizan los monocitos. La regulación de la producción proteínica no se comprende del todo, pero se cree que los andrógenos pueden estimular la síntesis de C1-INH porque los pacientes con el trastorno responden bien al tratamiento con andrógenos mediante elevadas concentraciones séricas de C1-INH. La deficiencia de C1-INH es una enfermedad autosómica dominante, y hasta un 25% de los pacientes carece de antecedentes familiares. Como todos los pacientes con una deficiencia de C1-INH son heterocigóticos respecto a este defecto genético, se cree que la mitad de la concentración normal de C1-INH no es suficiente para evitar las crisis. La figura 173.3 muestra el enfoque del diagnóstico.

Aunque nombrado por su acción sobre el primer componente del complemento (esterasa de C1), el C1-INH también inhibe a componentes de las vías fibrinolítica, de la coagulación y de las cininas. En concreto, el C1-INH inactiva al factor de Hageman (factor XII) activado por la plasmina, al factor XI activado, al antecesor de la tromboplastina plasmática y a la calicreína. Dentro del sistema del complemento, el C1-INH bloquea la activación del C1 y el resto de la vía clásica del complemento al unirse al C1r y al C1s. Sin el C1-INH adecuado la activación descontrolada del C1 provoca la escisión del C4 y el C2, las siguientes proteínas en la cascada del complemento. Las concentraciones de C3 son normales. C1-INH también inhibe las serin proteasas asociadas con la activación de la vía de las lectinas. El principal factor responsable de la formación del edema es la bradicinina, un importante mediador no peptídico que puede inducir fugas en las vérulas poscapilares. La bradicinina deriva de la escisión de la proteína circulante cininógeno de masa molecular alta por la acción de la enzima plasmática calicreína.

Se han descrito dos tipos génicos principales de deficiencia de C1-INH que dan lugar a prácticamente la misma expresión fenotípica. El gen del C1-INH se localiza en el cromosoma 11 en la región p11-q13. La herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta. Las personas que heredan el gen anómalo pueden tener un espectro clínico que va desde la falta de síntomas a la afectación grave. El AEH del **tipo 1** es la forma más frecuente, responsable de alrededor del 85% de los casos. La síntesis del C1-INH se bloquea en el lugar del alelo defectuoso o la proteína no se secreta con normalidad debido a que no se procesa, pero la secreción se produce en el alelo normal. El resultado es la secreción de la proteína normal, lo que da lugar a concentraciones séricas cuantitativas de C1-INH de aproximadamente el 20-40% de lo normal. El AEH del **tipo 2** supone aproximadamente el 15% de los casos. Las mutaciones de uno de los aminoácidos cercanos al lugar activo del inhibidor conducen a la síntesis de una proteína C1-INH que no funciona y de nuevo a menos de la mitad de la proteína funcional normal. Los pacientes con AEH del tipo 2 tienen concentraciones normales o elevadas de la proteína y valores bajos en los análisis de la función de C1-INH.

Se ha descrito un síndrome clínico que se parece al AEH denominado **AEH con C1-INH normal** que afecta sobre todo a mujeres y tiene una tendencia a causar menos crisis abdominales y más crisis de las vías respiratorias altas. En este trastorno no se han descrito anomalías del complemento ni del C1-INH. Aproximadamente el 20% de los pacientes afectados tiene una alteración con ganancia de función en el factor XII de la coagulación, pero aún se desconoce la causa fundamental de este síndrome.

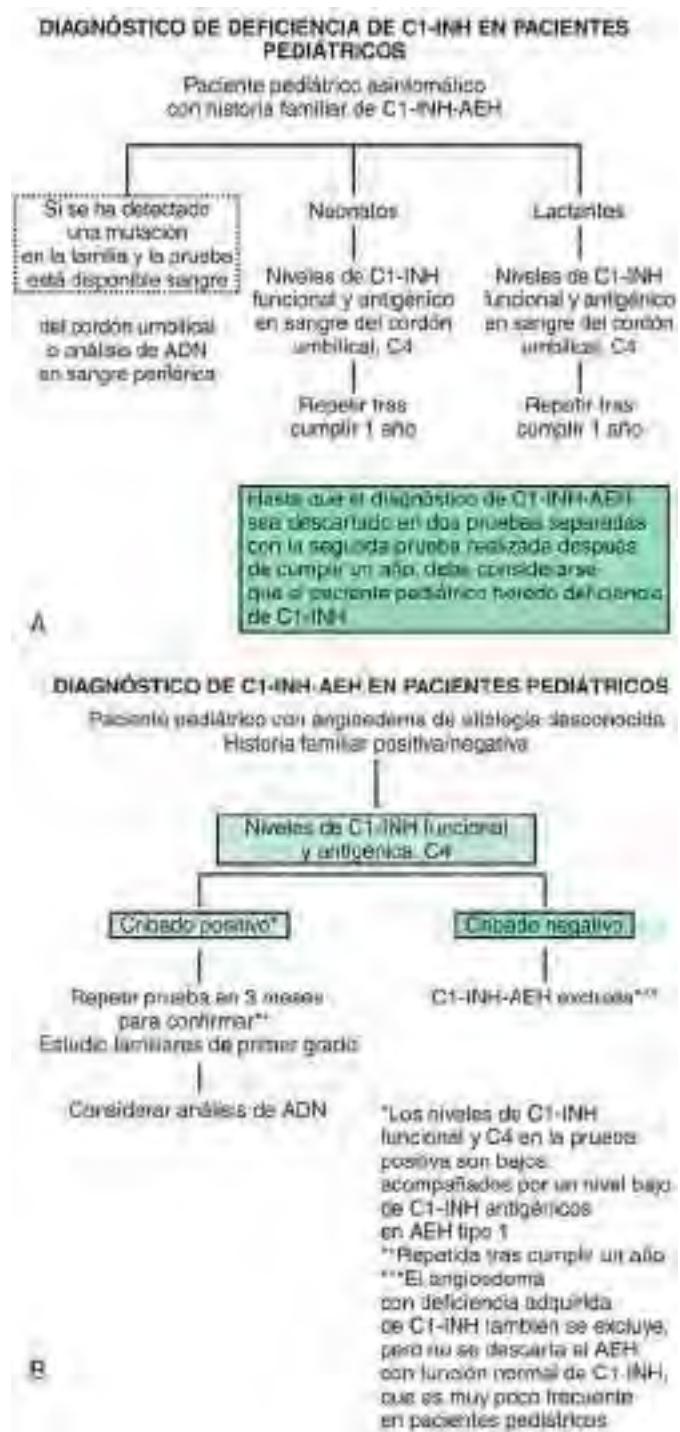


Fig. 173.3 A, Diagnóstico de deficiencia de C1-INH en familias con C1-INH-AEH conocido. B, Diagnóstico de C1-INH-AEH en pacientes pediátricos con angioedema de etiología desconocida. (De Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al: International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. Eur J Allergy Clin Immunol 72:300-313, 2017, Fig. 1, p. 304.)

La FDA ha aprobado el C1-INH purificado para la profilaxis en la preventión de las crisis. Antes se empleaban **andrógenos** como el inhibidor de gonadotropina danazol para evitar las crisis. Los andrógenos débiles tienen muchos efectos adversos que impiden su uso en algunos pacientes. Su uso en los niños es problemático por la posibilidad de provocar un cierre prematuro de las epífisis, y estos fármacos no se usan en mujeres embarazadas. El ácido ε-aminocaproico (EACA), un inhibidor de la fibrinólisis, también evita las crisis y se ha usado en los niños, pero su

utilización se vio dificultada por la aparición de astenia y debilidad muscular acentuada con el tiempo. Un análogo ciclado de EACA, el **ácido tranexámico**, se ha utilizado ampliamente en Europa. Debido a la disponibilidad limitada, se ha utilizado con menos frecuencia en Estados Unidos. Se cree que el ácido tranexámico es más efectivo que EACA y tiene una toxicidad más baja, pero se han realizado pocos estudios directos. Su mecanismo de acción no está claramente definido, y no todos los pacientes responden a este agente.

En 2008 la FDA aprobó en adolescentes y pacientes mayores el uso de C1-INH purificado (Cinryze), preparado a partir de plasma humano y administrado por vía intravenosa para la profilaxis de esta enfermedad. La semivida de esta proteína plasmática es relativamente corta, alrededor de 40 horas, y el régimen aprobado es de 1.000 unidades dos veces a la semana. En 2009 se aprobó un inhibidor de C1 similar purificado, Berinert, administrado en dosis de 20 uds/kg por vía intravenosa, para el *tratamiento* de las crisis agudas. La FDA ha aprobado para el tratamiento de las crisis agudas un C1-IHN recombinante (también se ha aprobado en Europa). En 2009 la FDA aprobó un inhibidor de la calicreína, ecalantida, administrado por vía subcutánea, para el *tratamiento agudo* de pacientes de 16 años o mayores. Este péptido de 60 aminoácidos raramente causa anafilaxia, y solo puede administrarlo personal médico. En 2010 se aprobó el antagonista del receptor del tipo 2 para la bradicinina, icatibant, para el tratamiento agudo de pacientes mayores de 18 años y en verano de 2016 fue aprobado para el tratamiento de todos los niños. Todos los tratamientos son más eficaces cuando se administran al principio de una crisis, y empiezan a tener efectos apreciables cuando han pasado alrededor de 1-4 horas del tratamiento.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 174

Anafilaxia

Hugh A. Sampson, Julie Wang y Scott H. Sicherer

La **anafilaxia** se define como una reacción alérgica grave que aparece rápidamente y puede causar la muerte. En los niños, sobre todo en los lactantes, se diagnostica de forma insuficiente. La anafilaxia aparece cuando hay una liberación rápida de mediadores con acciones biológicas potentes derivadas de los mastocitos y los basófilos que provocan síntomas cutáneos (urticaria, angioedema, enrojecimiento), respiratorios (broncoespasmo, edema laringeo), cardiovasculares (hipotensión, arritmias, isquemia miocárdica) y digestivos (náuseas, dolor cólico abdominal, vómitos y diarrea) (**tabla 174.1** y fig. 147.1).

ETIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de anafilaxia en los niños son diferentes en los marcos hospitalario y comunitario. La anafilaxia que se produce en el hospital se debe, sobre todo, a reacciones alérgicas a medicamentos y al látex. La **alergia alimentaria** es la causa más común de anafilaxia fuera del hospital y supone la mitad de las reacciones anafilácticas publicadas en estudios pediátricos en EE. UU., Italia y sur de Australia (**tabla 174.2**). La **alergia al cacahuate** es una causa importante de anafilaxia inducida por alimentos y es responsable de la mayoría de las reacciones mortales y casi mortales. En el hospital, el látex es un problema particular en niños sometidos a múltiples operaciones, como los que tienen espina bifida y trastornos urológicos, y ha llevado a muchos hospitales a emplear productos sin látex. Los pacientes con **alergia al látex** también pueden experimentar reacciones alérgicas a alimentos por proteínas homólogas presentes en ellos, como el plátano, el kiwi, el aguacate, la nuez y la fruta de la pasión. Se ha descrito la anafilaxia debida a la galactosa- α -1,3-galactosa a las 3-6 horas de haber comido carne roja.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia global anual de anafilaxia en EE. UU. se calcula en 42 casos/100.000 personas/año, en total >150.000 casos anuales. Los alérgenos alimentarios son el desencadenante más común en niños, con una incidencia de aproximadamente 20/100.000 personas/año. Un estudio australiano mostró que el 0,59% de los niños de 3-17 años había experimentado

Tabla 174.1 Síntomas de anafilaxia en los lactantes

SÍNTOMAS DE ANAFILAXIA QUE LOS LACTANTES NO PUEDEN DESCRIBIR	SÍGNOS DE ANAFILAXIA QUE PUEDEN SER DIFÍCILES DE INTERPRETAR/INÚTILES EN LOS LACTANTES Y POR QUÉ	SÍGNOS DE ANAFILAXIA EN LOS LACTANTES
GENERAL Sensación de calor, debilidad, ansiedad, aprehensión, muerte inminente	Cambios conductuales inespecíficos como el llanto persistente, quejarse continuamente, irritabilidad, miedo, quietud repentina	
PIEL/MUCOSAS Prurito en los labios, la lengua, el paladar, la úvula, las orejas, la garganta, la nariz, los ojos, etc.; hormigueo en la boca o sabor metálico	Eritema (también puede aparecer con fiebre, hipertermia o crisis de llanto)	Inicio rápido de habones (posiblemente difíciles de distinguir en lactantes con dermatitis atópica aguda; no hay arañazos ni escoriaciones en los lactantes pequeños); angioedema (cara, lengua, orofaringe)
SISTEMA RESPIRATORIO Congestión nasal, opresión faríngea; opresión torácica; disnea	Ronquera, disfonía (es frecuente después de una crisis de llanto); babeo o aumento de las secreciones (frecuente en los lactantes)	Inicio rápido de tos, asfixia, estridor, sibilancias, disnea, apnea, cianosis
SISTEMA DIGESTIVO Disfagia, náuseas, dolor/calambres abdominales	Expectoración/regurgitación (frecuente después de comer), heces blandas (normal en los lactantes, especialmente si toman el pecho); dolor abdominal cólico	Vómitos repentinos y abundantes
SISTEMA CARDIOVASCULAR Sensación de mareo, presíncope, mareo, confusión, visión borrosa, dificultad de audición	Hipotensión (es necesario un esfigmomanómetro del tamaño adecuado; la presión arterial sistólica baja en los niños se define como $<70 \text{ mmHg}$ desde 1 mes a 1 año y menor de $(70 \text{ mmHg} + [2 \times \text{edad en años}])$ de 1-10 años; taquicardia, definida como >140 pulsaciones/minuto de 3 meses a 2 años, incluidos; pérdida del control intestinal y vesical (ubicuo en lactantes)	Pulso débil, arritmias, diaforesis/sudoración, colapso/inconsciencia
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Cefalea	Adormecimiento, somnolencia (frecuente en los lactantes después de comer)	Inicio rápido de apatía, letargo o hipotonía; convulsiones

Adaptada de Simons FER: Anaphylaxis in infants: can recognition and management be improved? J Allergy Clin Immunol 120:537-540, 2007.

al menos un episodio anafiláctico. El hecho de tener asma y la gravedad del asma son importantes factores de riesgo de anafilaxia (tabla 174.3). Además, los pacientes con mastocitosis sistémica o con síndrome de activación monoclonal mastocitaria presentan un riesgo aumentado de anafilaxia, puesto que son pacientes con un nivel de triptasa en suero elevado.

PATOGENIA

Las principales características patológicas de la anafilaxia mortal son: la obstrucción bronquial aguda con hiperinsuflación pulmonar, el edema pulmonar, la hemorragia intraalveolar, la congestión visceral, el edema laringeo, la urticaria y el angioedema. La hipotensión aguda se atribuye a la dilatación motora y a las arritmias cardíacas.

Se cree que la mayoría de los casos de anafilaxia se debe a la activación de los mastocitos y los basófilos a través de moléculas de IgE específicas frente al alérgeno unidas a las células (v. fig. 174.1). Los pacientes deben exponerse inicialmente al alérgeno responsable para generar anticuerpos específicos. En muchos casos, el niño y el progenitor no son conscientes de la exposición inicial, que puede ser por el paso de proteínas alimentarias a través de la leche materna o por exposición a piel inflamada (p. ej., lesiones eczematosas). Cuando el niño se vuelve a exponer al alérgeno sensibilizador, los mastocitos y los basófilos, y posiblemente otras células como los macrófagos, liberan diferentes mediadores (histamina, triptasa) y citocinas que pueden producir síntomas alérgicos en uno o varios órganos diana. La anafilaxia clínica puede deberse también a mecanismos diferentes de las reacciones mediadas por IgE, como la liberación directa de los mediadores de los mastocitos por medicamentos y factores físicos (morphina, ejercicio, frío), los trastornos del metabolismo de los leucotrienos (aspirina y antiinflamatorios no esteroideos), los agregados inmunitarios y la activación de complemento (hemoderivados), probablemente la activación del complemento (contrastes

radiográficos, membranas de diálisis) y las reacciones mediadas por la IgG (dextrano de masa molecular alta, anticuerpos monoclonales químéricos o humanizados) (v. tabla 174.2).

La **anafilaxia idiopática** es un diagnóstico de exclusión cuando no se ha identificado un agente desencadenante y otros trastornos han sido excluidos (v. cap. 678.1). Los síntomas son similares a los causados por anafilaxia mediada por IgE; los episodios suelen recurrir.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo de los síntomas puede variar dependiendo de la causa de la reacción. Las reacciones por alérgenos ingeridos (alimentos, medicamentos) tienen un comienzo retardado (desde minutos hasta 2 horas) comparadas con las de los alérgenos inyectados (picaduras de insectos, medicamentos) y tienden a presentar más síntomas gastrointestinales (GI). Los síntomas iniciales pueden incluir cualquiera de los siguientes: prurito en la boca y la cara: enrojecimiento, urticaria y angioedema, prurito oral o cutáneo sensación de calor; debilidad y aprensión (sensación funesta); sensación de ocupación faríngea, los seca persistente y ronquera, prurito periorocular, congestión nasal, estornudos, disnea, tos profunda y sibilancias; náuseas, dolor cólico abdominal y vómitos, en especial con alérgenos ingeridos; contracciones uterinas (que se manifiestan en forma de lumbalgia), y sensación de mareo y pérdida de conciencia en los casos graves. En las reacciones graves es frecuente encontrar un grado de edema laringeo obstructivo. Puede no haber síntomas cutáneos en hasta el 10% de los casos, y el inicio *agudo* de un broncoespasmo intenso en una persona con asma bien controlada debe hacernos pensar en el diagnóstico de anafilaxia. El colapso brusco en ausencia de síntomas cutáneos debe hacernos sospechar síncope vasovagal, infarto de miocardio, aspiración, embolia pulmonar o crisis epiléptica. El edema laringeo, especialmente con dolor abdominal, también puede ser el



Fig. 174.1 Resumen de la patogenia de la anafilaxia. Consulte el texto para obtener detalles sobre mecanismos, desencadenantes, células clave y mediadores. Dos o más sistemas de órganos diana están típicamente involucrados en la anafilaxia. FAP, factor activador de plaquetas; GI, gastrointestinal; SCV, sistema cardiovascular; SNC, sistema nervioso central. (De Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA Akdis CA, Sampson HA, editors: Pediatric allergy principles and practice, ed 3, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 525.)

Tabla 174.2 Desencadenantes de anafilaxia en la comunidad *

ALÉRGENOS DESENCAJADORES (MECANISMO INMUNOLÓGICO DEPENDIENTE DE IGE)*	Inhalantes (poco frecuentes) (p. ej., caspa de caballo o hámster, polen de hierba)
Alimentos (p. ej., cacahuete, frutos secos, mariscos, pescado, leche, huevo, trigo, soja, sésamo, carne [galactosa- α -1,3-galactosa])	Alérgenos no reconocidos previamente (alimentos, venenos, saliva de insectos que pican, medicamentos, agentes biológicos)
Aditivos alimentarios (p. ej., especias, colorantes, resinas vegetales, contaminantes)	
Insectos que pican: especies de himenópteros (p. ej., abejas, avispas, avispones, hormigas rojas)	
Medicamentos (p. ej., antibióticos β -lactámicos, ibuprofeno)	
Agentes biológicos (p. ej., anticuerpos monoclonales [infliximab, omalizumab] y alérgenos [pruebas de provocación, inmunoterapia específica])	
Látex de caucho natural	
Vacunas	
OTROS MECANISMOS INMUNES (INDEPENDIENTES DE IGE)	
	Mediada por IgG (infliximab, dextranos de alto peso molecular)
	Agregados inmunes (IGIV)
	Medicamentos (aspirina, AINE, opiáceos, material de contraste, tubos de óxido de etileno/diálisis)
	Activación del complemento
	Factores físicos (p. ej., ejercicio [†] , frío, calor, luz solar/radiación ultravioleta)
	Etanol
	Idiopático*

*En la población pediátrica, algunos desencadenantes de la anafilaxia, como las hormonas (progesterona), el líquido seminal y los alérgenos ocupacionales, son poco comunes, como lo es la anafilaxia idiopática.

[†]Ejercicio con o sin un desencadenante, como un alimento o medicamento, aire frío o agua fría.

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; IGIV, inmunoglobulina intravenosa.

Adaptada de Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, et al: *Pediatric allergy principles and practice*, Philadelphia, 2010, Elsevier, p 652.

resultado de un angioedema hereditario (v. cap. 173). Es posible que no sea sencillo identificar los síntomas en los lactantes (v. tabla 174.1).

permanece elevada varias horas, pero a menudo no aumenta, en especial en las reacciones anafilácticas inducidas por alimentos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio pueden indicar la presencia de anticuerpos IgE frente a una causa sospechosa, pero este resultado no es definitivo. La histamina plasmática está elevada durante un período corto, pero es inestable y difícil de medir en el marco clínico. La **tripтasa plasmática** es estable y

DIAGNÓSTICO

Un grupo de expertos patrocinado por los National Institutes of Health (NIH) ha recomendado un abordaje diagnóstico de la anafilaxia (tabla 174.4). El diagnóstico diferencial comprende otras formas de choque (hemorrágico, cardiógeno, séptico); reacciones vasopresoras como los síndromes que

Tabla 174.3 Factores de riesgo del paciente para anafilaxia**FACTORES RELACIONADOS CON LA EDAD**

Lactantes: la anafilaxia puede ser difícil de reconocer, especialmente si se trata del primer episodio; los pacientes no pueden describir los síntomas

Adolescentes y adultos jóvenes: aumento de los comportamientos de riesgo, como la incapacidad de evitar los desencadenantes conocidos y de llevar un autoinyector de epinefrina de manera constante

Embarazo: riesgo de anafilaxia iatrogénica, como los antibióticos β-lactámicos para prevenir la infección estreptocócica neonatal del grupo B, los agentes utilizados en el período perioperatorio durante las cesáreas y el látex de caucho natural

Personas mayores: mayor riesgo de muerte debido a enfermedades concomitantes y medicamentos

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Asma y otras enfermedades respiratorias crónicas

Enfermedades cardiovasculares

Mastocitosis sistémica o síndrome de activación de mastocitos monoclonales

Rinitis alérgica y eczema*

Depresión, disfunción cognitiva, abuso de sustancias

FÁRMACOS

β-bloqueantes adrenérgicos†

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)†

Los sedantes, antidepresivos, narcóticos, drogas recreativas y alcohol pueden disminuir la capacidad del paciente para reconocer desencadenantes y síntomas

FACTORES QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO DE ANAFILAXIA O HACER QUE SEA MÁS DIFÍCIL DE TRATAR

Edad

Asma

Atopia

Drogas

Alcohol

Otros cofactores como ejercicio, infección, menstruación

*Las enfermedades atópicas son un factor de riesgo para la anafilaxia desencadenada por alimentos, el látex y el ejercicio, pero no para la anafilaxia desencadenada por la mayoría de medicamentos o por picaduras de insectos.

†Los pacientes que toman β-bloqueantes o inhibidores de la ECA parecen tener un mayor riesgo de anafilaxia grave. Además, aquellos que toman β-bloqueantes pueden no responder de manera óptima al tratamiento con epinefrina y pueden necesitar glucagón, un polipéptido con efecto inotrópico no dependiente de catecolaminas.

Adaptada de Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, et al: Anaphylaxis—a practice parameter update 2015, Ann Allergy Asthma Immunol 115(5):341-384, 2015, Table I-9.

cursan con enrojecimiento (p. ej., síndrome carcinoidé); la ingestión de glutamato monosódico, la escombroidosis y el angioedema hereditario. Además, hay que considerar las crisis de pánico, la disfunción de las cuerdas vocales, el feocromocitoma y el síndrome del hombre rojo (causado por la vancomicina).

TRATAMIENTO

La anafilaxia es una urgencia médica que exige un tratamiento intensivo con epinefrina intramuscular (i.m., primera línea) o intravenosa (i.v.), antihistamínicos H₁ y H₂ i.m. o i.v., oxígeno, líquidos i.v., β-agonistas inhalados y corticoides (tabla 174.5, fig. 174.2). La evaluación inicial debe asegurar una vía respiratoria adecuada con respiración, circulación y perfusión eficaces. La epinefrina es el medicamento más importante y su administración no debe retrasarse. La epinefrina debe administrarse por vía i.m. en la región lateral del muslo (dilución 1:1.000, 0,01 mg/kg; máximo 0,5 mg). En los niños ≥ 12 años muchos recomiendan la dosis de 0,5 mg i.m. La dosis intramuscular puede repetirse a intervalos de 5-15 minutos si los síntomas persisten o empeoran. Si no se produce respuesta ante varias dosis de epinefrina, podría ser necesario utilizar la dilución al 1:10.000 de epinefrina i.v. Si no hay un acceso disponible fácilmente, la epinefrina puede administrarse a través de las vías endotraqueal e intraósea.

Para la hipotensión refractaria al tratamiento, pueden utilizarse otros vasopresores como alternativa a la epinefrina. La anafilaxia que no responde

Tabla 174.4 Diagnóstico de anafilaxia

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple 1 de los siguientes 3 criterios:

1. Inicio agudo de una enfermedad (minutos a varias horas) con afectación de la piel y/o tejido mucoso (p. ej., urticaria generalizada, prurito o enrojecimiento, hinchazón de labios/lengua/úvula)
Y al menos 1 de los siguientes:
 - a. Compromiso respiratorio (p. ej., disnea, sibilancias/broncoespasmo, estridor, PEF bajo reducido, hipoxemia)
 - b. Reducción de la PA o síntomas asociados de disfunción del órgano terminal (p. ej., hipotonía [colapso], síncope, incontinencia)
2. Dos o más de los siguientes que ocurren rápidamente después de la exposición a un posible alérgeno para ese paciente (minutos a varias horas):
 - a. Compromiso de la piel/tejido mucoso (p. ej., urticaria generalizada, picor/rubor, hinchazón de labios/lengua/úvula)
 - b. Compromiso respiratorio (p. ej., disnea, sibilancias/broncoespasmo, estridor, FEM reducido, hipoxemia)
 - c. Reducción de la PA o síntomas asociados (p. ej., hipotonía [colapso], síncope, incontinencia)
 - d. Síntomas gastrointestinales persistentes (p. ej., dolor abdominal tipo calambre, vómitos)
3. Reducción de la PA después de la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente (minutos a varias horas):
 - a. Lactantes y niños: baja presión sistólica (específica de la edad) o >30% de caída en la presión sistólica
 - b. Adultos: presión sistólica <90 mmHg o >30% de caída de la que presenta normalmente el paciente.

FEM, flujo respiratorio máximo; PA, presión arterial.

Adaptada de Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al: Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: summary report, Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium, J Allergy Clin Immunol 117:391-397, 2006.

a dosis repetidas de epinefrina en un paciente que ha recibido β-bloqueantes adrenérgicos se ha tratado anecdotáicamente con glucagón. Hay que colocar al paciente en decúbito supino si nos preocupa la afectación hemodinámica. Los líquidos también son importantes en los pacientes con shock. Otros fármacos (antihistamínicos, glucocorticoides) tienen un papel secundario en el tratamiento de la anafilaxia.

Los pacientes pueden experimentar una **anafilaxia bifásica**, que se produce cuando los síntomas anafilácticos recidivan tras su aparente resolución. Se desconoce el mecanismo de este fenómeno, pero parece más frecuente cuando el tratamiento se inicia de forma tardía y los síntomas de presentación son más graves. No parece verse afectado por la administración de corticoides durante el tratamiento inicial. Más del 90% de las respuestas bifásicas se producen en las primeras 4 horas, de forma que a los pacientes se les debe observar durante al menos ese lapso de tiempo antes de darles el alta en el departamento de urgencias. Habría que derivarlos a un especialista apropiado para el seguimiento y la futura evaluación.

PREVENCIÓN

En los pacientes que experimentan reacciones anafilácticas hay que evitar la sustancia desencadenante y educarlos para que reconozcan de inmediato los síntomas anafilácticos y se administren los medicamentos urgentes. A los pacientes con alergia alimentaria se les debe educar para que eviten los alérgenos, lo que incluye comprender correctamente las etiquetas de los ingredientes de los alimentos y ser consciente de posibles contaminaciones y situaciones de alto riesgo. Cualquier niño con alergia a los alimentos y antecedentes de asma, alergia a cacahuetes, frutos secos, pescado o marisco o con reacciones sistémicas anteriores debe recibir un autoinyector de epinefrina. Los expertos también indican que los autoinyectores de epinefrina deberían ser valorados para cualquier paciente con alergia alimentaria mediada por IgE. Adicionalmente, se podrá dar también cetirizina en jarabe (o difenhidramina) y un plan de emergencia escrito en caso de ingestión accidental o reacción alérgica. Se puede descargar un formulario de la American Academy of Pediatrics (www.aap.org) o del Food Allergy Research & Education (<http://www.foodallergy.org>).

Tabla 174.5 Tratamiento de un paciente con anafilaxia

TRATAMIENTO	MECANISMO(S) DEL EFECTO	POSOLOGÍA	COMENTARIOS; REACCIONES ADVERSAS
TRATAMIENTO DE URGENCIA POR EL PACIENTE (en función de la gravedad de los síntomas)			
Epinefrina (adrenalina)	Efectos adrenérgicos α_1 , β_1 , β_2	0,01 mg/kg hasta 0,5 mg i.m. en la región lateral del muslo Adrenaclick, Auvi-Q, EpiPen Jr EpiPen: 0,15 mg i.m. para 8-25 kg 0,3 mg i.m. para 25 kg o más Autoinyector de epinefrina: 0,1 mg para 7,5-15 kg 0,15 mg para 15-25 kg 0,3 mg para 25 kg o más	Taquicardia, hipertensión, nerviosismo, cefalea, náuseas, irritabilidad, temblor
Cetirizina (líquida) Alternativa: difenhidramina Traslado a un centro de urgencias	Antihistamínico (compite por el receptor H ₁)	Cetirizina líquida: 5 mg/5 ml 0,25 mg/kg hasta 10 mg v.o. 1,25 mg/kg hasta 50 mg v.o. o i.v.	Hipotensión, taquicardia, somnolencia
Epinefrina (adrenalina)	Efectos adrenérgicos α_1 , β_1 , β_2	0,01 mg/kg hasta 0,5 mg i.m. en la región lateral del muslo Autoinyector de epinefrina: 0,1mg para 7,5-15 kg, 0,15 mg para 15-25 kg 0,3 mg para 25 kg o más 0,01ml/kg/dosis de solución al 1:1.000 hasta 0,5 ml i.m. Puede repetirse cada 10-15 minutos Para la hipotensión grave: 0,01 ml/kg/dosis de inyección i.v. lenta al 1:10.000	Taquicardia, hipertensión, nerviosismo, cefalea, náuseas, irritabilidad, temblor
Oxígeno y tratamiento de la vía respiratoria			
Expansores del volumen			
Cristaloides (solución salina normal o lactato de Ringer)		30 ml/kg en la 1. ^a hora	Ajustar en función de la respuesta de la PA Si se tolera colocar al paciente en decúbito supino con las piernas elevadas
Coloideos (almidón de hidroxietilo)		10 ml/kg seguido rápidamente de una inyección lenta	Ajustar en función de la respuesta de la PA Si se tolera colocar al paciente en decúbito supino con las piernas elevadas
Antihistamínicos			
Cetirizina (líquida)	Antihistamínico (compite por el receptor H ₁)	Cetirizina líquida: 5 mg/5 ml 0,25 mg/kg hasta 10 mg v.o.	Hipotensión, taquicardia, somnolencia
Alternativa: difenhidramina	Antihistamínico (compite por el receptor H ₁)	1,25 mg/kg hasta 50 mg v.o., i.m. o i.v.	Hipotensión, taquicardia, somnolencia, excitación paradójica
Ranitidina	Antihistamínico (compite por el receptor H ₂)	1 mg/kg hasta 50 mg i.v. Debe administrarse lentamente	Cefalea, confusión mental
Alternativa: cimetidina	Antihistamínico (compite por receptor H ₂)	4 mg/kg hasta 200 mg i.v. Debe administrarse lentamente	Cefalea, confusión mental
Corticoides			
Metilprednisolona	Antiinflamatorio	Solu-Medrol (i.v.) 1-2 mg/kg hasta 125 mg i.v. Depo-Medrol (i.m.) 1 mg/kg hasta 80 mg i.m.	Hipertensión, edema, nerviosismo, agitación
Prednisona	Antiinflamatorio	1 mg/kg hasta 75 mg v.o.	Hipertensión, edema, nerviosismo, agitación
Nebulizaciones de salbutamol	β -Agonista	0,83 mg/ml (3 ml) mediante una mascarilla de O ₂	Palpitaciones, nerviosismo, estimulación del SNC, taquicardia; empleo del suplemento de epinefrina cuando hay broncoespasmo resistente; puede repetirse
TRATAMIENTO DESPUÉS DE URGENCIAS			
Antihistamínico		Cetirizina (5-10 mg/6 horas) o loratadina (5-10 mg/24 h) durante 3 días	
Corticoides		Opcional: prednisona oral (1 mg/kg hasta 75 mg) diariamente durante 3 días	
Tratamiento preventivo			
Prescripción de un autoinyector de epinefrina y antihistamínicos Proporcionar un plan escrito con las indicaciones en caso de tratamiento urgente que debe realizar el paciente (puede descargarse el formulario en http://www.aap.org o http://www.foodallergy.org)			
Evaluar el seguimiento para determinar/confirmar la causa Inmunoterapia en la alergia a las picaduras de insectos			
Educación del paciente			
Hay que instruirle para que evite la sustancia causante Proporcionar información para que reconozca los primeros signos de anafilaxia Enfatizar en el tratamiento temprano de los síntomas alérgicos para evitar la anafilaxia sistémica Animarle a que lleve una placa de identificación médica			

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; v.o., vía oral; PA, presión arterial; SNC, sistema nervioso central.

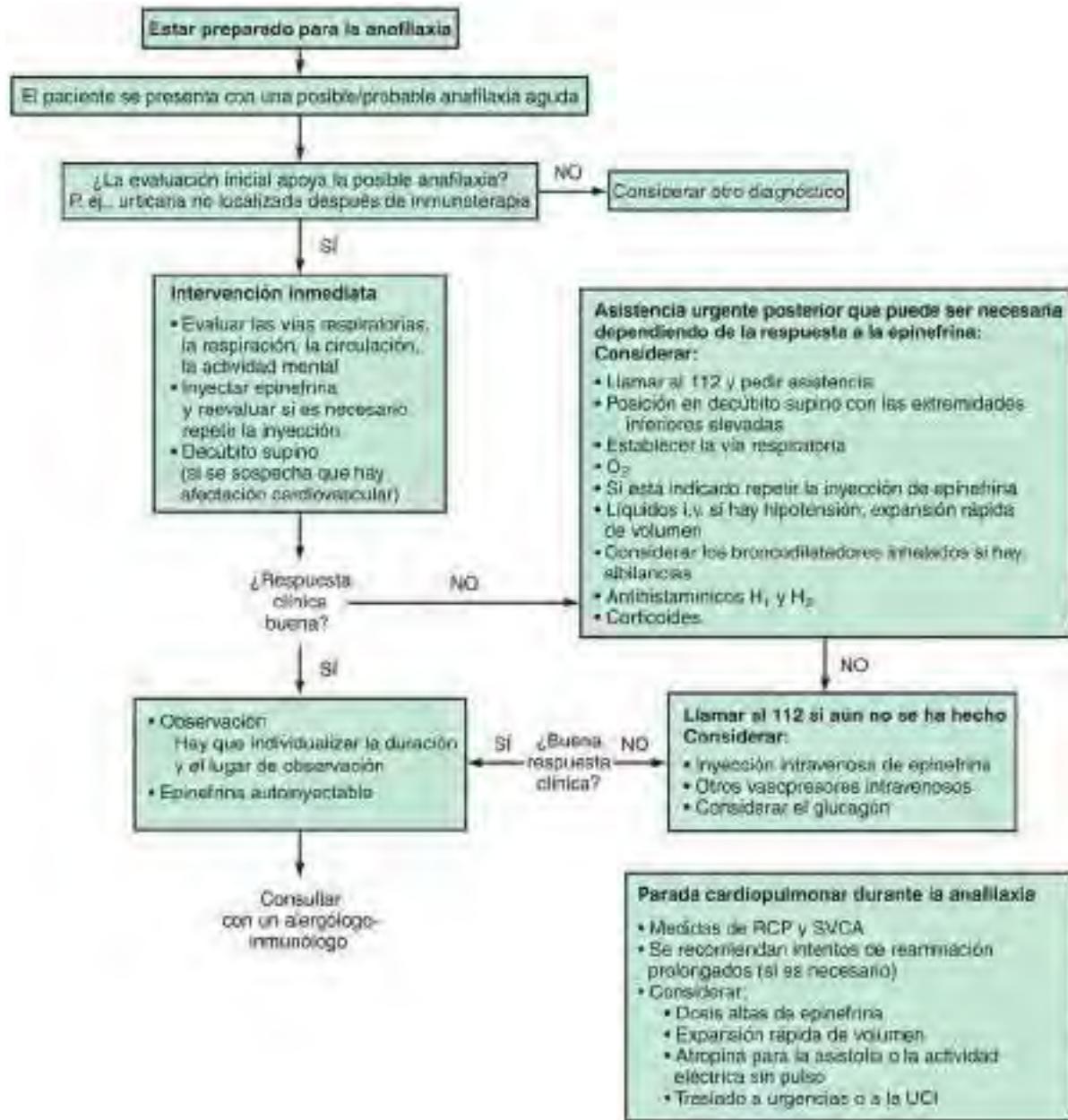


Fig. 174.2 Algoritmo para el tratamiento de un episodio de anafilaxia en el paciente ambulatorio. i.v., intravenosa; RCP, reanimación cardiopulmonar; SVCA, soporte vital cardíaco avanzado; UCI, unidad de cuidados intensivos. (De Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al: The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update, J Allergy Clin Immunol 126:477-480 e471-442, 2010.)

En las situaciones de anafilaxia inducida por ejercicio asociada a alimentos los niños no deben hacer ejercicio hasta 2-3 horas después de ingerir los alimentos desencadenantes y, como ocurre en los niños con anafilaxia inducida por el ejercicio, deben entrenar con un amigo, aprender a reconocer los signos precoces de la anafilaxia (sensación de calor y prurito facial), interrumpir el ejercicio y buscar inmediatamente ayuda si aparecen los síntomas. Hay que evaluar y tratar con inmunoterapia a los niños que experimenten una reacción anafiláctica sistémica con síntomas respiratorios por picaduras de insectos, ya que ofrece más de un 90% de protección. Se pueden disminuir las reacciones a fármacos utilizando medicamentos orales en vez de inyectables y evitando los medicamentos con reactividad cruzada. Pueden emplearse contrastes radiológicos de baja

osmolaridad y pretratamientos en los pacientes en los que se sospechen reacciones previas a contrastes radiológicos. En los niños sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas se deben utilizar guantes y otros materiales sin látex.

Cualquier niño con riesgo de anafilaxia debe recibir medicación de urgencia (como autoinyectores de epinefrina), educación sobre la identificación de los síntomas de anafilaxia y la administración adecuada de los medicamentos (**tabla 174.6**) y un plan de urgencia escrito para el caso de una exposición accidental. Hay que recomendarles que lleven una placa de identificación médica.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 174.6 Consideraciones sobre la inyección de epinefrina para anafilaxia**Por qué los profesionales de la salud no inyectan epinefrina de inmediato**

- Falta de reconocimiento de los síntomas de anafilaxia; fracaso en el diagnóstico de anafilaxia
- El episodio parece leve o hay antecedentes de episodios leves anteriores*
- Preocupación inapropiada por los efectos farmacológicos leves transitorios de la epinefrina (p. ej., temblor)
- Falta de conocimiento de que los efectos adversos graves son casi siempre atribuibles a una sobredosis de epinefrina o administración i.v., especialmente bolo i.v., infusión i.v. rápida o infusión i.v. de una solución de epinefrina 1:1.000 en lugar de una solución diluida apropiadamente (1:10.000 o 1:100.000)

Por qué los pacientes y cuidadores no se inyectan epinefrina de inmediato

- Falta de reconocimiento de los síntomas de anafilaxia; fallo en el diagnóstico de anafilaxia
- El episodio parece leve o hay antecedentes de episodios leves anteriores*
- El antihistamínico H₁ o el analgésico para el asma se usan inicialmente en su lugar, aliviando los primeros signos de advertencia como picazón o tos, respectivamente
- El médico no proporciona la receta para autoinyectores de epinefrina (AIE)
- La receta para AIE se proporciona, pero no se completa en la farmacia (p. ej., no es asequible)
- Los pacientes no llevan AIE de manera constante (debido al tamaño y al volumen, o «no creen que lo necesiten»)
- Los pacientes y cuidadores tienen miedo de usar AIE (preocupación por cometer un error al administrar la inyección o por un mal resultado)

- Los pacientes y cuidadores están preocupados por las lesiones causadas por AIE
- La competencia en el uso de AIE está asociada con visitas regulares a clínicas de alergia; disminuye a medida que transcurre el tiempo desde la primera instrucción de AIE; Se necesita un entrenamiento regular
- Dificultad para entender cómo usar AIE (15% de las madres sin experiencia en AIE no supieron utilizar un AIE inmediatamente después de una demostración individual)
- Los errores en el uso de AIE pueden ocurrir a pesar de la educación, posiblemente relacionados con el diseño de algunas AIE

Por qué los pacientes ocasionalmente no responden a la inyección de epinefrina

- Reconocimiento tardío de los síntomas de anafilaxia; diagnóstico retrasado
- Error en el diagnóstico: el problema que se está tratando (p. ej., inhalación de cuerpo extraño) no es anafilaxia
- Rápida progresión de la anafilaxia^t Epinefrina^t:
 - Inyectada demasiado tarde; dosis demasiado baja en mg/kg; dosis demasiado baja porque la solución de epinefrina se ha degradado (p. ej., después de la fecha de vencimiento, almacenada en un lugar caliente)
 - Lugar de inyección o sitio no óptimo; la dosis tardó demasiado en ser absorbida
 - El paciente se sienta de repente o camina o corre, lo que lleva al síndrome del ventrículo vacío
 - Uso concurrente de ciertos medicamentos (p. ej., bloqueantes β-adrenérgicos)

*Los episodios de anafilaxia posteriores pueden ser más graves, menos graves o de gravedad similar.

^tEl tiempo medio para el paro respiratorio o cardíaco son 5 minutos en anafilaxia iatrogénica, 15 minutos en anafilaxia por veneno de picadura de insecto y 30 minutos en anafilaxia alimentaria; sin embargo, independientemente del desencadenante, puede producirse un paro respiratorio o cardíaco dentro de 1 minuto en anafilaxia.

Adaptada de Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA Akdis CA, Sampson HA, editors: *Pediatric allergy principles and practice*, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 531.

Capítulo 175

Enfermedad del suero

Anna Nowak-Węgrzyn y Scott H. Sicherer

La **enfermedad del suero** es una vasculitis sistémica por hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos que habitualmente se atribuye a la administración terapéutica de proteínas séricas extrañas o de otros medicamentos (tabla 175.1).

ETIOLOGÍA

Los inmunocomplejos formados por proteínas séricas heterólogas (animales) y la activación del complemento son mecanismos patogénicos importantes en la enfermedad del suero. Disponemos de tratamientos con anticuerpos derivados del caballo, la oveja o el conejo para el tratamiento del envenenamiento por la araña viuda negra y diversas serpientes, para el tratamiento del botulismo y para la inmunosupresión (**globulina antitimocítica, GAT**). La disponibilidad de tratamientos médicos alternativos, anticuerpos modificados o creados mediante ingeniería genética, y los productos biológicos de origen humano han sustituido al uso de los antisueros no humanos, lo que ha reducido el riesgo de enfermedad del suero. Sin embargo, la GAT generada a partir del conejo, que se une a los linfocitos T humanos, continúa usándose de forma extendida como agente inmunosupresor durante el tratamiento para receptores de alotrasplante de riñón; la enfermedad del suero está asociada con una pérdida tardía del injerto en receptores de trasplante de riñón. Una **reacción similar a la enfermedad del suero** puede atribuirse a la alergia a los fármacos, desencadenada por los antibióticos (especialmente el cefaclor). Al contrario que las verdaderas enfermedades del suero, las similares a la enfermedad del suero no muestran los inmunocomplejos, la hipocomplementemia, la vasculitis ni las lesiones renales que se observan en las reacciones de la enfermedad del suero.

PATOGENIA

La enfermedad del suero es un ejemplo clásico de reacción de hipersensibilidad de tipo III causada por complejos antígeno-anticuerpo. En el modelo de conejo que utiliza albúmina sérica bovina, los síntomas aparecen al surgir el anticuerpo frente al antígeno inyectado. A medida que la concentración de antígeno libre se reduce y aumenta con los días la producción de anticuerpos se producen complejos antígeno-anticuerpo de diferentes tamaños de forma análoga a una curva de precipitinas. Mientras que los complejos pequeños suelen circular sin provocar lesiones y los grandes son eliminados por el sistema reticuloendotelial, los complejos de tamaño intermedio que aparecen en el punto de ligero exceso de antígeno pueden depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos y en los tejidos. Existen microprecipitados inmunitarios que inducen lesiones vasculares (vasculitis leucocitoclásticas con depósito de inmunocomplejos) y tisulares mediante la activación del complemento y de los granulocitos.

La activación del complemento (C3a, C5a) favorece la quimiotaxis y la adherencia de los neutrófilos en la zona de depósitos de inmunocomplejos. Los procesos de depósito de inmunocomplejos y de acumulación de neutrófilos pueden verse facilitados por el aumento de la permeabilidad vascular debido a la liberación de aminas vasoactivas a partir de los mastocitos tisulares. Los mastocitos pueden activarse por la unión del antígeno a la IgE o por el contacto con anafilotoxinas (C3a). La lesión tisular provoca la liberación de enzimas proteolíticas y radicales de oxígeno a partir de los neutrófilos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la enfermedad del suero suelen comenzar 7-12 días después de la inyección del material extraño, pero pueden aparecer hasta 3 semanas después. El inicio de los síntomas puede acelerarse si hubo una exposición anterior o una reacción alérgica previa al mismo antígeno. Unos días antes del comienzo de los síntomas generalizados, la zona de inyección puede hacerse edematosas y eritematosa. Los síntomas suelen ser fiebre, malestar general y reacción cutánea. La urticaria y las erupciones morbiliformes son los tipos predominantes de erupciones cutáneas (fig. 175.1). En un estudio

Tabla 175.1

Proteínas y medicamentos que causan enfermedad del suero*

PROTEÍNAS DE OTRAS ESPECIES

Globulina antitoxina
Globulina antitoxina
Toxoido antitetánico
Antiveneno (Crotalidae) polivalente (a base de suero de caballo)
Crotalidae Fab inmune polivalente (a base de suero ovino)
Globulina antirrábica
Infliximab
Rituximab
Etanercept
Anticuerpos anti-VIH ([PE] HRG214)
Picaduras de himenópteros
Estreptoquinasa
Vacuna contra la gripe H1N1

FÁRMACOS

Antibióticos
Cefaclor
Penicilinas
Trimetoprim sulfametoazol
Minociclina
Meropenem

Neurológico

Buproprión
Carbamazepina
Fenitoína
Sulfonamidas
Barbitúricos

*Basado en el análisis de la literatura más actual. También se citan como causas de la enfermedad del suero otros medicamentos que no están en la lista.

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Aceves SS, Serum sickness In Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA, editors: *Current pediatric therapy*, ed 18, Philadelphia, 2006, Elsevier, p 1138.

prospectivo de la enfermedad del suero inducida por la administración de GAT equina se observó una erupción inicial en la mayoría de los pacientes. Comenzó en forma de una banda serpiginosa fina de eritema a los dos lados de las manos, los dedos de las manos, los pies y los dedos de los pies en la unión de la piel palmar o plantar con la piel de la superficie dorsolateral. En la mayoría de los pacientes petequias y púrpura reemplazaron la banda de eritema, probablemente por un bajo recuento de plaquetas o el daño local de los vasos sanguíneos pequeños. Otros síntomas fueron edema, mialgias, linfadenopatía, artralgias simétricas o artritis de múltiples articulaciones y síntomas gastrointestinales, incluidos dolor, náuseas, diarrea y melena. Los síntomas generalmente se resuelven en 2 semanas después de retirar la sustancia causal, aunque en casos inusuales los síntomas pueden persistir hasta 2-3 meses.

Es raro que aparezcan carditis, glomerulonefritis, síndrome de Guillain-Barré y neuritis periférica. Las reacciones similares a la enfermedad del suero producidas por los fármacos se caracterizan por fiebre, prurito, urticaria y artralgias que suelen comenzar 1-3 semanas después de la exposición al fármaco. La erupción cutánea urticarial se hace cada vez más eritematosa a medida que la reacción avanza y pueden llegar a aparecer centros oscuros con placas redondas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la enfermedad del suero y de las reacciones similares a la enfermedad del suero son las enfermedades víricas exantemáticas, las vasculitis por hipersensibilidad, la enfermedad de Kawasaki, la fiebre reumática aguda, las infecciones gonocócicas o meningocócicas agudas, la endocarditis, la artritis idiopática juvenil de inicio generalizado (enfermedad de Still), la enfermedad de Lyme, la hepatitis y otros tipos de reacciones farmacológicas (v. cap. 177).

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico de la enfermedad del suero se realiza en la clínica basándose en el patrón característico de inicio agudo o subagudo de un exantema, fiebre y artralgias y mialgias intensas desproporcionadas al grado de edema y que se producen después de la exposición a un posible agente causal.



Fig. 175.1 Reacción similar a la enfermedad del suero (RSES). Obsérvese la mano inflamada y las grandes ronchas urticariales en esta niña con RSES y artralgias. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, p 476.)

A los pacientes que parecen moderada o gravemente enfermos, o a los que no están tomando ningún medicamento que pueda identificarse rápidamente como culpable, se les debería evaluar con las siguientes pruebas de laboratorio:

- ◆ Hemograma completo y diferencial; es frecuente la trombocitopenia.
- ◆ Velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva; la VSG está generalmente elevada.
- ◆ Análisis de orina; pueden verse proteinuria leve, hemoglobinuria y hematuria microscópica.
- ◆ Bioquímica sérica, que incluye el nitrógeno ureico en sangre, la creatinina y las pruebas de la función hepática.
- ◆ Estudios complementarios, entre ellos CH₅₀, C3 y C4; las concentraciones séricas del complemento (C3 y C4) generalmente se reducen y alcanzan un valor mínimo alrededor del 10.^o día. Puede aumentar la anafilatoxina C3a.
- ◆ Pruebas de enfermedades infecciosas específicas, si están indicadas por los antecedentes y la exploración física.
- ◆ Cultivos víricos y bacterianos apropiados si se sospecha una infección.

Las biopsias cutáneas no suelen ser necesarias para confirmar el diagnóstico porque los signos son variables y no son específicos de la enfermedad del suero. Los estudios de inmunofluorescencia de las lesiones cutáneas revelan a menudo depósitos inmunitarios de IgM, IgA, IgE o C3.

TRATAMIENTO

No hay directrices basadas en pruebas ni estudios comparativos sobre los que basar las recomendaciones terapéuticas. El tratamiento es, sobre todo, de apoyo y consta de la interrupción del fármaco causal, antihistamínicos para el prurito y fármacos antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos para la febrícula y las artralgias leves. Cuando los síntomas son especialmente intensos, por ejemplo, fiebre > 38,5 °C, mialgias o artralgias intensas o disfunción renal, pueden utilizarse corticoides sistémicos. Generalmente es suficiente el empleo de prednisona (1-2 mg/kg/día, máximo 60 mg/día) durante 1-2 semanas. Una vez que se retira el fármaco causal y dependiendo de su semivida, los síntomas se resuelven de forma espontánea en 1-4 semanas. Los síntomas que duran más indican otros diagnósticos.

PREVENCIÓN

El principal modo de prevención de la enfermedad del suero consiste en buscar tratamientos alternativos. En algunos casos se puede disponer de preparados de origen no animal (inmunoglobulina botulínica derivada de seres humanos). Otras alternativas son los anticuerpos parcialmente digeridos de origen animal y los anticuerpos sintetizados con ingeniería genética (humanizados). El potencial que estos tratamientos tienen de provocar un trastorno del tipo enfermedad del suero parece bajo. Cuando solo se dispone de antitoxina/antiveneno de origen animal deben realizarse pruebas cutáneas antes de administrar el suero, pero este procedimiento indica el riesgo de anafilaxia, no de enfermedad del suero. En los pacientes con signos de sensibilidad anafiláctica al suero de caballo se debe evaluar la relación riesgo/beneficio para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento. Si fuera necesario el suero, se puede administrar de forma satisfactoria mediante un proceso de desensibilización rápida utilizando

los protocolos de administración gradual descritos por los fabricantes. La enfermedad del suero no se evita con la desensibilización ni el tratamiento previo con corticoides.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 176

Alergia alimentaria y reacciones adversas a los alimentos

Anna Nowak-Węgrzyn, Hugh A. Sampson
y Scott H. Sicherer

Las reacciones adversas a los alimentos consisten en cualquier reacción desfavorable que se produce tras la ingestión de un alimento o de un aditivo alimentario y se dividen clásicamente en **intolerancias a alimentos** (p. ej., **intolerancia a la lactosa**), que son respuestas fisiológicas adversas, y **alergia a los alimentos**, que es una respuesta *inmunitaria* adversa y puede estar mediada por la IgE o no (**tablas 176.1 a 176.2**). Al igual que con otras enfermedades atópicas, la alergia alimentaria parece haber aumentado durante los últimos tres decenios, sobre todo en los países con un estilo de vida occidental. A nivel mundial, las estimaciones de la alergia a los alimentos varían del 1-10%; la alergia a los alimentos afecta al 3,5% de la población estadounidense. Hasta el 6% de los lactantes y niños pequeños experimentan reacciones alérgicas a los alimentos en los primeros tres años de vida, incluidos aproximadamente un 2,5% con alergia a la leche de vaca, un 2% con alergia al huevo y un 2-3% al cacahuete. La **alergia al cacahuete** se ha triplicado en la década pasada. La mayoría de los niños «superá» la alergia a la leche y al huevo, y alrededor del 50% lo hace en 2-3 años. Por el contrario, el 80-90% de los niños que tienen alergia al cacahuete, los frutos secos o el marisco siguen teniéndola durante toda la vida.

GENÉTICA

Los factores genéticos presentan un papel importante en el desarrollo de alergia alimentaria. Estudios en familias y gemelos muestran que la historia familiar aumenta el riesgo en 2-10 veces, en función del lugar donde se hizo el estudio, la población, la alimentación, y el test diagnóstico utilizado. Estudios genéticos en proceso sugieren que las variaciones genéticas en el *locus* HLA-DQ (HLA-DQB1*02 y DQB1*06:03P), y los genes de filagrina, interleucina-10, STAT6, y FOXP3 están asociados con la alergia alimentaria, aunque los resultados son inconsistentes en diferentes poblaciones. En un estudio de asociación de todo el genoma, la metilación diferencial en las regiones HLA-DR y -DQ se asoció con alergia alimentaria. Los estudios epigenéticos implican a los efectos de metilación del ADN en los genes de interleucinas 4, 5 y 10 e interferón (IFN) - γ y en la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK).

PATOGENIA

Las intolerancias a los alimentos se deben a diversos mecanismos, mientras que la alergia está causada predominantemente por mecanismos mediados por la IgE y la inmunidad celular. En los sujetos susceptibles expuestos a ciertos alérgenos se forman anticuerpos IgE específicos frente a los alimentos que se unen a los receptores Fcε de los mastocitos, los basófilos, los macrófagos y las células dendríticas. Cuando los alérgenos alimentarios atraviesan las barreras mucosas y alcanzan los anticuerpos IgE unidos a las células se liberan mediadores que inducen vasodilatación, contracción del músculo liso y secreción de moco, lo que da lugar a los síntomas de la hipersensibilidad inmediata (alergia). Los mastocitos y los macrófagos activados pueden liberar varias citocinas que atraen y activan a otras células, como los eosinófilos y los linfocitos, lo que conduce a una inflamación prolongada. Los síntomas producidos durante las reacciones agudas mediadas por IgE pueden afectar a la piel (urticaria, angioedema, enrojecimiento), al aparato digestivo (AD) (prurito oral, angioedema, náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea), al aparato respiratorio (congestión nasal, rinorrea, prurito nasal, estornudos, edema laríngeo, sensación de falta de aire, disnea, sibilancias) y al sistema cardiovascular (arritmias, hipotensión, pérdida de conciencia). En la alergia alimentaria no mediada por IgE, los linfocitos, sobre todo los linfocitos T específicos frente al alimento, secretan cantidades excesivas de diferentes citocinas que pueden provocar un proceso inflamatorio «retardado» más

Tabla 176.1 Reacciones alimentarias adversas

INTOLERANCIA ALIMENTARIA (NO MEDIADAS POR EL SISTEMA INMUNE, NO TÓXICAS, NO INFECCIOSAS)

Factores del huésped

Deficiencias enzimáticas: lactasa (primaria o secundaria), sacarasa/isomaltasa, intolerancia hereditaria a la fructosa, galactosemia

Trastornos gastrointestinales: enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, seudoobstrucción, cólico

Reacciones idiosincrásicas: cafeína en refrescos («hiperreactividad»)

Psicológicos: fobia a la comida, desorden obsesivo/compulsivo

Migrañas(raro)

Factores del alimento (tóxicos, infecciosos o farmacológicos)

Organismos infecciosos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Shigella*, botulismo, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*

Toxinas: histamina (envenenamiento por escombroideos), saxitoxina (mariscos)

Agentes farmacológicos: cafeína, teobromina (chocolate, té), triptamina (tomates), tiramina (queso), ácido benzoico en cítricos (brote perioral)

Contaminantes: metales pesados, pesticidas, antibióticos

ALERGIA A ALIMENTOS

Mediada por IgE

Cutánea: urticaria, angioedema, erupciones morbiliformes, enrojecimiento, urticaria de contacto

Gastrointestinal: síndrome de alergia oral, anafilaxia gastrointestinal

Respiratoria: rinoconjuntivitis aguda, broncoespasmo

Generalizada: shock anafiláctico, anafilaxia inducida por ejercicio

Mixta mediada por IgE y no mediada por IgE

Cutánea: dermatitis atópica, dermatitis de contacto

Gastrointestinal: esofagitis eosinofílica alérgica y gastroenteritis

Respiratoria: asma

No mediada por IgE

Cutánea: dermatitis de contacto, dermatitis herpetiforme (enfermedad celíaca)

Gastrointestinal: enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, proctocolitis y síndromes de enteropatía, enfermedad celíaca

Respiratoria: hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos (síndrome de Heiner)

Sin clasificar

IgE, inmunoglobulina E.

crónico que afecta a la piel (prurito, exantema eritematoso), al AD (retraso del crecimiento, saciedad precoz, dolor abdominal, vómitos, diarrea) y al aparato respiratorio (hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos). Las respuestas mixtas celulares y a través de la IgE frente a alérgenos alimentarios pueden provocar trastornos crónicos, como la dermatitis atópica, el asma, la esofagitis eosinofílica y la gastroenteritis.

Los niños que desarrollan alergias alimentarias mediadas por IgE pueden sensibilizarse a alérgenos alimentarios que atraviesan la barrera gastrointestinal (GI), a los que nos referimos como **alérgenos alimentarios de la clase 1**, o como alérgenos alimentarios que son parcialmente homólogos a los pólennos de las plantas, que atraviesan la vía respiratoria, a los que denominamos **alérgenos alimentarios de la clase 2**. Cualquier alimento puede ser un alérgeno alimentario de la clase 1, pero *el huevo, la leche, los cacahuetes, los frutos secos de árbol, el pescado, la soja y el trigo* son los responsables de alrededor del 90% de las alergias alimentarias durante la infancia. Se han caracterizado muchas de las proteínas alergénicas principales de esos alimentos. Existe una reactividad cruzada variable con otras proteínas dentro de un grupo alimentario. La exposición y sensibilización a estas proteínas se produce a menudo en fases muy tempranas de la vida. Casi todos los casos de alergia a la leche aparecen a los 12 meses y la alergia al huevo a los 18 meses, y la mediana de edad de la primera reacción alérgica al cacahuete es de 14 meses.

Los alérgenos de la clase 2 suelen ser proteínas de verduras, frutas o frutos secos de árbol que son parcialmente homólogas a las proteínas del polen (**tabla 176.3**). Con la aparición de la rinitis alérgica estacional, debida a los pólennos del abedul, las gramíneas o la ambrosía, la ingestión posterior de ciertas frutas o verduras no cocinadas provoca el **síndrome de la alergia oral**. La **ingestión intermitente** de alimentos alérgénicos provoca síntomas agudos como urticaria o anafilaxia, mientras que la exposición prolongada puede provocar trastornos crónicos, como la dermatitis atópica y el asma. La sensibilidad mediada por células suele aparecer frente a alérgenos de la clase 1.

Tabla 176.2

Diagnóstico diferencial de reacciones alimentarias adversas

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES (CON VÓMITOS Y/O DIARREA)

Anomalías estructurales (estenosis pilórica, enfermedad de Hirschsprung, refljo)

Deficiencias enzimáticas (primarias o secundarias):

Deficiencia de disacaridasa: lactasa, fructasa, sacarasa-isomaltasa
Galactosemia

Malignidad con obstrucción

Otros: insuficiencia pancreática (fibrosis quística), enfermedad péptica

CONTAMINANTES Y ADITIVOS

Aromatizantes y conservantes: rara vez causan síntomas:

Metabisulfito de sodio, glutamato monosódico, nitritos

Tintes y colorantes: muy raramente causan síntomas (urticaria, eczema):
Tartrazina

Toxinas:

Bacterianas, fúngicas (aflatoxinas), relacionadas con peces (escombroides, ciguatera)

Organismos infecciosos:

Bacterias (*Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*)

Virus (rotavirus, enterovirus)

Parásitos (*Giardia*, *Akis simplex* [en peces])

Contaminantes accidentales:

Metales pesados, pesticidas

Agentes farmacológicos:

Cafeína, glucósidos alcaloides, solanina (patatas), histamina (pescado), serotonina (plátano, tomate), triptamina (tomate), tiramina (queso)

REACCIONES PSICOLÓGICAS

Fobias alimentarias

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde un punto de vista clínico y diagnóstico es más útil subdividir los trastornos de hipersensibilidad a alimentos en función del órgano diana predominante (tabla 176.4) y el mecanismo inmunitario (v. tabla 176.1).

Manifestaciones digestivas

Los trastornos digestivos en la alergia a los alimentos son a menudo la primera forma de alergia en los lactantes y niños pequeños afectados y habitualmente se manifiestan con irritabilidad, vómitos o «escupidos», diarrea y escaso aumento de peso. Predominan los casos de hipersensibilidad mediada por células sin la participación de la IgE, lo que hace que las pruebas de alergia habituales, como la de punción cutánea y las de laboratorio para la detección de anticuerpos IgE tengan un escaso valor diagnóstico.

El **síndrome de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (SEIPA)** suele manifestarse en los primeros meses de vida con irritabilidad, vómitos intermitentes y diarrea prolongada, lo que puede provocar deshidratación (tabla 176.5). Los vómitos generalmente se producen 1-4 horas después de la alimentación y la exposición continuada puede provocar distensión abdominal, diarrea sanguinolenta, anemia y detención del crecimiento. Los síntomas suelen deberse a la leche de vaca y a fórmulas con proteínas de soja. Se produce una enterocolitis similar en lactantes más mayores y en niños debido al arroz, la avena, el trigo, el huevo, el cacahuete, los frutos secos de árbol, el pollo, el pavo y el pescado. Se produce una hipotensión en aproximadamente el 15% de los pacientes tras la ingestión del alérgeno e inicialmente puede atribuirse a una septicemia. El SEIPA se resuelve generalmente a los 3-5 años.

La **proctocolitis alérgica inducida por proteínas alimentarias (PAIPA)** debutá en los primeros meses de vida con heces que presentan hebras sanguinolentas en lactantes con aspecto sano (tabla 176.5). Aproximadamente el 60% de los casos se produce entre lactantes que reciben alimentación materna y el resto entre niños alimentados con fórmulas de leche de vaca o de proteínas de soja. La pérdida de sangre es habitualmente moderada, pero puede en ocasiones producir anemia.

La **enteropatía inducida por proteínas alimentarias (EIPA)** se manifiesta habitualmente en los primeros meses de la vida con diarrea, a menudo con estatorrea y un escaso aumento de peso (tabla 176.5). Los síntomas comprenden una diarrea prolongada, vómitos en hasta el 65% de los casos, detención del crecimiento, distensión abdominal, saciedad precoz y malabsorción. En ocasiones se producen anemia, edema e hipoproteinemia. La **sensibilidad a**

Tabla 176.3 Evolución natural de la alergia a los alimentos y reactividad cruzada entre alimentos frecuentes

ALIMENTO	EDAD HABITUAL DE INICIO DE LA ALERGIA	REACTIVIDAD CRUZADA	EDAD HABITUAL DE RESOLUCIÓN
Clara de huevo de gallina	0-1 año	Huevos de otras aves	7 años (el 75% de los casos se resuelven)*
Leche de vaca	0-1 año	Leche de cabra, leche de oveja, leche de búfala	5 años (el 76% de los casos se resuelven)*
Cacahuetes	1-2 años	Otras leguminosas, guisantes, lentejas; reactividad cruzada con frutos secos	Persistente (el 20% de los casos se resuelven)
Frutos secos	1-2 años; en adultos comienzo tras reactividad cruzada con polen de abedul	Otros frutos secos; reactividad cruzada con cacahuetes	Persistente (el 9% de los casos se resuelven)
Pescado	Final de la infancia y adultos	Otros pescados (baja reactividad cruzada con atún y pez espada)	Persistente†
Marisco	Adultos (en el 60% de los pacientes con esta alergia)	Otros mariscos	Persistente
Trigo*	6-24 meses	Otros cereales que contienen gluten (centeno, cebada)	5 años (el 80% de los casos se resuelven)
Soja*	6-24 meses	Otras leguminosas	2 años (el 67% de los casos se resuelven)
Kiwi	Cualquier edad	Plátano, aguacate, látex	Desconocido
Manzanas, zanahorias y melocotones§	Final de la infancia y adultos	Polen de abedul, otras frutas, frutos secos	Desconocido

*Estudios recientes indican que la resolución puede tener lugar a cualquier edad, especialmente en niños con múltiples alergias alimentarias y un valor máximo a lo largo de la vida de IgE específica frente a los alimentos >50 kU_A/l.

†La alergia al pescado que se adquiere en la infancia puede resolverse.

§La alergia a las manzanas, las zanahorias y los melocotones frescos (síndrome de la alergia oral) se debe típicamente a proteínas termolábiles. Las frutas frescas causan prurito oral, pero la fruta cocinada se tolera. Generalmente no hay riesgo de anafilaxia, aunque en casos raros la alergia a lipoproteínas transferidas con reactividad cruzada puede causar anafilaxia tras la ingestión de frutas (p. ej., melocotón) y verduras.

Adaptada de Lack G: Food allergy, N Engl J Med 359:1252-1260, 2008.

Tabla 176.4

Síntomas de las reacciones alérgicas inducidas por los alimentos

ÓRGANO DIANA	SÍNTOMAS INMEDIATOS	SÍNTOMAS TARDÍOS
Cutáneo	Eritema Prurito Urticaria Erupción morbiliforme Angioedema	Eritema Enrojecimiento Prurito Erupción morbiliforme Angioedema Exantema eczematoso
Ocular	Prurito Eritema de la conjuntiva Lagrimeo Edema periorbitario	Prurito Eritema de la conjuntiva Lagrimeo Edema periorbitario
Vías respiratorias altas	Congestión nasal Prurito Rinorrea Estornudos Edema en la laringe Ronquera Tos espasmódica seca	
Vías respiratorias bajas	Tos Opresión torácica Disnea Sibilancias Retracciones intercostales Uso de músculos accesorios	Tos, disnea y sibilancias
Digestivo (oral)	Angioedema de los labios, la lengua o el paladar Prurito oral Inflamación de la lengua	
Digestivo (inferior)	Náuseas Dolor abdominal con cólicos Reflujo Vómitos Diarrea	Náuseas Dolor abdominal Reflujo Vómitos Diarrea Rectorragia Irritabilidad y rechazo a la comida con pérdida de peso (niños pequeños)
Cardiovascular	Taquicardia (en ocasiones bradicardia en anafilaxia) Hipotensión Mareos Desfallecimiento Pérdida de conciencia	
Variados	Contracciones uterinas Sensación de «muerte inminente»	

De Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al: Guideline for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel, *J Allergy Clin Immunol* 126(6):S1-S58, 2010 (Table IV, p S19).

la leche de vaca es la causa más frecuente de EIPA en los lactantes pequeños, pero también se ha asociado a la sensibilidad a la soja, al huevo, al trigo, al arroz, al pollo y al pescado en niños más mayores. La **enfermedad celíaca** es la forma más grave de EIPA y aparece en aproximadamente 1:100 estadounidenses, aunque puede ser «silente» en muchos pacientes (v. cap. 364.2). La forma completa se caracteriza por una pérdida más extensa de las vellosidades de absorción y una hiperplasia de las criptas que provoca malabsorción, diarrea crónica, estreñimiento, distensión abdominal, flatulencia y pérdida de peso o retraso del crecimiento. Pueden aparecer úlceras orales y otros síntomas extraintestinales secundarios a la malabsorción. Los sujetos con susceptibilidad genética (HLA-DQ2 o HLA-DQ8) muestran una respuesta celular frente a la gliadina desamidada por la transglutaminasa tisular (una fracción del gluten), que se encuentra en el trigo, el arroz y la cebada.

La **esofagitis eosinofílica** (EEo) puede aparecer desde la lactancia hasta la adolescencia, más frecuentemente en los niños (v. cap. 350). En los niños

pequeños, la EEo suele estar mediada por células y se manifiesta en forma de reflujo gastroesofágico (RGE) crónico, vómitos intermitentes, rechazo de los alimentos, dolor abdominal, disfagia, irritabilidad, trastornos del sueño y resistencia al tratamiento con medicamentos tradicionales frente al RGE. La EEo es un diagnóstico anatomoclínico. El diagnóstico se confirma cuando se ven 15 eosinófilos por campo de gran aumento en la biopsia esofágica tras el tratamiento con inhibidores de bomba de protones. La **gastroenteritis eosinofílica** se produce en cualquier edad y causa síntomas similares a los de la EEo, así como con una pérdida de peso destacada o un retraso del crecimiento, ambos característicos de este trastorno. Más del 50% de los pacientes con este trastorno son atópicos; sin embargo, solo en una minoría de los pacientes se han encontrado reacciones mediadas por IgE frente a alimentos. Puede producirse un edema generalizado secundario a la hipoalbuminemia en algunos lactantes con enteropatía perdedora de proteínas acentuada.

El **síndrome de la alergia oral** (síndrome de alergia a los alimentos asociada al polen) es una hipersensibilidad mediada por IgE que aparece en muchos niños mayores con rinitis alérgica por polen de abedul y de ambrosía. Los síntomas suelen limitarse a la orofaringe y constan del inicio rápido de prurito oral, hormigueo y angioedema de los labios, la lengua, el paladar y la garganta y, en ocasiones, una sensación de prurito en los oídos y de ocupación faringea. Los síntomas son generalmente de corta duración y están causados por la activación local de los mastocitos después del contacto con las proteínas de la fruta y las verduras frescas que muestran reactividad cruzada con el polen de abedul (manzana, zanahoria, patata, apio, avellanas, cacahuete, kiwi, cereza y pera), al polen de las gramíneas (patata, tomate, sandía, kiwi) y al polen de ambrosía (plátano, melones como el melón cantalupo y la sandía).

La **anafilaxia gastrointestinal aguda** se manifiesta generalmente con un dolor abdominal agudo, vómitos o diarrea que acompañan a síntomas alérgicos mediados por la IgE en otros órganos diana.

Manifestaciones cutáneas

Las alergias alimentarias en la piel también son frecuentes en los lactantes y en los niños pequeños.

La **dermatitis atópica** es una forma de eczema que generalmente comienza al principio de la lactancia y se caracteriza por prurito, una evolución crónica con recaídas y su asociación al asma y a la rinitis alérgica (v. cap. 170). Aunque no suele apreciarse en la anamnesis, al menos el 30% de los niños con dermatitis atópica de moderada a grave tiene alergia alimentaria. Cuanto más pequeño es el niño y más intenso el eczema, más probable es que la alergia a alimentos esté interviniendo en la enfermedad.

La **urticaria y el angioedema agudos** se encuentran entre los síntomas más frecuentes de las reacciones alérgicas a alimentos (v. cap. 173). El inicio de los síntomas puede ser muy rápido, apenas minutos después de la ingestión del alérgeno responsable. Los síntomas se deben a la activación de los mastocitos que portan IgE por la acción de los alérgenos alimentarios, que se absorben y circulan rápidamente por todo el cuerpo. Los alimentos más frecuentemente incriminados en los niños son el huevo, la leche, los cacahuetes y los frutos secos, aunque cada vez son más frecuentes las reacciones a diferentes semillas (sésamo, semillas de amapola) y frutas (kiwi). Es raro que la urticaria y el angioedema crónicos estén causados por alergias alimentarias.

La **dermatitis perioral** es a menudo una dermatitis de contacto causada por sustancias que se encuentran en la pasta de dientes, los chicles, las barras de labios o medicamentos. Suelen observarse un **eritema perioral** en los lactantes alimentados con frutas cítricas que puede estar causado por el ácido benzoico de la comida. Esto también puede ocurrir durante la lactancia natural. En ambas situaciones el efecto es benigno. El eritema también puede deberse al síndrome del nervio auriculotemporal (Frey) (parto con fórceps, familiar), que se resuelve de forma espontánea.

Manifestaciones respiratorias

La alergia respiratoria a alimentos es infrecuente como síntoma aislado. Aunque muchos progenitores creen que la congestión nasal en los lactantes se debe a menudo a la alergia a la leche, los estudios demostraron que este no es el caso. Los síntomas de **rinoconjuntivitis inducida por alimentos** normalmente acompañan a los síntomas alérgicos de otros órganos diana, como la piel, y constan de síntomas de rinitis alérgica típicos (prurito periorocular y lagrimeo, congestión nasal y prurito, estornudos, rinorrea). Las sibilancias aparecen en aproximadamente el 25% de las reacciones alérgicas a alimentos mediadas por IgE, pero solo el 10% de los asmáticos tiene síntomas respiratorios inducidos por alimentos.

Anafilaxia

La anafilaxia se define como una reacción alérgica grave multisistémica que tiene un inicio rápido y puede ser mortal. Las reacciones alérgicas a alimentos son la causa más frecuente de anafilaxia en los departamentos de urgencia hospitalarios en EE. UU. Además del inicio rápido de los síntomas cutáneos, respiratorios

Tabla 176.5

Síndromes digestivos inducidos por proteínas de los alimentos

	SEIPA	PROCTOCOLITIS	ENTEROPATÍA	GASTROENTEROPATÍAS EOSINOFÍLICAS*
Edad de inicio	1 día-1 año	1 día-6 meses	Depende de la edad de exposición al antígeno, la leche de vaca y la soja hasta los 2 años	De la lactancia a la adolescencia
Proteínas de los alimentos implicadas				
Con mucha frecuencia	Leche de vaca, soja	Leche de vaca, soja	Leche de vaca, soja	Leche de vaca, soja, claras de huevo, trigo, cacahuete
Con poca frecuencia	Arroz, pollo, pavo, pescado, guisantes	Huevos, maíz, chocolate	Trigo, huevo	Carnes, maíz, arroz, frutas, verduras, pescado
Hipersensibilidades a múltiples alimentos	>50% a la leche de vaca y de soja	40% a la leche de vaca y de soja	Infrecuentes	Frecuentes
Lactantes en el momento del inicio	Fórmula	>50% lactancia materna exclusiva	Fórmula	Fórmula
Antecedentes de atopía				
Antecedentes familiares de atopía	40-70%	25%	Desconocidos	~50% (antecedentes frecuentes de esofagitis eosinofílica) ~50%
Antecedentes personales de atopía	30%	22%	22%	
Síntomas				
Vómitos	Importantes	No	Intermitentes	Intermitentes
Diarrea	Intensa	No	Moderada	Moderada
Sangre en heces	Intensa	Moderada	Rara	Moderada
Edema	Agudo, grave	No	Moderado	Moderado
Choque	15%	No	No	No
Retraso del crecimiento	Moderado	No	Moderado	Moderado
Datos de laboratorio				
Anemia	Moderada	Leve	Moderada	Leve-moderada
Hipoalbuminemia	Aguda	Rara	Moderada	Leve-moderada
Metahemoglobinemia	Puede aparecer	No	No	No
Evaluación alérgica				
Prueba intraepidérmica cutánea a los alimentos	Negativa [†]	Negativa	Negativa	Positiva en ~50%
IgE frente a alimentos alergénicos en suero	Negativo [†]	Negativo	Negativo	Positivo en ~50%
IgE total	Normal	Negativo	Normal	De normal a elevado
Eosinofilia periférica en la sangre	No	Ocasional	No	Presente en <50%
Datos de la biopsia				
Colitis	Prominente	Focal	No	Puede estar presente
Hiperplasia linfática nodular	No	Frecuente	No	Sí
Eosinófilos	Prominente	Prominente	Pocos	Prominente; también infiltrados eosinofílicos, elongación papilar e hiperplasia en la zona basal
Problemas con los alimentos	Vómitos en 1-4 horas; diarrea en 5-8 horas	Hemorragia rectal en 6-72 horas	Vómitos, diarrea o ambos en 40-72 horas	Vómitos y diarrea en horas o días
Tratamiento	Eliminación de proteínas, el 80% responde al hidrolizado de caseína y los síntomas se eliminan en 3-10 días; reexposición bajo supervisión en 1,5-2 años	Eliminación de proteínas, los síntomas se eliminan en 3 días con el hidrolizado de caseína, reanudar/continuar la lactancia materna con una dieta con restricción de antígenos reintroducir en casa tras 9-12 meses de edad	Eliminación de proteínas, los síntomas se eliminan en 1-3 semanas, reexpozición y biopsia en 1-2 años	Eliminación de proteínas, buena respuesta al hidrolizado de caseína, respuesta excelente a la dieta básica, los síntomas se eliminan en 2-3 semanas, respuesta aguda excelente a los esteroides; reexpozición mediante la introducción de comida en casa y biopsia en 1-2 años
Evolución natural	Leche de vaca: el 60% se resuelve a los 2 años Soja: el 25% se resuelve a los 2 años	Se resuelve a los 9-12 meses	La mayoría de los casos se resuelve en 2-3 años	Es característica una evolución prolongada y con recaídas
Reintroducción de los alimentos	Introducción supervisada del alimento	En casa, se avanza gradualmente de 0,454 g a biberones completos durante 2 semanas	En casa, se avanza gradualmente	En casa, se avanza gradualmente

*Las gastroenteropatías eosinofílicas engloban la esofagitis, la gastritis y la gastroenterocolitis.

[†]Si es positivo puede ser un factor de riesgo de enfermedad crónica.

SEIPA, síndrome de enterocolitis inducida por las proteínas de los alimentos.

De Nowak-Wegrzyn A, Muraro A: Food protein-induced enterocolitis syndrome, *Curr Opin Allergy Immunol* 9:371-377, 2009 (Table 1, p 372).

y gastrointestinales, los pacientes pueden mostrar síntomas cardiovasculares, como la hipotensión, el colapso vascular y las arritmias cardíacas, probablemente debido a una liberación masiva de mediadores del mastocito. La **anafilaxia inducida por el ejercicio y asociada a los alimentos** es cada vez más frecuente entre los deportistas adolescentes, en especial del género femenino (v. cap. 174).

DIAGNÓSTICO

Es necesaria una anamnesis completa para determinar si los síntomas de un paciente representan una reacción adversa a un alimento (v. tabla 176.2), ya sea una reacción de intolerancia o de alergia a los alimentos y si esta última es una respuesta mediada por IgE o por células (fig. 176.1). Deben establecerse los siguientes hechos: 1) el alimento sospechoso de provocar la reacción y la cantidad ingerida; 2) el intervalo transcurrido entre la ingestión y la aparición de los síntomas; 3) el tipo de síntomas desencadenados por la ingestión; 4) si ingerir el alimento sospechoso produjo síntomas similares en otras ocasiones; 5) si son necesarios otros factores incitadores, como el ejercicio; y 6) el intervalo transcurrido desde la última reacción al alimento.

Las pruebas cutáneas intraepidérmicas (*prick test*) y las de laboratorio son útiles para demostrar la sensibilización IgE, definida como la presencia de anticuerpos IgE específicos frente a los alimentos. Muchas frutas y verduras requieren pruebas cutáneas intraepidérmicas con el producto fresco porque

las proteínas lábiles se destruyen durante la preparación comercial. Un resultado negativo de la prueba cutánea prácticamente excluye una forma mediada por IgE de alergia alimentaria. Por el contrario, la mayoría de los niños con respuestas positivas en las pruebas cutáneas frente a un alimento no reaccionará cuando ingieran el alimento, de forma que a menudo son necesarias pruebas más definitivas, como las concentraciones de IgE o la eliminación y provocación con el alérgeno, para establecer el diagnóstico de alergia alimentaria. Las concentraciones séricas de IgE específica frente a alimentos $\geq 15 \text{ kU}_\text{A}/\text{l}$ para la leche ($\geq 5 \text{ kU}_\text{A}/\text{l}$ en niños ≤ 1 año), $\geq 7 \text{ kU}_\text{A}/\text{l}$ para el huevo ($\geq 2 \text{ kU}_\text{A}/\text{l}$ en niños < 2 años) y $\geq 14 \text{ kU}_\text{A}/\text{l}$ para el cacahuete se asocian a una probabilidad $> 95\%$ de reactividad clínica frente a estos alimentos en los niños con sospecha de reactividad. Sin una anamnesis clara de reactividad a un alimento y pruebas de anticuerpos IgE específicos frente a este, deben realizarse estudios definitivos antes de recomendar que se evite el alimento o que se sigan dietas muy restrictivas, ya que estas pueden provocar deficiencias nutricionales, ser impracticables, tener un coste elevado, romper la dinámica familiar o ser fuente de futuros trastornos relacionados con la alimentación. Las reacciones alérgicas a alimentos mediadas por la IgE en general son muy específicas del alimento, de forma que no se aconsejan las dietas de exclusión amplias, como la evitación de todas las legumbres, cereales o derivados animales (tabla 176.6; v. también tabla 176.3).

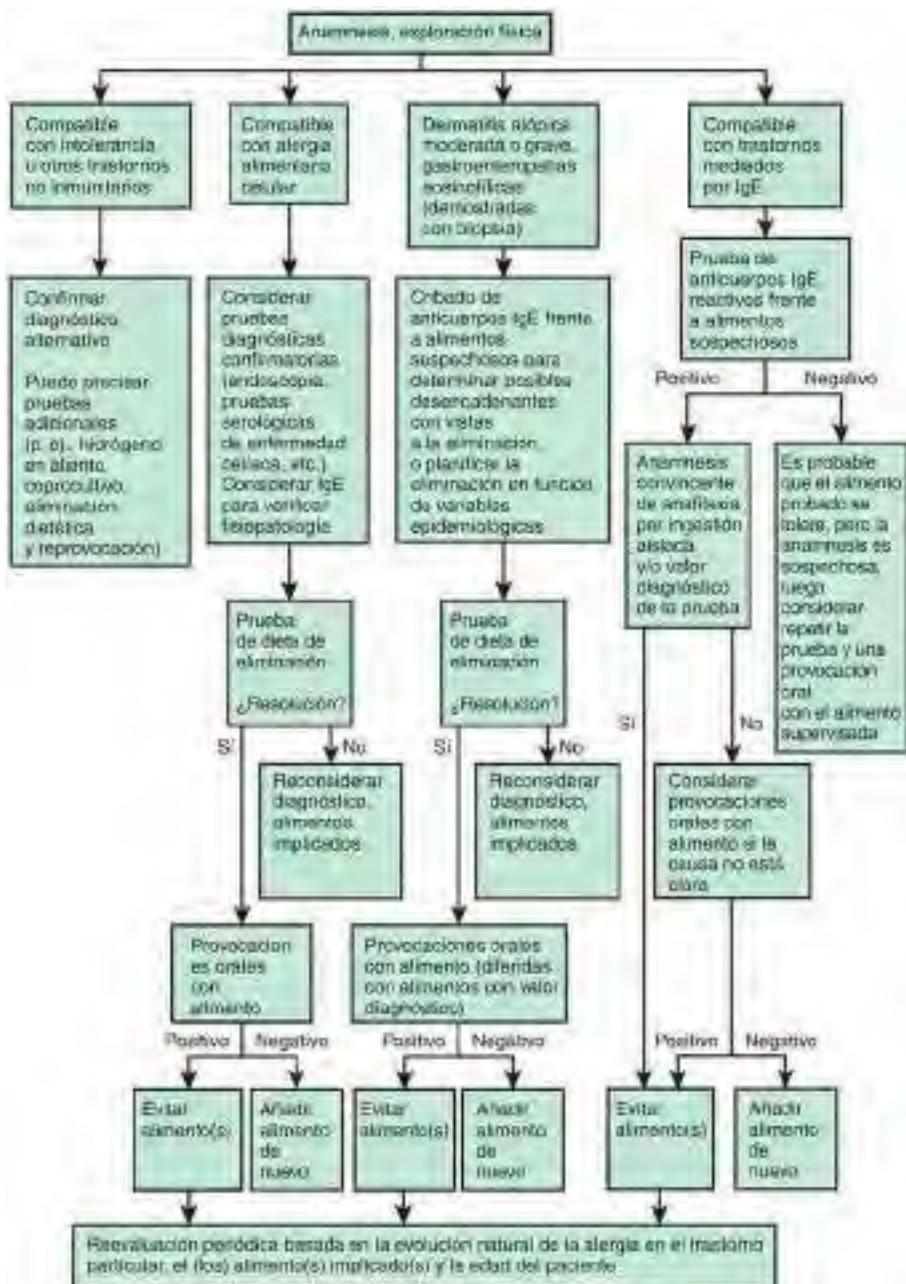


Fig. 176.1 Esquema general para el diagnóstico de la alergia alimentaria. (De Sicherer SH: Food allergy, Lancet 360:701-710, 2002.)

Tabla 176.6 Implicaciones clínicas de las proteínas con reactividad cruzada en la alergia mediada por la IgE

FAMILIA DE ALIMENTOS	RIESGO DE ALERGIA A ≥1 MIEMBRO (% aproximado)	CARACTERÍSTICA(S)
Legumbres	5	Las causas principales de las reacciones son los cacahuetes, la soja, las lentejas, los altramuces y los garbanzos
Frutos secos de árbol (p. ej., almendras, anacardos, avellanas, nueces, nueces de Brasil)	35	Las reacciones suelen ser graves
Pescado	50	Las reacciones pueden ser graves
Marisco	75	Las reacciones pueden ser graves
Cereales	20	
Varios tipos de leche de mamíferos	90	La leche de vaca tiene una reactividad cruzada muy alta con la leche de cabra o la leche de oveja (92%) pero no con la leche de yegua (4%)
Rosaceae (frutas deshuesadas)	55	El riesgo de reacciones a más de tres alimentos relacionados es muy bajo (<10%), los síntomas suelen ser leves (síndrome de alergia oral)
Látex-alimentos	35	En los sujetos alérgicos al látex, los plátanos, los kiwis, los higos, las castañas y los aguacates son las causas principales de reacciones
Alimentos-látex	11	Los sujetos alérgicos a los plátanos, los kiwis, los higos, las castañas y los aguacates pueden tener un mayor riesgo de reacciones al látex

Modificada de Sicherer SH: Food allergy. *Lancet* 360:701-710, 2002.

No existen estudios de laboratorio que ayuden a identificar los alimentos responsables de las reacciones mediadas por células. En consecuencia, la única forma de establecer el diagnóstico son las *dietas de eliminación seguidas de la provocación oral con el alimento*. Los alergólogos con experiencia en el tratamiento de las reacciones alérgicas a alimentos y capaces de tratar la anafilaxia deben ser los encargados de realizar las provocaciones con alimentos. Antes de iniciar una provocación se deben eliminar los alimentos sospechosos de la dieta durante 10-14 días en la alergia alimentaria mediada por IgE y hasta 8 semanas en algunos trastornos mediados por células, como la EEO. Algunos niños con reacciones mediadas por células a la leche de vaca no toleran hidrolizados y deben recibir productos derivados de aminoácidos. Si los síntomas continúan sin cambiar, a pesar de las dietas de eliminación adecuadas, es improbable que la alergia alimentaria sea responsable del trastorno del niño.

TRATAMIENTO

Los únicos tratamientos validados en la alergia a los alimentos son la identificación y eliminación adecuada de los alimentos responsables de las reacciones de hipersensibilidad. Es muy difícil eliminar por completo los alimentos comunes (leche, huevo, soja, trigo, arroz, pollo, pescado, cacahuete y otros frutos secos) por su uso generalizado en diferentes alimentos procesados. La organización profana **Food Allergy Research and Education** (FARE, www.foodallergy.org) proporciona una información excelente para ayudar a los progenitores a enfrentarse a los aspectos prácticos y emocionales que conllevan estas dietas. También están disponibles materiales educacionales validados a través del **Consortium of Food Allergy Research** (www.cofargroup.org).

A los niños con asma y alergia a alimentos mediadas por IgE, alergia a cacahuetes o frutos secos de árbol o antecedentes de reacción grave se les debe proporcionar epinefrina autoinyectable y un plan de urgencias escrito en caso de ingestión accidental (v. cap. 174). Debido a que muchas alergias a alimentos se superan, un alergólogo debería reevaluar periódicamente al niño con el fin de determinar si ha perdido la reactividad clínica. Varios ensayos clínicos están evaluando la eficacia de la inmunoterapia oral, la sublingual y la epicutánea (parche) en el tratamiento de las alergias alimentarias mediadas por la IgE (leche, huevo, cacahuete). La inmunoterapia oral combinada con el tratamiento con anti-IgE (omalizumab) puede ser más segura que la inmunoterapia oral sola. Es más, la mayoría de los niños alérgicos al huevo y a la leche toleran la leche y los huevos como ingredientes de productos horneados, que son sometidos a altas temperaturas. La ingestión regular de productos horneados con leche y huevo parece acelerar la resolución de la alergia a la leche y al huevo. La tabla 176.7 proporciona recomendaciones vacunales para los niños alérgicos al huevo que requieren inmunización.

PREVENCIÓN

Antes se pensaba que evitar las comidas alergénicas y el retraso de su introducción en la dieta prevendría el desarrollo de la alergia pero, probablemente, sea lo opuesto; *el retraso en la introducción de estos alimentos podría aumentar*

el riesgo de alergia, especialmente en niños con dermatitis atópica. Un ensayo de introducción temprana del cacahuete en la dieta, aleatorizado con 640 lactantes de entre 4-11 meses con eczema grave, alergia al huevo, o ambas, consumieron o evitaron el consumo de cacahuete hasta los 60 meses. La introducción temprana del cacahuete disminuyó drásticamente el desarrollo de alergia al cacahuete en niños con alto riesgo de desarrollarla. Una teoría detrás de este enfoque es que la introducción oral temprana del cacahuete induce tolerancia oral que precede a la posible sensibilización al cacahuete a través de la barrera cutánea alterada. Los lactantes con enfermedad atópica de inicio temprano (p. ej., eczema grave) o alergia al huevo en los primeros 4 a 6 meses de vida podrían beneficiarse de la evaluación realizada por un alergólogo o médico capacitado en el manejo de enfermedades alérgicas que diagnostique cualquier alergia alimentaria e introduzca apropiadamente de forma temprana el cacahuete en su dieta. El médico puede realizar una provocación con cacahuete controlada en aquellos que presenten un test dérmico positivo para el cacahuete o una IgE >0,35 kU_A/l en suero específica para el cacahuete, para determinar si son clínicamente reactivos antes de iniciar en casa la introducción del cacahuete de forma segura. Detalles adicionales acerca de la introducción temprana del cacahuete están disponibles en el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).*

No hay pruebas suficientes que apoyen la práctica de restringir la dieta materna durante el embarazo o la lactancia materna, o retrasar la introducción de los alérgenos alimentarios importantes en los lactantes de familias atópicas (tabla 176.8). La lactancia materna exclusiva en los primeros 4-6 meses de vida puede reducir las enfermedades alérgicas en los primeros años de vida en los lactantes de riesgo alto de sufrir enfermedades alérgicas. Los alimentos con capacidad alergénica (huevos, leche, trigo, soja, cacahuete/ frutos secos de árbol, pescado) deberían introducirse después de este periodo de lactancia materna exclusiva y así evitarse el desarrollo de alergia a lo largo de la vida. El uso de fórmulas de proteínas del suero hidrolizadas puede ser beneficioso si la lactancia materna no puede continuar durante 4-6 meses o después del destete, especialmente para evitar el eczema en familias de riesgo alto, pero este abordaje sigue siendo polémico. Los **suplementos de probióticos** también pueden reducir la incidencia y la gravedad del eczema. Como algunos **preparados cutáneos** contienen aceite de cacahuete, que puede sensibilizar a los lactantes pequeños, en especial si tienen inflamación cutánea, estos preparados deben evitarse. Dado que la barrera cutánea inflamada/rota es un factor de riesgo para la alergia alimentaria, se están realizando ensayos para mejorar la barrera cutánea desde el nacimiento, usando emolientes y disminuyendo la frecuencia del baño, para reducir la incidencia de dermatitis atópica en neonatos de alto riesgo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

*<https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/guidelines-clinicians-and-patients-food-allergy>.

Tabla 176.7 Recomendaciones de la ACIP y del libro rojo de la AAP para la administración de vacunas a pacientes con alergia al huevo

VACUNA	ACIP, CDC, 2016	AAP, 2016
MMR/MMRV	Puede ser útil	Puede ser útil
Gripe	Se recibe sin precauciones especiales*	Se recibe sin precauciones especiales*
Rabia	Emplear con precaución	No hay recomendaciones específicas
Fiebre amarilla	Contraindicada, pero si es necesario pueden aplicarse protocolos de desensibilización para administrar la vacuna (citando la PI)	Contraindicada, pero si es necesario pueden aplicarse protocolos de desensibilización para administrar la vacuna (citando la PI)

*En 2016, las recomendaciones cambiaron para sugerir que todos los niños con cualquier tipo de gravedad de alergia al huevo reciban la vacuna inyectable contra la gripe según la edad en un entorno médico sin ninguna prueba especial y con las mismas precauciones que las sugeridas para otras vacunas, incluida una observación de 15 minutos periodo y estando en un entorno donde el personal y el equipo estén disponibles para reconocer y tratar reacciones alérgicas y la anafilaxia.

AAP, American Academy of Pediatrics; ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; PI, product insert.

De Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al: Guideline for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 126(6):S1-S58, 2010 (Table V, p S31).

Tabla 176.8 Prevención de alergias alimentarias

Lactancia materna exclusivamente durante 4-6 meses
Introduzca alimentos sólidos (complementarios) después de 4-6 meses de lactancia materna exclusiva
Introducir alimentos complementarios de bajo riesgo 1 cada vez
Introduzca alimentos potencialmente altamente alergénicos (pescado, huevos, cacahuete, leche, trigo) poco después de los alimentos de menor riesgo (no es necesario evitarlos ni retrasarlos)
Lactantes con enfermedad atópica de inicio temprano (p. ej., eczema grave) o alergia al huevo en los primeros 4-6 meses de vida
No evite los alimentos alergénicos durante el embarazo o la lactancia
Las fórmulas a base de soja no previenen las enfermedades alérgicas

galactosa- α -1,3-galactosa puede ocurrir tras picaduras de garrapata causada por una reacción cruzada con los antígenos salivales de la garrapata.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de reacciones adversas a fármacos (RAF) en la población general y pediátrica sigue siendo desconocida, aunque los datos procedentes de pacientes hospitalizados muestran que es del 6,7%, con una incidencia del 0,32% de RAF mortales. Es probable que no se comuniquen todas las reacciones a bases de datos como el programa U. S. Food and Drug Administration (FDA) MedWatch (<http://www.fda.gov/medwatch/index.html>). Las reacciones cutáneas son la forma más frecuente de RAF, y la ampicilina, la amoxicilina, la penicilina y la trimetoprima-sulfametoazol (TMP/SMX) son los fármacos más frecuentemente implicados (tablas 177.1 y 177.2). Aunque la mayor parte de las RAF no parecen de naturaleza alérgica, el 6-10% puede atribuirse a un mecanismo alérgico o inmunitario. Es importante señalar que, dada la elevada probabilidad de recurrencia de reacciones alérgicas, estas reacciones son prevenibles y las intervenciones basadas en la tecnología de la información pueden ser especialmente útiles para reducir el riesgo de reexposición.

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las RAF mediadas por mecanismos inmunitarios se han clasificado de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs: reacciones de hipersensibilidad inmediata (**tipo I**), reacciones por anticuerpos citotóxicos (**tipo II**), reacciones por inmunocomplejos (**tipo III**) y reacciones de hipersensibilidad retardada (**tipo IV**). Las **reacciones de hipersensibilidad inmediata** se producen cuando un fármaco, o un metabolito de un fármaco, interactúa con anticuerpos IgE específicos contra el medicamento previamente formados y que están unidos a la superficie de los mastocitos tisulares o los basófilos circulantes. El entrecruzamiento de moléculas de IgE adyacente unidas al receptor por el antígeno provoca la liberación de mediadores preformados y recién sintetizados, como la histamina y los leucotrienos, que contribuyen a la aparición de la urticaria, el broncoespasmo y la anafilaxia. En las **reacciones citotóxicas por anticuerpos** participan anticuerpos IgG o IgM que reconocen antígenos de fármacos situados en las membranas celulares. En presencia del complemento sérico, la célula cubierta de anticuerpo es limpiana por el sistema monocitomonocítico o es destruida. Ejemplos de esto son la anemia hemolítica y la trombocitopenia inducidas por fármacos. Las **reacciones por inmunocomplejo** se deben a complejos solubles de medicamentos o sus metabolitos con un ligero exceso de antígeno y anticuerpos IgG o IgM. El inmunocomplejo se deposita en las paredes de los vasos sanguíneos y provoca una lesión al activar la cascada del complemento, como se observa en la enfermedad del suero. Sus manifestaciones clínicas son: fiebre, urticaria, exantema, linfadenopatía y artralgias. Los síntomas suelen aparecer 1-3 semanas después de la última dosis del fármaco causal y desaparecen cuando este, su metabolito, o ambos, también lo hacen del organismo. Las **reacciones de hipersensibilidad retardada** están mediadas por linfocitos T específicos frente al fármaco. La sensibilización suele producirse a través de la vía tópica de administración, lo que da lugar a una dermatitis de contacto alérgica. Los fármacos más frecuentes son la neomicina y los anestésicos locales presentes en los preparados tópicos.

Ciertas RAF, como la fiebre por fármacos y los exantemas morbiliformes que se ven con la ampicilina o la amoxicilina en la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), no resultan fáciles de clasificar. Los estudios apuntan a la intervención de los linfocitos T y los eosinófilos en las reacciones maculopapulares tardías frente a varios antibióticos. Los mecanismos de la

Capítulo 177

Reacciones adversas a los fármacos

Christine B. Cho, Mark Boguniewicz y Scott H. Sicherer

Las reacciones adversas a los fármacos pueden dividirse en reacciones predecibles (tipo A) e impredecibles (tipo B). Las **reacciones predecibles a los fármacos**, incluidos los efectos tóxicos de los mismos, las interacciones entre los medicamentos y los efectos adversos, dependen de la dosis, pueden relacionarse con una acción farmacológica conocida del fármaco y aparecen en pacientes sin una susceptibilidad especial. Las **reacciones impredecibles a los fármacos** son independientes de la dosis, a menudo no se relacionan con las acciones farmacológicas del medicamento y aparecen en pacientes con una predisposición genética. Estas son las reacciones idiosincrásicas, las reacciones alérgicas (de hipersensibilidad) y las seudoalérgicas. Las **reacciones alérgicas** requieren una sensibilización previa, manifiestan signos o síntomas característicos de un mecanismo alérgico subyacente, como la anafilaxia o la urticaria, y se presentan en sujetos con susceptibilidad genética. Pueden aparecer con dosis significativamente menores a los límites terapéuticos. Las **reacciones seudoalérgicas** se parecen a las alérgicas, pero están provocadas por la liberación de los mediadores de los mastocitos y los basófilos no mediadas por IgE. Los antígenos con reactividad cruzada independientes de los fármacos pueden inducir una sensibilización que se manifiesta en forma de alergia a estos. Los pacientes con anafilaxia inducida por el cetuximab tienen anticuerpos IgE específicos frente a galactosa- α -1,3-galactosa en muestras extraídas antes del tratamiento. Este antígeno está presente en la porción ligadora del antígeno de la cadena pesada del cetuximab y es parecido a estructuras del grupo sanguíneo ABO. La sensibilización a

Tabla 177.1

Heterogeneidad de las reacciones alérgicas inducidas por los fármacos

REACCIONES ESPECÍFICAS DE LOS ÓRGANOS	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	EJEMPLOS DE FÁRMACOS CAUSALES
CUTÁNEAS		
Exantemas	Máculas finas difusas y pápulas que evolucionan durante días después del inicio del fármaco	Alopurinol, aminopenicilinas, cefalosporinas, fármacos antiepilepticos y sulfamidas antibacterianas
Urticaria, angioedema	Hipersensibilidad de tipo retardado Inicio a los pocos minutos de administrar el fármaco Posibilidad de anafilaxia A menudo mediada por la IgE	Mediada por la IgE: antibióticos β -lactámicos Mediada por bradicinina: IECA
Erupción fija por fármacos	Placas hiperpigmentadas Recidivan en el mismo lugar de la piel o mucosas	Tetraciclina, sulfonamidas. AINE y carbamazepina
Pústulas	Forma acneica	Forma acneica: corticoides, sirolimus
Vesicular	Pustulosis aguda exantemática generalizada (PAEG) Ampollas tirantes Ampollas flácidas	PAEG: antibióticos, antagonistas del calcio Furosemida, vancomicina Captopril, penicilamina
SSJ	Fiebre, estomatitis erosiva, afectación ocular, máculas purpúricas en la cara y el tronco con <10% de desprendimiento epidérmico	Sulfamidas antibacterianas, antiepilepticos, AINE oxicam y alopurinol
NET	Características similares al SSJ pero >30% de desprendimiento epidérmico La mortalidad puede llegar al 50%	Igual que en el SSJ
Lupus cutáneo	Placas eritematosas/descamativas en fotodistribución	Hidroclorotiazida, antagonistas del calcio, IECA
Hematológicas	Anemia hemolítica, trombocitopenia, granulocitopenia	Penicilina, quinina, sulfamidas
Hepáticas	Hepatitis, ictericia colestásica	Ácido paraaminosalicílico, sulfamidas, fenotiazinas
Pulmonares	Neumonitis, fibrosis	Nitrofurantoína, bleomicina, metotrexato
Renales	Nefrosis intersticial, glomerulonefritis membranosa	Penicilina, sulfamidas, oro, penicilamina, alopurinol
REACCIONES DE MÚLTIPLES ÓRGANOS		
Anafilaxia	Urticaria/angioedema, broncoespasmo, síntomas digestivos, hipotensión	Antibióticos β -lactámicos, anticuerpos monoclonales
DRESS	Reacciones dependientes de la IgE e independientes de la IgE	Antiepilepticos, sulfamidas, minociclina, alopurinol
Enfermedad del suero	Erupción cutánea, fiebre, eosinofilia, disfunción hepática, linfadenopatía	Anticuerpos heterólogos, infliximab
Lupus eritematoso sistémico	Urticaria, artralgias, fiebre	Hidralazina, procainamida, isoniazida
Vasculitis	Artralgias, mialgias, fiebre, malestar general	Hidralazina, penicilamina, propiltiouracilo

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; DRESS, exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; NET, necrosis epidérmica tóxica; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson.

De Khan DA, Solensky R: Drug allergy, J Allergy Clin Immunol 125:S126-S137, 2010 (Table 1, p S127).

hipersensibilidad mediada por los linfocitos T a los fármacos no se conocen bien. Una nueva hipótesis, el **concepto p-i**, indica las interacciones farmacológicas de los fármacos con los receptores inmunitarios como otra clase de hipersensibilidad a los fármacos. En las reacciones alérgicas a los fármacos mediadas por los linfocitos T, la especificidad del receptor del linfocito T (RLT) que el fármaco estimula puede estar dirigida a un compuesto complejo principal de histocompatibilidad (CPH)-péptido con reactividad cruzada. Esta información indica que incluso fármacos nativos con escasa reactividad son capaces de transmitir una señal estimuladora a través del RLT, que activa a los linfocitos T y da lugar a la proliferación, la producción de citocinas y la citotoxicidad. No es obligatorio el contacto previo con el fármaco causal y debe considerarse un mecanismo inmunitario como causa de la hipersensibilidad, incluso en reacciones que se producen con la primera exposición. Tales reacciones se han descrito con los contrastes radiográficos y los relajantes musculares.

Metabolismo del fármaco y reacciones adversas

La mayoría de los fármacos y sus metabolitos no son detectables por el sistema inmunitario hasta que se unen mediante enlaces covalentes a una macromolécula. Este complejo multivalente hapteno-proteína forma un nuevo epítopo inmunógeno que puede provocar respuestas de linfocitos B y T. Las penicilinas y los anticuerpos β -lactámicos relacionados son muy reactivos con las proteínas y pueden haptener directamente los transportadores proteínicos, lo que posiblemente es responsable de la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad inmunitarias frente a esta clase de antibióticos.

El metabolismo incompleto o tardío en algunos fármacos puede dar lugar a metabolitos tóxicos. La hidroxilamina, un metabolito reactivo producido por el citocromo P-450 oxidativo, puede mediar reacciones adversas a las

sulfamidas. Los pacientes que son *acetiladores lentos* parecen tener un mayor riesgo (v. cap. 72). Además, las reacciones cutáneas en pacientes con SIDA tratados con TMP/SMX, rifampicina u otros fármacos pueden ser causadas por una deficiencia de glutatión que dé lugar a metabolitos tóxicos. Las reacciones de tipo enfermedad del suero en las que no se encuentran inmunocomplejos y que son más frecuentes con el cefaclor pueden deberse a una tendencia elevada a una biotransformación hepática de los fármacos en metabolitos tóxicos o inmunógenos.

Factores de riesgo de las reacciones de hipersensibilidad

Los factores de riesgo de las RAF son la exposición previa, la reacción previa, la edad (20-49 años), la vía de administración (parenteral o tópica), la dosis (alta) y el esquema de dosificación (intermitente), así como la predisposición genética (*acetiladores lentos*). No parece que la atopia predisponga a los pacientes a las reacciones alérgicas a sustancias con una masa molecular baja, pero los pacientes atópicos que presentan reacciones alérgicas tienen un mayor riesgo de presentar una reacción grave. Los pacientes atópicos también tendrían un mayor riesgo de sufrir reacciones seudoalérgicas inducidas por contrastes radiológicos. La farmacogenómica desempeña una función importante en la identificación de los sujetos con riesgo de sufrir ciertas reacciones a los medicamentos (v. cap. 72).

DIAGNÓSTICO

Una anamnesis precisa es un primer paso importante para evaluar a un paciente con una posible RAF. Es necesario identificar los medicamentos sospechosos junto a las dosis, vías, fechas de administración y exposiciones previas. Además, una enfermedad renal o hepática puede influir en

Tabla 177.2

Exantemas cutáneos por hipersensibilidad retardada frente a fármacos por categorías

EXANTEMAS MACULOPAPULARES-CUALQUIER FÁRMACO PUEDE PRODUCIR UNA ERUPCIÓN CUTÁNEA TRAS 7-10 DÍAS DE LA PRIMERA DOSIS	
Alopurinol	
Antibióticos: penicilina, sulfamidas	
Antiepilepticos: fenitoína, fenobarbital	
Antihipertensivos: captoril, diuréticos tiacídicos	
Contrastes yodados	
Sales de oro	
Fármacos hipoglucemiantes	
Mepromato	
Fenotiacidas	
Quinina	
EXANTEMA FARMACOLÓGICO CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (DRESS)	
Anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, valproato, lamotrigina	
Antibióticos sulfamidas, minociclina, dapsona, ampicilina, etambutol, isoniazida, linezolid, metronidazol, rifampicina, estreptomicina vancomicina	
Antihipertensivos: amlodipino, captoril	
Antidepresivos: bupropión, fluoxetina	
Alopurinol	
Celecoxib	
Ibuprofeno	
Fenotiazinas	
ERITEMA MULTIFORME/SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON	
Sulfamidas, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, alopurinol, amikacina, fenotiazinas	
Necrosis epidérmica tóxica: igual que eritema multiforme, pero añadiendo acetazolamida, oro, nitrofurantoína, pentazocina, tetraciclina, quinidina	
PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA AGUDA GENERALIZADA	
Antibióticos: penicilinas, macrólidos, cefalosporinas, clindamicina, imipenem, fluoroquinolonas, isoniazida, vancomicina, minociclina, doxiciclina, linezolid	
Antipalúdicos: cloroquina, hidroxichloroquina	
Antifúngicos: terbinafina, nistatina	
Anticonvulsivantes: carbamazepina	
Bloqueantes de los canales de calcio	
Furosemida	
Corticoides sistémicos	
Inhibidores de la proteasa	
REACCIONES VASCULARES DE COLÁGENO O TIPO LUPUS	
Procainamida, hidralazina, fenitoína, penicilamina, trimetadiona, metildopa, carbamazepina, griseofulvina, ácido nalidíxico, anticonceptivos orales, propranolol	
ERITEMA NODOSO	
Anticonceptivos orales, penicilina, sulfamidas, diuréticos, oro, clonidina, propranolol, opiáceos	
EXANTEMA FIJO MEDICAMENTOSO	
Fenoltaleína, barbitúricos, oro, sulfamidas, meprobamato, penicilina, tetraciclina, analgésicos	

Ver capítulo 664 y tabla 664.3.

De Duvic M: Urticaria, drug hypersensitivity rashes, nodules and tumors, and atrophic diseases. En Goldman L, Schafer Al, editores: *Goldman-Cecil medicine*, ed 25, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 440.3.

el metabolismo del fármaco. Una descripción detallada de las reacciones pasadas puede dar pistas sobre la naturaleza de la RAF. La tendencia de un fármaco en particular a causar una reacción sospechada puede comprobarse consultando el *Physicians' Desk Reference*, el *Drug Eruption Reference Manual* o directamente al fabricante del medicamento. Es importante, no obstante, recordar que la anamnesis puede no ser fiable y que muchos pacientes están mal diagnosticados como alérgicos a fármacos. Esta etiqueta puede dar lugar a evitar de forma inadecuada fármacos o clases de fármacos necesarios. Además, apoyarse solo en la anamnesis puede llevar a un uso excesivo de

medicamentos reservados para indicaciones especiales, como la vancomicina en pacientes en los que se sospecha alergia a la penicilina. *Aproximadamente el 90% de los pacientes con antecedentes clínicos de alergia a la penicilina no tiene resultados positivos en las pruebas de detección de anticuerpos IgE específicos frente a la penicilina.*

Las pruebas cutáneas son el método más rápido y sensible de demostrar la presencia de *anticuerpos IgE* frente a un alérgeno específico. Pueden realizarse con sustancias de masa molecular alta, antisueros extraños, hormonas, enzimas y toxoides. También se pueden realizar pruebas cutáneas fiables con penicilina, pero no con la mayoría de los demás antibióticos. La mayor parte de las RAF inmunitarias están producidas por metabolitos y no por compuestos adicionales, y no se han definido los metabolitos de la mayoría de los fármacos aparte de la penicilina. Además, muchos metabolitos son inestables o deben combinarse con proteínas grandes para ser útiles en el diagnóstico. Hay que ser cauto a la hora de interpretar los resultados positivos o negativos de las pruebas realizadas con reactivos no estandarizados, ya que algunos fármacos pueden inducir reacciones irritantes inespecíficas. Mientras que una reacción de habón y eritema es sugerente de anticuerpos IgE específicos frente a un medicamento, un resultado negativo de la prueba cutánea no excluye la presencia de tales anticuerpos, porque puede no haberse utilizado el inmunógeno relevante como reactivo de la prueba.

Una respuesta positiva en la prueba cutánea con los determinantes principales o secundarios de la penicilina tiene un valor predictivo positivo (VPP) del 60% de reacción de hipersensibilidad inmediata a la penicilina. En los pacientes en los que las respuestas de las pruebas cutáneas frente a los determinantes principal y secundario de la penicilina son negativas, el 97-99% (dependiendo del reactivo usado) tolera el fármaco sin una reacción inmediata. En la actualidad, se dispone en Estados Unidos del principal determinante de la penicilina en el reactivo bencipeniciloil-polilisina (Pre-Pen), pero la FDA estadounidense no ha aprobado la mezcla de determinantes secundarios. Estudios limitados que han empleado pruebas de suero para la detección de IgE frente a los β-lactámicos indican una especificidad alta (97-100%), pero una sensibilidad baja (29-68%). Los VPP y VPN en las pruebas cutáneas frente a antibióticos diferentes de la penicilina no están bien establecidos. Sin embargo, las respuestas positivas en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata con concentraciones no irritantes de antibióticos no penicilínicos incluyen un probable riesgo de reacción inmediata con tales fármacos.

Los resultados de las pruebas de Coombs directas e indirectas son a menudo positivos en la anemia hemolítica inducida por fármacos. Se ha visto que los análisis de anticuerpos IgG e IgM específicos se relacionan con una reacción al fármaco en las citoplasmas inmunitarias, pero en la mayoría de las demás reacciones estos análisis no son diagnósticos. En general, muchos más pacientes expresan respuestas inmunitarias humorales o de linfocitos T frente a determinantes farmacológicos que manifestaciones clínicas. La **triptasa sérica** está elevada cuando se desgranulan los mastocitos sistémicos y puede verse en la activación farmacológica de los mastocitos, aunque no es patognomónica de hipersensibilidad a fármacos y se pueden observar concentraciones normales de triptasa en anafilaxias bien definidas. La **prueba del parche** es la técnica más fiable para el diagnóstico de dermatitis de contacto provocada por fármacos aplicados por vía tópica. La **provocación progresiva** es la administración de un fármaco bajo supervisión médica incrementando la dosis de manera más rápida que lo realizado para la desensibilización (ver más tarde) hasta llegar a una dosis terapéutica. Esto puede realizarse cuando el riesgo de reacción es bajo, y es un medio para probar que el fármaco es bien tolerado o para identificar una reacción alérgica o adversa.

TRATAMIENTO

La **desensibilización** específica, que consiste en la administración progresiva de un alérgeno para que las células efectoras se vuelvan menos reactivas, se reserva para los pacientes con anticuerpos IgE frente a un fármaco en particular en los que no existe ningún medicamento alternativo disponible o adecuado. Se han elaborado protocolos específicos para cada fármaco. La desensibilización debe realizarse en un hospital consultando con un alergólogo y disponiendo de equipos de reanimación en todo momento. Aunque son muy frecuentes las complicaciones leves, como el prurito y el exantema, que responden bien a los ajustes de la dosis del fármaco o de los intervalos de la dosis y a los medicamentos para aliviar los síntomas, pueden aparecer también reacciones sistémicas más graves. La desensibilización oral tiene una menor probabilidad de inducir anafilaxia que la administración parenteral. Los protocolos de exposición gradual también se utilizan para reacciones adversas a fármacos no mediadas por IgE, por ejemplo, para pacientes intolerantes a aspirina o a antiinflamatorios no esteroideos (AINE), particularmente aquellos con reacciones respiratorias o erupciones leves por TMP/SMX. No suele recomendarse el tratamiento previo con antihistamínicos ni corticoides. Es importante reconocer que

la desensibilización frente a un fármaco es eficaz solo mientras el fármaco continúe administrándose y que, tras un periodo de interrupción o cese, la hipersensibilidad puede recurrir.

Los pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves no mediadas por la IgE no deberían recibir los fármacos causales, ni siquiera en cantidades pequeñas usadas en las pruebas cutáneas (v. tabla 177.2).

Hipersensibilidad a los β -lactámicos

La penicilina es una causa frecuente de anafilaxia y es responsable de la mayoría de las muertes por anafilaxia producida por fármacos en EE.UU. Si un paciente necesita penicilina y tiene un antecedente sugerente de alergia a este fármaco, es necesario realizarle pruebas cutáneas en busca de IgE específica a penicilina o mejor sus determinantes principales y secundarios. Son importantes las pruebas cutáneas con determinantes secundarios de penicilina porque aproximadamente el 20% de los pacientes con una anafilaxia demostrada no muestra reactividad cutánea al determinante principal. Este se encuentra a la venta (PrePen). La mezcla de determinantes secundarios no está autorizada en la actualidad y se sintetiza como un reactivo de prueba no estandarizado en algunos centros académicos. A menudo se utiliza la penicilina como sustituto de una mezcla de determinantes menores, y puede tener un VPN similar a las pruebas con determinantes principales y secundarios. Los pacientes deben remitirse a un alergólogo para poder realizarles pruebas adecuadas. Si la respuesta en la prueba cutánea es positiva frente a los determinantes principales o secundarios de la penicilina, el paciente debe recibir un antibiótico alternativo que no tenga reactividad cruzada. Si se considera necesaria la administración de penicilina, un alergólogo puede realizar una desensibilización en el marco médico adecuado. Las pruebas cutáneas para detectar IgE específica frente a penicilina no son predictivas de reacciones cutáneas retardadas, ampollosas ni por inmunocomplejos. Además, no parece que las pruebas cutáneas con penicilina sensibilicen al paciente.

Otros antibióticos β -lactámicos, como las penicilinas semisintéticas, las cefalosporinas, los carbacefems y los carbapenems comparten el anillo β -lactámico. Los pacientes con exantema morbiliforme de comienzo tardío con amoxicilina no se consideran en situación de riesgo de sufrir reacciones mediadas por IgE frente a penicilina y no requieren pruebas cutáneas antes de administrar penicilina. Muchos de los pacientes con infecciones por el VEB tratados con ampicilina o amoxicilina pueden experimentar una erupción no pruriginosa. Se producen reacciones similares en pacientes que reciben allopurinol como tratamiento de una elevación del ácido úrico o tienen una leucemia linfocítica crónica. Si el exantema frente a ampicilina o amoxicilina es urticarial o sistémico, o si la anamnesis no está clara, al paciente se le deben realizar pruebas cutáneas con penicilina. Existen informes de anticuerpos específicos frente a cadenas laterales de penicilinas semisintéticas sin la presencia de anticuerpos específicos frente al anillo β -lactámico, aunque todavía no está clara la importancia clínica de tales anticuerpos.

Se han descrito diferentes grados de reactividad cruzada en las pruebas de laboratorio entre las *cefalosporinas* y las penicilinas. Aunque el riesgo de reacciones alérgicas a las cefalosporinas en los pacientes con respuestas positivas en las pruebas cutáneas con penicilina parece bajo (<2%), se han producido reacciones anafilácticas tras la administración de cefalosporinas en pacientes con antecedentes de anafilaxia por penicilina. Si un paciente tiene antecedentes de alergia a penicilina y requiere una cefalosporina, es preferible realizar pruebas cutáneas con los determinantes principales y secundarios de la penicilina para ver si el paciente tiene anticuerpos IgE específicos ante este fármaco. Si los resultados de las pruebas son negativos, el paciente puede recibir más cefalosporina sin mayor riesgo que el que se encuentra en la población general. Si las pruebas son positivas a penicilina se recomienda administrar un fármaco antibiótico alternativo, realizar una provocación gradual y cauta con monitorización adecuada teniendo en cuenta que hay una probabilidad del 2% de inducir una reacción anafiláctica.

y desensibilizar frente a la cefalosporina necesaria. Es más probable que se produzca reactividad cruzada cuando la cefalosporina comparte la misma cadena lateral que la penicilina (tabla 177.3).

Por el contrario, a los pacientes que requieren penicilina y tienen un antecedente de reacción mediada por IgE a una cefalosporina también se les deben realizar pruebas cutáneas con penicilina. Los pacientes con un resultado negativo en la prueba pueden recibir penicilina. Los pacientes con un resultado positivo deben recibir un medicamento alternativo o se les puede desensibilizar con penicilina. En los pacientes con antecedentes de reacción alérgica a una cefalosporina y que requieren otra puede realizarse una prueba cutánea con la cefalosporina requerida teniendo en cuenta que el VPN de esta prueba se desconoce. Si la prueba cutánea frente a la cefalosporina es positiva, el significado de la prueba debe comprobarse en controles para determinar si la respuesta positiva está mediada por IgE o es una respuesta irritante. Los fármacos pueden entonces administrarse mediante una provocación gradual o una desensibilización.

Los *carbapenems* (imipenem y meropenem) son otra clase de antibióticos β -lactámicos con un núcleo bicíclico que muestran un alto grado de reactividad cruzada con penicilina, aunque estudios prospectivos indican que la incidencia de reactividad cruzada en las pruebas cutáneas es de alrededor del 1%. Al contrario que los antibióticos β -lactámicos, los *monobactams* (aztreonam) tienen una estructura anular monocíclica. Se ha visto que los anticuerpos específicos frente al aztreonam se dirigen sobre todo a la cadena lateral; los datos indican que el aztreonam puede administrarse con seguridad a la mayoría de los pacientes con alergia a penicilina. Por otra parte, la administración de aztreonam a un paciente con alergia a la ceftazidima puede asociarse a un mayor riesgo de reacción alérgica debido a la similitud de las cadenas laterales.

Sulfamidas

El tipo más frecuente de reacción a las sulfamidas es una erupción maculopapular que se asocia a menudo con fiebre que aparece 7-12 días después del tratamiento. Se han señalado reacciones inmediatas, incluida la anafilaxia, así como otras reacciones inmunitarias. Las reacciones de hipersensibilidad a las sulfamidas se producen con mucha mayor frecuencia en los sujetos infectados por el VIH. En los pacientes que sufren exantemas maculopapulares tras la administración de sulfamidas se ha visto que son eficaces tanto la provocación gradual como la desensibilización. Estos regímenes no deben utilizarse en sujetos con antecedentes del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET). Las reacciones de hipersensibilidad a la *sulfasalazina* para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal parecen deberse a su porción sulfapiridina. La desensibilización lenta a lo largo de aproximadamente un mes permite que muchos pacientes toleren el fármaco. Además, las formas orales y en enema de ácido 5-aminosalicílico, que se considera la sustancia farmacológica activa de la sulfasalazina, son tratamientos alternativos eficaces.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Las enfermedades ampollosas mucocutáneas inducidas por fármacos engloban un espectro de reacciones, incluidos el SSJ y la NET (v. caps. 673.2 y 673.3). Mientras su fisiopatología continúa sin comprenderse por completo, se conocen las asociaciones con HLA incluyendo HLA-B*1502 con NET inducido por carbamazepina, y el papel patógeno de los linfocitos T citotóxicos específicos de fármaco y de la granulisina. El desprendimiento epidérmico de <10% es indicativo de SSJ, el de un 30% indica una NET y el de un 10-30% un solapamiento entre los dos síndromes. Las características del SSJ son las máculas purpúricas confluentes en la cara y el tronco y las erosiones mucosas graves y explosivas habitualmente en más de una superficie mucosa, acompañadas de fiebre y síntomas constitucionales. La

Tabla 177.3 Grupos de antibióticos β -lactámicos que comparten las mismas cadenas laterales R1*

Amoxicilina	Ampicilina	Ceftriaxona	Cefoxitina	Cefamandol	Ceftazidima
Cefadroxil	Cefaclor	Cefotaxima	Cefaloridina	Cefonicida	Aztreonam
Cefprozil	Cefalexina	Cefpodoxima	Cefalotina		
Cefatrizina	Cefradina	Cefditoren			
	Cefaloglicina	Ceftizoxima			
	Loracarbef	Cefmenoxima			

*Cada columna representa un grupo con las mismas cadenas laterales R1.

De Solensky R, Khan DA: Drug allergy: an updated practice parameter, Ann Allergy Asthma Immunol 105:273e1-273e78, 2010 (Table 16, p 273e49).

afectación ocular puede ser particularmente grave y el hígado, los riñones y los pulmones también pueden afectarse. La NET, que parece relacionarse con una apoptosis de los queratinocitos, se manifiesta en forma de áreas generalizadas de eritema confluyente seguidas de necrosis y desprendimiento epidérmicos con una afectación intensa de las mucosas. La biopsia cutánea diferencia la rotura subepidérmica característica de la NET de la intraepidérmica característica del síndrome de la piel escalada inducida por toxinas estafilocócicas. El riesgo de infección y la mortalidad permanecen elevados, pero se han demostrado mejores resultados mediante la retirada inmediata del fármaco implicado, la rápida derivación a una unidad de cuidados intensivos o de quemados, y medidas de soporte vital agresivas. La gestión adicional se revisa en el Capítulo 673.3.

Hipersensibilidad a fármacos antirretrovirales

Se ha observado un número cada vez mayor de RAF a los fármacos antirretrovirales, como los inhibidores de la transcriptasa inversa, los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la fusión. La hipersensibilidad al abacavir es una reacción multiorgánica, potencialmente mortal, bien reconocida que se produce en los niños infectados por VIH. La reacción es independiente de la dosis y suele comenzar a los 9-11 días del inicio del tratamiento farmacológico. La reprovocación puede acompañarse de una hipotensión significativa y puede provocar la muerte (frecuencia del 0,03%) y, por ello, la hipersensibilidad al abacavir es una contraindicación absoluta para cualquier uso posterior. La profilaxis con prednisolona no parece evitar las reacciones de hipersensibilidad al abacavir. Y lo que es importante, la predisposición genética parece conferirla el alelo HLA-B*5701, con un VPP >70% y un VPN del 95-98%. El cribado genético sería rentable en poblaciones blancas, pero no en poblaciones de descendientes de africanos o asiáticos, en las que la frecuencia del alelo HLA-B*5701 es <1%.

Antineoplásicos

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a los antineoplásicos, incluidos los anticuerpos monoclonales. La desensibilización rápida a diversos fármacos no relacionados, incluidos el carboplatino, el paclitaxel y el rituximab, puede conseguirse con seguridad en un protocolo de 12 pasos. Hay que destacar que este abordaje parece satisfactorio en las reacciones mediadas o no por la IgE.

Sustancias biológicas

Disponemos de un número creciente de sustancias biológicas para tratar enfermedades autoinmunitarias, alérgicas, cardiovasculares, infecciosas y neoplásicas. Su uso puede asociarse a diversas RAF, incluidas las de hipersensibilidad. Dada la aparición de anafilaxia, incluidos casos con comienzo retardado y progresión prolongada en los informes de acontecimientos adversos posteriores a su comercialización, la FDA publicó una advertencia sobre el riesgo de anafilaxia y la necesidad de vigilar el uso del omalizumab (v. cap. 169).

Vacunas

La alergia a las vacunas puede darse debido a una reacción a varios componentes de la vacuna. Se ha demostrado que la vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) es segura en los pacientes alérgicos al huevo (aunque pueden aparecer reacciones infrecuentes a la gelatina o la neomicina). El contenido de ovoalbúmina de la vacuna contra la gripe es extremadamente bajo. No se recomiendan pruebas cutáneas con la vacuna contra la gripe en los pacientes alérgicos al huevo, pero pueden ser útiles si se sospecha que hay alergia a la propia vacuna. Los pacientes alérgicos al huevo no parecen presentar un riesgo más elevado de reactividad frente a la vacuna de la gripe que los que presentan los pacientes sin alergia al huevo, y se les debe administrar de la forma habitual tras el mismo periodo de espera de 15 minutos sugerido para otras vacunas y en una zona adecuadamente preparada para tratar la anafilaxia.

Fármacos perioperatorios

Las reacciones anafilactoides (anafilaxia no mediada por IgE) que se producen durante la anestesia general pueden deberse a los fármacos inductores (tiopental) o los relajantes musculares (suxametonio, pancuronio). Los relajantes musculares con un amonio cuaternario (suxametonio) pueden actuar como antígenos bivalentes en las reacciones mediadas por IgE. Los resultados negativos de las pruebas cutáneas no predicen necesariamente qué fármaco se tolerará. Siempre debe tenerse en cuenta la alergia al látex en el diagnóstico diferencial de una reacción perioperatoria.

Anestésicos locales

Las RAF asociadas a los anestésicos locales suelen ser, sobre todo, reacciones tóxicas por una absorción rápida del fármaco, una inyección intravenosa

(i.v.) inadvertida o una sobredosis. Los anestésicos locales se clasifican como esteroides del ácido benzoico (grupo I) o amidas (grupo II). El grupo I comprende benzocaína y procaina; el grupo II incluye lidocaína, bupivacaína y mepivacaína. En la sospecha de alergia a los anestésicos locales, pueden realizarse pruebas cutáneas seguidas de una provocación gradual o utilizar un anestésico de un grupo diferente.

Insulina

La administración de insulina se ha asociado a un espectro RAF, como las sistémicas y locales mediadas por IgE, la anemia hemolítica, la enfermedad del suero y la hipersensibilidad retardada. En general, la insulina humana es menos alergénica que la porcina, que a su vez lo es menos que la bovina pero, en algunos pacientes, las insulinas porcina o bovina pueden ser las menos alergénicas. Los pacientes tratados con insulina no humana han presentado reacciones sistémicas a la insulina humana recombinante incluso tras la primera exposición. Más del 50% de los pacientes que reciben insulina sintetizada anticuerpos frente al preparado de esta, aunque puede no haber ninguna manifestación clínica. Las reacciones cutáneas locales no suelen requerir tratamiento y se resuelven continuando la administración de insulina, posiblemente debido a los anticuerpos IgG bloqueantes. Las reacciones locales más graves pueden tratarse con antihistamínicos o dividiendo la dosis de insulina en dos zonas de administración separadas. Las reacciones locales frente al componente protamina de la insulina Hagedorn protamina neutra pueden evitarse cambiando a insulina lenta. Las reacciones de tipo inmediato a la insulina, como la urticaria y el choque anafiláctico, son infrecuentes y casi siempre se producen tras reiniciar el tratamiento con insulina en pacientes sensibilizados.

Este tratamiento no debe interrumpirse si se produce una reacción sistémica a la insulina; es esencial continuarlo. Las pruebas cutáneas pueden identificar los preparados de insulina menos antigenicos. La dosis tras una reacción sistémica suele reducirse a un tercio y las dosis sucesivas se aumentan en incrementos de 2-5 unidades hasta que se alcanza la dosis que controle la glucosa. Si el tratamiento con insulina se interrumpe durante >24-48 horas es necesario realizar pruebas cutáneas con insulina y una desensibilización.

La **resistencia inmunitaria** suele producirse cuando el paciente tiene títulos altos de anticuerpos, sobre todo IgG frente a la insulina. Se produce una rara forma de resistencia a la insulina causada por anticuerpos circulantes frente a los receptores lisosomales de esta en la acantosis pigmentaria y en la lipodistrofia. Puede haber alergia coexistente a la insulina en hasta una tercera parte de los pacientes con resistencia a la insulina. A alrededor de la mitad de los pacientes afectados le resulta beneficioso cambiar a un preparado de insulina menos reactivo, en función de las pruebas cutáneas.

Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos

El síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, o **DRESS** (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, o exantema farmacológico con eosinofilia y síntomas sistémicos), es un síndrome potencialmente mortal que se ha descrito sobre todo con antiepilepticos, aunque pueden estar implicados otros muchos fármacos (v. [tablas 177.1 y 177.2](#)). Se caracteriza por fiebre, erupción maculopapular, edema facial, eosinofilia, linfadenopatía generalizada y la afectación potencialmente mortal de uno o más órganos, generalmente el riñón y el hígado. El inicio se retraza a menudo semanas tras el inicio de la administración del fármaco. Se ha asociado a la reactivación del virus del herpes humano 6. El tratamiento es la retirada del fármaco, los esteroides sistémicos y los cuidados de apoyo, pero los síntomas pueden empeorar o persistir durante semanas o meses después de que el fármaco se haya retirado.

Síndrome del hombre rojo

El síndrome del hombre rojo se debe a la liberación inespecífica de histamina y se ha descrito más comúnmente tras la administración de vancomicina i.v. Puede evitarse reduciendo la velocidad de infusión de la vancomicina y administrando previamente bloqueantes del receptor H₁.

Contrastes radiográficos

Durante la administración intravascular de contrastes radiográficos, o durante las mielografías o pielografías retrógradas, pueden producirse reacciones anafilactoides. No se ha definido ningún mecanismo patogénico único, pero es probable que la activación del mastocito sea responsable de la mayor parte de estas reacciones. También se ha descrito la activación del complemento. No existen pruebas de que la sensibilidad al pescado o al yodo predisponga a las reacciones a los contrastes radiográficos. No se dispone de pruebas predictivas. Los pacientes que tienen perfiles atópicos, que

utilizan β -bloqueantes y que han sufrido reacciones anafilactoides previas tienen un mayor riesgo. Deben considerarse otras alternativas diagnósticas o administrar contrastes radiográficos de osmolalidad baja con un régimen previo que incluya prednisona oral, difenhidramina y salbutamol con o sin cimetidina o ranitidina.

Analgésicos opiáceos

Los opiáceos como la morfina y otros relacionados pueden inducir una desgranulación directa de los mastocitos. Los pacientes pueden experimentar prurito generalizado con urticaria y en ocasiones sibilancias. Si hay antecedentes indicativos y es necesaria una analgesia debe considerarse un fármaco no opiáceo. Si esta intervención no controla el dolor, una opción es cambiar a otro opiáceo.

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos

El ácido acetilsalicílico y los AINE pueden provocar reacciones anafilactoides o urticaria y angioedema en niños y rara vez asma con o sin rinoconjuntivitis en adolescentes. No hay ninguna prueba cutánea ni de laboratorio que identifique a los pacientes que pueden reaccionar a la aspirina u otros AINE. Una vez que se ha establecido la intolerancia a la aspirina o al AINE, las opciones son la evitación y la desensibilización farmacológica y la continuación del tratamiento después con aspirina o AINE, si está indicado. Varios estudios indican que la mayoría de los pacientes con reacciones adversas inducidas por AINE toleran los inhibidores de la ciclooxygenasa 2.

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

Enfermedades reumáticas en la infancia (enfermedad del tejido conectivo, enfermedades collagenovasculares)

PARTE
XV

Capítulo 178

Evaluación en caso de sospecha de enfermedad reumática

C. Eglia Rabinovich

Las enfermedades reumáticas se definen por la constelación de los resultados de la exploración física, los marcadores autoinmunitarios y otras pruebas serológicas, el estudio anatopatológico del tejido y las radiografías. Se han definido criterios diagnósticos en la mayoría de las enfermedades reumáticas. El reconocimiento de los patrones clínicos sigue siendo esencial para el diagnóstico, porque no hay pruebas diagnósticas únicas y los resultados pueden ser positivos sin enfermedad. Para complicar más el diagnóstico, los niños a veces presentan criterios parciales que evolucionan a lo largo del tiempo o son característicos de más de una enfermedad reumática (**síndromes solapados**). Los principales imitadores de las enfermedades reumáticas son las **infecciones** y los **tumores malignos**, pero también las enfermedades metabólicas, traumatológicas, deficiencias inmunitarias, enfermedades autoinflamatorias y el dolor crónico. Es esencial excluir los posibles trastornos imitadores antes de iniciar el tratamiento mediante un diagnóstico de sospecha, especialmente con corticoides. Después de una evaluación cuidadosa que excluya las causas no reumáticas, debería considerarse la remisión a un reumatólogo pediátrico para confirmar el diagnóstico y el tratamiento.

SÍNTOMAS INDICATIVOS DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Las enfermedades reumáticas no tienen síntomas clásicos, pero se pueden considerar síntomas frecuentes el dolor en las articulaciones, la fiebre, la astenia y los exantemas. Los signos y síntomas expuestos facilitan la evaluación y limitan las pruebas innecesarias. Una vez que se ha elaborado un diagnóstico diferencial apoyado en la anamnesis y en los datos obtenidos en la exploración física, un estudio directo ayuda a determinar el diagnóstico.

Las **artralgias** son habituales durante la infancia y una razón frecuente de remisión a los reumatólogos pediátricos. Las artralgias sin síntomas físicos de artritis denotan infecciones, tumores malignos, enfermedades traumatológicas, síndromes benignos o síndromes dolorosos como la fibromialgia (**tabla 178.1**). Aunque las enfermedades reumáticas pueden manifestarse en forma de artralgias, la **artritis** es el factor predisponente más fuerte de enfermedad reumática y una razón para la remisión a un reumatólogo pediátrico. La coincidencia del dolor articular con síntomas asociados como la mala calidad del sueño y las interferencias con las actividades de la vida normal proporciona pistas importantes. La mala calidad del sueño, el dolor articular generalizado con debilidad que empeora con la actividad, las ausencias escolares y los datos normales obtenidos en el laboratorio y en la exploración física de un adolescente hacen pensar en un **síndrome doloroso** (p. ej., fibromialgia). Si la artralgia va acompañada por sequedad cutánea, pérdida de cabello, astenia, trastornos de crecimiento o intolerancia al frío, se justifica estudiar la **enfermedad tiroidea**. Las interrupciones del sueño durante la noche por el dolor agudo junto a la

disminución de plaquetas o de leucocitos, o, alternativamente, un recuento muy alto de leucocitos, pueden conducir a un diagnóstico de tumor maligno, especialmente en lesiones que ocupan la médula como la **leucemia linfocítica aguda** y el **neuroblastoma**. El dolor durante la actividad física indica un problema mecánico como un síndrome por uso excesivo o una enfermedad traumatológica. Una adolescente que presente dolor en la rodilla agravado al subir escaleras y distensión rotuliana probablemente tenga un **síndrome rotulofemoral**. Es probable que los niños de entre 3 y 10 años con dolor episódico durante la noche después de un aumento de la actividad física durante el día que se alivia con la fricción, pero que a la mañana siguiente no cojean ni presentan otros síntomas, tengan **dolores del crecimiento**. A menudo hay antecedentes familiares positivos de dolores del crecimiento, que pueden ayudar en el diagnóstico. El dolor intermitente en un niño, especialmente si es una niña de 3 a 10 años, que aumenta con la actividad y se acompaña de articulaciones hiperextensibles en un reconocimiento médico, probablemente sea un **síndrome benigno por hipermovilidad**. Muchas enfermedades que cursan con fiebre provocan artralgias que mejoran cuando se normaliza la temperatura, y dichas artralgias son parte de los criterios diagnósticos de la **fiebre reumática aguda** (FRA; v. cap. 210.1).

Las artralgias también pueden ser un síntoma de presentación en el **lupus eritematoso sistémico** (LES) pediátrico, y también en la artritis crónica infantil y la **artritis idiopática juvenil** (AIJ). Es interesante señalar que muchos niños con AIJ no manifiestan síntomas articulares durante la presentación. Otros síntomas más indicativos de artritis son la hipertonia matutina, la inflamación articular, la limitación de la amplitud del movimiento, el dolor con el movimiento articular, la alteración en el modo de caminar, la fiebre y la astenia o la rigidez después de la inactividad física (*fenómeno de gelificación*). No puede hacerse un diagnóstico de AIJ si no se observa artritis en la exploración física (v. caps. 180 y 181). No hay pruebas diagnósticas de laboratorio de la AIJ ni de otras artritis crónicas en la infancia.

La **astenia** no es un síntoma específico que pueda indicar la presencia de una enfermedad reumática, pero es muy común en causas no reumáticas como las infecciones víricas, los síndromes dolorosos, la depresión y los tumores malignos. La astenia, en lugar de los síntomas específicos de debilidad muscular, es un síntoma muy frecuente en la **dermatomiositis juvenil** (DMJ). También está presente con frecuencia en el LES, la vasculitis y las artritis crónicas infantiles. La astenia acentuada que incapacita la asistencia al colegio es más indicativa del síndrome de fatiga crónica, de la fibromialgia pediátrica y de otros síndromes de fibromialgia.

SÍGNOS INDICATIVOS DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Es necesario realizar una exploración física completa en cualquier niño en que se sospeche una enfermedad reumática, porque estas llevan asociados síntomas físicos sutiles que refinarán aún más el diagnóstico diferencial. Además, muchas enfermedades reumáticas tienen efectos multiorgánicos, y una evaluación escalonada debería intentar delimitar la extensión de los órganos afectados (p. ej., cutánea, articular, muscular, hepática, renal, cardiopulmonar).

La presencia de un **exantema malar fotosensible** que evite los pliegues nasolabiales es indicativo de un LES (**tabla 178.2**; v. **fig. 183.1A**), especialmente en las adolescentes. Un exantema facial difuso es más indicativo de una DMJ. Un exantema hiperqueratósico en la cara o alrededor de los pabellones auriculares de una adolescente de raza negra puede representar lupus eritematoso (v. **fig. 183.1D**). Un exantema purpúrico palpable en las superficies extensoras de las extremidades inferiores señala una **púrpura de Henoch-Schönlein** (v. **fig. 192.2A**). Los exantemas purpúricos menos localizados y las petequias

Tabla 178.1 Síntomas indicativos de enfermedades reumáticas

SÍNTOMA	ENFERMEDAD(ES) REUMÁTICA(S)	POSIBLES ENFERMEDADES NO REUMÁTICAS QUE PROVOCAN SÍNTOMAS PARECIDOS
Fiebre	AIJ diseminada, LES, vasculitis, fiebre reumática aguda, sarcoidosis, EMTC	Tumores malignos, síndromes infecciosos y postinfecciosos, enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes con fiebre periódica, enfermedad de Kawasaki, PHS
Artralgias	AIJ, LES, fiebre reumática, DMJ, esclerodermia, sarcoidosis	Hipotiroidismo, traumatismo, endocarditis, otras infecciones, síndromes dolorosos, dolor del crecimiento, neoplasias malignas, síndromes por uso excesivo
Debilidad	DMJ, miositis secundaria a LES, EMTC y esclerodermia localizada profunda	Distrofias musculares, miopatías metabólicas y de otros tipos, hipotiroidismo
Dolor torácico	Artritis idiopática juvenil, LES (con costocondritis o pericarditis asociadas)	Costocondritis (aislada), fracturas costales, pericarditis vírica, crisis de pánico, hiperventilación
Dolor de espalda	Espondiloartropatía, espondiloartritis anquilosante juvenil	Aplastamiento vertebral, discitis, tumor intrarráquideo, espondilólisis, espondilolistesis, tumor maligno localizado en la médula espinal, síndromes de dolor, osteomielitis, espasmos musculares, traumatismos
Astenia	LES, DMJ, EMTC, vasculitis, AIJ	Síndromes dolorosos, infecciones crónicas, síndrome con astenia crónica, depresión

AIJ, artritis idiopática juvenil; DMJ, dermatomiositis juvenil; EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; LES, lupus eritematoso sistémico; PHS, púrpura de Henoch-Schönlein.

Tabla 178.2 Signos indicativos de enfermedades reumáticas

SIGNOS	ENFERMEDADES REUMÁTICAS	COMENTARIOS	CAUSAS NO REUMÁTICAS
Erupción malar	LES, DMJ	El LES respeta clásicamente los pliegues nasolabiales	Quemaduras solares, parvovirus B19 (quinta enfermedad), enfermedad de Kawasaki
Úlceras orales	LES, enfermedad de Behçet	La enfermedad de Behçet también se acompaña de úlceras genitales	Infección por VHS, síndrome de PFAPA
Exantema purpúrico	Vasculitis, p. ej., vasculitis asociada a ANCA, PSH	La PSH empieza de manera característica como lesiones pequeñas en las extremidades inferiores y las nalgas que se unen	Meningococemia, trombocitopenia, trastornos en la coagulación
Pápulas de Gottron	DMJ	Buscar exantema heliotropo y telangiectasias periungueales	Psoriasis, eccema
Artritis	Artritis idiopática juvenil, LES, vasculitis, PSH, EMTC, esclerodermia, fiebre reumática aguda, artritis reactiva	Inflamación articular crónica (>6 semanas) necesaria para el diagnóstico de la artritis crónica en la infancia; EMTC asociada a un engrosamiento difuso de las manos	Artritis posvírica, artritis reactiva, traumatismo, infección, enfermedad de Lyme, enfermedad de Kawasaki, tumor maligno, síndromes por uso excesivo

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; DMJ, dermatomiositis juvenil; EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; LES, lupus eritematoso sistémico; PFAPA, fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis; PHS, púrpura de Henoch-Schönlein; VHS, virus del herpes simple.

aparecen en las vasculitis sistémicas o en las drusas sanguíneas, incluidas las coagulopatías. En las vasculitis y en el LES se observan pápulas eritematosas en las palmas que no blanquean a la presión, al igual que en la endocarditis. Las pápulas de Gottron (v. fig. 184.2) y el exantema heliotropo (v. fig. 184.1), junto a los exantemas eritematosos en los codos y las rodillas, son patognomónicos de la DMJ. La dilatación de las asas capilares del lecho ungual (telangiectasias periungueales; v. fig. 184.3) son habituales en la DMJ, la esclerodermia y el fenómeno de Raynaud secundario. Un exantema macular evanescente asociado a fiebre es parte de los criterios diagnósticos de la artritis diseminada inicial (v. fig. 180.12). La sensibilidad al sol o los exantemas fotosensibles son indicativos de LES o DMJ, pero también pueden estar provocados por antibióticos.

Las aftas bucales forman parte de los criterios diagnósticos del LES y de la enfermedad de Behçet (v. fig. 183.1C); las aftas nasales indoloras y las máculas eritematosas en la bóveda del paladar son frecuentes en el LES. La pérdida de cartílago en la nariz, que provoca una deformidad nasal en silla de montar, está presente de forma habitual en la granulomatosis con polivasculitis (llamada habitualmente granulomatosis de Wegener; v. fig. 192.8), pero también se observa en la policondritis recidivante y en la sífilis. La alopecia puede asociarse al LES, pero también se ha encontrado en la esclerodermia localizada (v. fig. 185.4) y en la DMJ. El **fenómeno de Raynaud** puede ser un trastorno idiopático benigno primario o un síntoma de los niños con esclerodermia, lupus, enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) o un síndrome solapado. La linfangiopatía generalizada está presente en muchas enfermedades reumáticas, entre ellas el LES, la AIJ poliarticular y la AIJ sistémica. Las pupilas irregulares pueden representar el comienzo temprano y desconocido de una **uveítis** asociada a una AIJ. La conjuntiva eritematosa puede ser un resultado de la uveítis o de la episcleritis asociada a la AIJ, el LES, la sarcoidosis, la espondiloartropatía o la vasculitis.

El roce pericárdico y la ortopnea hacen pensar en una **pericarditis**, que se observa a menudo en la AIJ diseminada, el LES y la sarcoidosis. La dilatación arterial coronaria es muy indicativa de la enfermedad de Kawasaki, pero también puede observarse en la artritis sistémica y en otras formas de vasculitis.

sistémica. La enfermedad pulmonar intersticial, indicada por disnea durante la actividad física o la aparición de crepitantes basílares con una disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, tiene lugar en el LES, la EMTC y la esclerodermia generalizada. Los síntomas compatibles con puntos hemorrágicos pulmonares señalan a la granulomatosis con poliangitis, la angiitis microscópica o el LES. Los aneurismas vasculares pulmonares son indicativos de una enfermedad de Behçet.

La **artritis** se define por la presencia de tumefacción intraarticular o dos o más de los síntomas siguientes observados en la exploración articular: dolor con el movimiento, pérdida de movimiento, eritema y calor. Hay artritis en todos los síndromes artíticos infantiles crónicos, junto al LES, la DMJ, la vasculitis, la enfermedad de Behçet, la sarcoidosis, la enfermedad de Kawasaki y la púrpura de Henoch-Schönlein. Las causas no reumáticas de artritis son los tumores malignos, la artritis séptica, la enfermedad de Lyme, la osteomielitis, las infecciones víricas (p. ej., la rubéola, la hepatitis B, el parvovirus B19, Chikungunya) y las causas postinfecciosas como el virus de Epstein-Barr (VEB), la FRA y la artritis reactiva. La FRA tiene de forma característica una artritis dolorosa migratoria (en las últimas horas del día). El dolor a la palpación de los huesos largos es indicativo de un tumor maligno. Deberían realizarse pruebas musculares específicas de la debilidad a cualquier niño con astenia o que presente dificultad para realizar las tareas diarias, ya que ambos síntomas pueden ser manifestaciones de una inflamación muscular.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay pruebas de cribado características para las enfermedades reumáticas. Una vez que se establezca un diagnóstico diferencial podrán realizarse las pruebas apropiadas (tablas 178.3 y 178.4). Los estudios iniciales generalmente se realizan en los laboratorios locales habituales. Las pruebas de cribado de anticuerpos específicos pueden realizarse en laboratorios comerciales, pero suele ser necesario confirmar los resultados en un laboratorio de inmunología terciario.

Tabla 178.3 Especificidad de los autoanticuerpos y enfermedades asociadas

ANTICUERPO	ENFERMEDAD	PREVALENCIA (%)	ESPECIFICIDAD
Anticuerpo antinuclear (ANA)	LES, artritis reumatoide juvenil, dermatomiositis, esclerodermia, artritis psoriásica, EMTC	—	Asociado al incremento del riesgo de uveítis en la AIJ y en la artritis psoriásica Hasta el 30% de los niños con ANA positivos carecen de enfermedades reumáticas subyacentes
ADN bicatenario (ADNbC)	LES	60-70	Muy específico del LES; asociado a lupus renal
Smith (Sm)	LES	20-30	Muy específico del LES; asociado a lupus renal
Músculo liso (Sm)	Hepatitis autoinmunitaria	—	—
Pm-Scl (polimiositis-esclerodermia)	Esclerodermatomiositis	—	—
SSA (Ro)	LES, síndrome de Sjögren	25-30	Asociado a lupus neonatal, lupus cutáneo subagudo, trombocitopenia
SSB (La)	LES, síndrome de Sjögren	25-30	Generalmente coexiste con los anticuerpos anti-SSA
Proteína ribonucleasa (PRN)	EMTC, LES	30-40	Indicativo de EMTC a menos que se encuentren criterios de LES
Histona	Lupus inducido por fármacos, LES	—	—
Centrómero	Esclerodermia cutánea limitada	70	No es específico de esclerodermia generalizada
Topoisomerasa I (Scl-70)	Esclerodermia generalizada	—	Poco frecuente en la infancia
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)	Vasculitis	—	—
Citoplasmico (cANCA)/PR3-ANCA		—	cANCA asociados a granulomatosis de Wegener, fibrosis quística
Perinuclear (pANCA)/MPO-ANCA		—	pANCA asociados a poliangeítis microscópica, poliarteritis nodosa, LES, enteropatía inflamatoria, fibrosis quística, colangitis esclerosante primaria, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Churg-Strauss
Antiproteínas citrulinadas (ACPA), también denominado antiproteínas cíclicas citrulinadas (anti-CCP)	AIJ FR positivo	50-90	Específico para AIJ (FR +), puede ser positivo antes que FR

AIJ, artritis idiopática juvenil; EMTC, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; FR, factor reumatoide; LES, lupus eritematoso sistémico; MPO-ANCA, antimieloperoxidasa; PR3-ANCA, antiproteína 3.

Adaptada de Aggerwal A: Clinical application of test used in rheumatology, *Indian J Pediatr* 69:889-892, 2002.

Tabla 178.4 Evaluación basada en un diagnóstico sospechoso de enfermedad reumática

SOSPECHA DE ENFERMEDAD(ES) REUMÁTICA(S)	EVALUACIÓN INICIAL	EVALUACIÓN POSTERIOR	EVALUACIÓN POR SUBESPECIALIDAD
Lupus eritematoso sistémico (LES), Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)	HEM, VSG, ANA, ALT, AST, CPK, creatinina, albúmina, proteínas totales, análisis de orina, PA, perfil tiroideo	Si los resultados de ANA son positivos: Ac anti-SSA (Ro), anti-SSB (La), anti-Smith y anti-RNP; Ac anti-ADNbC, C3, C4, Coombs, proteína/creatinina en orina, RxT	Ac antifosfolípidicos, anticoagulante lúpico, antiglucoproteína β_2 , ecocardiografía; considerar la biopsia renal, PFP, broncoscopia con lavado, TCAR torácica; considerar biopsia pulmonar
Dermatomiositis juvenil (DMJ)	HEM, CPK, ALT, AST, LDH, aldolasa, ANA; estudio de reflejo nauseoso	Considerar RM de músculo	Considerar electromiografía y posible biopsia muscular, PFP, estudio de deglución, neopterina sérica
Artritis idiopática juvenil (AIJ)	HEM, VSG, creatinina, ALT, AST, considerar antestreptolisina O/anti-ADNasa B en artritis inducida por estreptococo, títulos frente a virus de Epstein-Barr, títulos de Lyme, títulos de parvovirus B19, radiografía simple de articulaciones	Considerar los títulos de Ac frente a microorganismos infecciosos poco habituales, derivado proteínico purificado, FR, ANA, HLA-B27, anti-CCP	RM
Granulomatosis con poliangeítis (granulomatosis de Wegener)	HEM, ANCA, AST, ALT, albúmina, creatinina, VSG, análisis de orina, RxT, PA	Proteína/creatinina en orina, Ac antimieloperoxidasa y antiproteína 3, PFP	Broncoscopia con lavado, TCAR torácica; considerar biopsias renal y pulmonar

Tabla 178.4 Evaluación basada en un diagnóstico sospechoso de enfermedad reumática (cont.)

SOSPECHA DE ENFERMEDAD(ES) REUMÁTICA(S)	EVALUACIÓN INICIAL	EVALUACIÓN POSTERIOR	EVALUACIÓN POR SUBESPECIALIDAD
Sarcoidosis	HEM, electrólitos, AST, ALT, albúmina, creatinina, calcio, fósforo, ECA, PA	RxT, PFP	Considerar pruebas para el síndrome de Blau en lactantes (v. cap. 184); TCAR torácica; considerar biopsia renal y pulmonar
Esclerodermia localizada	Biopsia cutánea, HEM, VSG		IgG sérica, ANA, FR, Ac frente a ADNmc, Ac antihistona, CPK
Esclerodermia generalizada	ANA, HEM, VSG, PA, AST, ALT, CPK, creatinina, RxT	Anti-Scl70, PFP	TCAR torácica, ecocardiografía, series radiográficas de la parte superior GI

Ac, anticuerpo; ALT, alanina transaminasa; ANA, anticuerpos antinucleares; ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; anti-ADNbc, anticuerpos contra ADN bicatenario; AST, aspartato transaminasa; CCP, proteínas cíclicas citrulinadas; CPK, creatina fosfocinasa; ECA, enzima convertidora de angiotensina (elevada normalmente en la infancia; interpretar con precaución); FR, factor reumatoide; GI, gastrointestinal; HEM, hemograma completo con recuento diferencial; LDH, lactato deshidrogenasa; PA, presión arterial; PFP, pruebas de función pulmonar; RNP, ribonucleoproteína RxT, radiografía de tórax; TCAR, TC de alta resolución; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Tabla 178.5 Comparación de la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR		PROTEÍNA C REACTIVA
Ventajas	Hay mucha información clínica en la literatura Puede reflejar el estado general de salud	Rápida respuesta a estímulos inflamatorios Es detectable una amplia gama de valores clínicamente relevantes No se ve afectada por edad y sexo Refleja el valor de una sola proteína de fase aguda Se puede medir en sueros almacenados La cuantificación es precisa y reproducible
Desventajas	Afectada por la morfología de los glóbulos rojos Afectada por anemia y policitemia Refleja los niveles de muchas proteínas plasmáticas, de las cuales no todas son proteínas de fase aguda Responde lentamente a los estímulos inflamatorios. Requiere una muestra fresca Puede verse afectada por fármacos (IGIV)	No es sensible a los cambios en la actividad de la enfermedad de LES

IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LES, lupus eritematoso sistémico.

De Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley & Firestein's textbook of rheumatology*, ed 10, Philadelphia, 2017, Elsevier (Table 57.3, p 849).

Una prueba de laboratorio esencial para evaluar la enfermedad reumática es el *hemograma completo*, que proporcionará muchas claves diagnósticas. Una cifra elevada de leucocitos es compatible con un tumor maligno, una infección, una AIJ diseminada y una vasculitis. La leucopenia puede ser positivoficiosa, especialmente vírica, o causada por el LES o un tumor maligno. La linfopenia es más específica del LES que la leucopenia. Las plaquetas son reactantes en fase aguda y por tanto se elevan con los marcadores inflamatorios. Existen las siguientes excepciones: el tumor maligno de médula ósea, la leucemia o el neuroblastoma, el LES y la enfermedad de Kawasaki en las primeras fases. La **anemia** es inespecífica y puede estar causada por cualquier enfermedad crónica, pero la anemia hemolítica (resultados positivos en la prueba de Coombs) puede ser indicativa de LES o EMTC. El factor reumatoide (FR) está presente en el 10% de los niños con AIJ y, por tanto, tiene escasa sensibilidad como herramienta diagnóstica; el FR puede elevarse en infecciones como endocarditis, tuberculosis, sífilis, virus (parvovirus B19, hepatitis B y C, micoplasmas), así como cirrosis biliar idiopática y tumores malignos. En niños con artritis crónica, el FR sirve de indicador pronóstico.

Los marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva) no son específicos y se muestran elevados en las infecciones y en los tumores malignos, así como en las enfermedades reumáticas (tablas 178.5 y 178.6). Sus concentraciones pueden ser normales en algunas enfermedades reumáticas como la artritis, la esclerodermia y la dermatomiositis. Las medidas de los marcadores inflamatorios son más útiles en las enfermedades reumáticas para seguir la respuesta al tratamiento que como pruebas diagnósticas. Las enzimas musculares son la aspartato transaminasa (AST), la alanina transaminasa (ALT), la creatina fosfocinasa (CPK), la aldolasa y la lactato deshidrogenasa (LDH), y cualquiera de ellas puede tener valores elevados en la DMJ, así como en otras enfermedades que provocan roturas musculares. Los complementos que potencian el crecimiento muscular, los medicamentos y la actividad física extrema también pueden provocar roturas musculares y elevaciones enzimáticas. AST y ALT y la aldolasa se elevan considerablemente después de una enfermedad hepática, y la medida de la γ-glutamil transferasa (GGT) puede ayudar a diferenciar si la fuente es muscular o hepática.

Tabla 178.6 Condiciones asociadas con niveles elevados de proteína C reactiva

ELEVACIÓN NORMAL O MENOR (<1 mg/dl)

1. Ejercicio vigoroso
2. Resfriado común
3. Embarazo
4. Gingivitis
5. Convulsiones
6. Depresión
7. Resistencia a la insulina y diabetes
8. Varios polimorfismos genéticos
9. Obesidad

ELEVACIÓN MODERADA (1-10 mg/dl)

1. Infarto de miocardio
2. Malignidades
3. Pancreatitis
4. Infección de la mucosa (bronquitis, cistitis)
5. La mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas
6. Artritis reumatoide

ELEVACIÓN MARCADA (>10 mg/dl)

1. Infección bacteriana aguda (80-85%)
2. Trauma mayor, cirugía
3. Vasculitis sistémica

De Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley & Firestein's textbook of rheumatology*, ed 10, Philadelphia, 2017, Elsevier (Table 57-4, p 849).

No se recomienda medir los anticuerpos antinucleares (ANA) como prueba de cribado porque tiene una especificidad muy baja. Una prueba positiva de ANA puede deberse a una infección, especialmente una por el VEB, una endocarditis y una infección por el parvovirus B19. Los resultados

Tabla 178.7 Otras condiciones no reumáticas con respuestas de fase aguda elevadas

CAMBIOS NEUROENDOCRINOS	Osteoporosis Aumento de la lipogénesis hepática Aumento de la lipólisis en el tejido adiposo Disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa en el músculo y el tejido adiposo Caquezia
CAMBIOS HEMATOPOYÉTICOS	Aumento de metalotioneína, óxido nítrico sintetasa inducible, hemooxigenasa, superóxido dismutasa de manganeso e inhibidor tisular de metaloproteinasa 1 Disminución de la actividad de fosfoenolpiruvato carboxicinasa
CAMBIOS METABÓLICOS	Cambio en los constituyentes plasmáticos no proteicos Hipozincemia, hipoferrremia e hipercupremia Aumento de las concentraciones plasmáticas de retinol y glutatión
Pérdida muscular y balance negativo de nitrógeno Gluconeogénesis disminuida	

De Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, *N Engl J Med* 340:448-454, 1999.

de los análisis de ANA también son positivos en hasta el 30% de los niños normales, y el valor de los ANA aumenta en los que tienen parientes de primer grado con una enfermedad reumática conocida. La mayoría de niños con ANA y sin signos de enfermedad reumática en una evaluación inicial no sufre una enfermedad autoinmunitaria a lo largo del tiempo, y por tanto no es necesario referir a un reumatólogo pediátrico a un paciente con estos síntomas. En muchas enfermedades reumáticas hay un resultado positivo en las pruebas de ANA, por ejemplo, en la AIJ, que se considera un factor predictivo de riesgo de enfermedad ocular inflamatoria (**tabla 178.7**). Una vez que se descubre un resultado positivo de detección de ANA en un niño, la necesidad de solicitar más pruebas de detección de autoanticuerpos viene dada por la presencia de signos y síntomas (v. **tabla 178.3**).

ESTUDIOS DE IMAGEN

Las radiografías simples son útiles en la evaluación de las artralgias y la artritis, ya que tranquilizan en los síndromes dolorosos benignos y sus resultados podrían ser anómalos en los tumores malignos, la osteomielitis y la artritis crónica juvenil de larga duración. Las gammagrafías óseas pueden ayudar a localizar zonas de anomalías en un paciente con dolores difusos causados por osteomielitis, neuroblastoma, osteomielitis multifocal crónica y artritis diseminada. Los resultados de la RM son anómalos en la miositis inflamatoria e indican el lugar óptimo para tomar la biopsia. *La RM es más sensible que las radiografías simples en la detección de la presencia de artritis erosiva temprana y muestra el incremento del líquido sinovial, el realce sinovial y las secuelas de un traumatismo con alteraciones articulares internas.* La RM también ayuda a descartar malignidad o infecciones. La evaluación cardiopulmonar se indica en enfermedades que suelen afectar al corazón y los pulmones, como el LES, la esclerodermia diseminada, la EMTC, la DMJ y la sarcoidosis, ya que las manifestaciones clínicas pueden ser sutiles. Esta evaluación, que puede incluir pruebas de función pulmonar, ecocardiografías y TC de alta resolución de los pulmones junto a la consideración del lavado broncoalveolar, suelen realizarla los reumatólogos pediátricos a los que se remiten los pacientes (v. **tabla 178.4**).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Las enfermedades reumáticas suelen seguir una evolución caracterizada por exacerbaciones y períodos de remisión, pero en algunos niños la enfermedad no remite. Las metas del tratamiento son controlar la enfermedad, aliviar el malestar, evitar o limitar la toxicidad farmacológica, evitar o reducir el daño orgánico y potenciar la función física y la calidad de vida de los niños afectados. El tratamiento no farmacológico es un complemento importante del tratamiento médico de las enfermedades reumáticas (v. cap. 76). Un factor clave del resultado a largo plazo es su reconocimiento en las fases iniciales y la derivación a un reumatólogo con experiencia en el tratamiento de niños con enfermedades reumáticas. Se observan diferencias significativas en los resultados obtenidos 10 años después del comienzo de la enfermedad en los pacientes con **artritis idiopática juvenil (AIJ)** en función de si se les derivó a un reumatólogo pediátrico antes de que transcurrieran 6 meses desde el comienzo de la enfermedad.

EQUIPOS DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

El **equipo reumatólogico pediátrico multidisciplinar** ofrece servicios coordinados a los niños y sus familias (**tabla 179.1**). Los principios generales del tratamiento son: el reconocimiento en las fases iniciales de los síntomas de la enfermedad reumática con la derivación oportuna a reumatología para iniciar rápidamente el tratamiento; la vigilancia de las complicaciones de la enfermedad y los efectos adversos del tratamiento; la coordinación de los subspecialistas y los servicios de rehabilitación con comunicación de la información clínica y el cuidado de la enfermedad crónica centrado en los niños y la familia, que abarca el apoyo para los autocuidados, la alianza con los recursos comunitarios, la cooperación con los colegios, el empleo de recursos para abordar las cargas económicas de la enfermedad y el contacto con grupos de asesoramiento. La planificación para la transición a la atención sanitaria de los adultos debe comenzar en la adolescencia. Lo más importante de una atención eficaz es la colaboración con los profesionales sanitarios de atención primaria, que ayudan a coordinar la asistencia, vigilar el cumplimiento de los planes del tratamiento, asegurar las vacunaciones apropiadas, supervisar los efectos tóxicos de los medicamentos e identificar las exacerbaciones de la enfermedad y las infecciones concomitantes. La comunicación entre el médico de atención primaria y el equipo de subspecialistas permite la intervención oportuna cuando es necesaria.

TRATAMIENTOS

Un principio clave en el tratamiento farmacológico de las enfermedades reumáticas es el control de las mismas en las fases iniciales, que potencia la remisión, reduce el daño en el tejido y los órganos, y mejora los resultados a corto y largo plazo. Los medicamentos se eligen entre clases terapéuticas amplias en función del diagnóstico, la gravedad de la enfermedad y el perfil antropométrico y los efectos adversos. Muchos de los tratamientos farmacológicos usados no tienen la indicación de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para enfermedades reumáticas pediátricas debido a la relativa rareza de estas dolencias. Las pruebas pueden limitarse a series de casos, estudios no controlados o extrapolaciones de su uso en adultos. La excepción es la AIJ, que dispone de un conjunto creciente de datos procedentes de estudios clínicos controlados y aleatorizados, sobre todo de los tratamientos más nuevos. Las sustancias terapéuticas empleadas para el tratamiento de las enfermedades reumáticas infantiles tienen varios mecanismos de acción, pero todas suprimen la inflamación (**tabla 179.2**).

Capítulo 179

Tratamiento de las enfermedades reumáticas

Jeffrey A. Dvergsten, Esi Morgan y C. Eglal Rabinovich

A menudo son necesarios tanto tratamientos farmacológicos como no farmacológicos para cumplir los objetivos deseados del tratamiento de la enfermedad. El tratamiento óptimo de la enfermedad requiere una atención centrada en la familia proporcionada por un equipo multidisciplinario de profesionales sanitarios que aporten apoyo médico, psicológico, social y escolar.

Tabla 179.1

Tratamiento multidisciplinario de las enfermedades reumáticas en la infancia

Diagnóstico preciso y educación de la familia	<p>Reumatólogo pediatra Pediatra Personal de enfermería:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Educación sobre la enfermedad • Administración de medicamentos (enseñar a poner inyecciones) • Vigilancia de la seguridad <p>Asistente social:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Facilitación de los servicios escolares • Identificación de los recursos (comunitarios, gubernamentales, económicos, grupos de asesoramiento)
Fisioterapia y rehabilitación	<p>Fisioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se ocupa de deficiencias en las articulaciones o la movilidad muscular, discrepancias en la longitud de las extremidades, anomalías de la marcha y debilidad <p>Tratamiento ocupacional:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Férulas para reducir las contracturas/deformidades, disminuir la presión en las articulaciones, dispositivos de adaptación para las actividades de la vida diaria
Equipo de médicos especialistas	<p>Oftalmología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudio de cribado ocular de la uveítis (v. tabla 180.4) • Cribado de toxicidad ocular por medicamentos (hidroxicloroquina, glucocorticoides) <p>Nefrología Ortopedia Dermatología Gastrointestinal</p>
Crecimiento físico y psicosocial y desarrollo	<p>Nutrición:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratar la desnutrición provocada por las enfermedades sistémicas y la obesidad/desnutrición por los glucocorticoides <p>Integración escolar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plan educativo individualizado (PEI) o plan 504 • Relacionarse con grupos con el mismo problema • Ayuda psicológica individual o familiar
Coordinación de la asistencia	<p>Implicación de paciente y familia como miembros activos del equipo Comunicación entre el personal sanitario Implicación de recursos escolares (enfermera del colegio) y comunitarios (asistente social)</p>

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), ya sean biológicos o no, influyen directamente en el sistema inmunitario. Los FARME tienen que recetarlos especialistas. Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas en los pacientes que toman glucocorticoides o FARME inmunosupresores. Hay que verificar un resultado negativo en la prueba de la tuberculosis —TB— (derivado proteínico purificado o Quantiferon-TB Gold) y hay que actualizar las vacunas del paciente, si es posible, antes de iniciar este tipo de tratamiento. Las vacunas de microorganismos inactivados no están contraindicadas y se recomienda la vacuna anual inyectable contra la gripe.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE se prescriben para disminuir el dolor y la inflamación aguda y crónica asociados a la artritis, pleuritis, pericarditis, uveítis y vasculitis cutánea, pero no modifican la enfermedad. Para obtener los efectos antiinflamatorios de los AINE es necesaria la administración regular y en dosis adecuadas en función del peso (mg/kg) o del área de la superficie corporal —ASC— (mg/m^2); en períodos más largos son necesarios solo como analgésicos. El tiempo medio para conseguir los efectos antiinflamatorios en la AIJ es 4-6 semanas de administración constante. Los AINE trabajan sobre todo inhabilitando la enzima ciclooxygenasa (COX), que es crucial en la producción de **prostaglandinas**, una familia de sustancias que promueve la inflamación. Se han hallado dos tipos de receptores COX; los **inhibidores selectivos de la COX-2 celecoxib y meloxicam** inhiben los receptores responsables de la promoción

de la inflamación y producen menos efectos adversos digestivos. Los ensayos clínicos en niños con AIJ demostraron que el celecoxib y el meloxicam son similares, en efectividad y tolerabilidad, al AINE no selectivo naproxeno.

Los efectos adversos más frecuentes de los AINE en los niños son náuseas, disminución del apetito y dolor abdominal. La gastritis o la úlcera se dan con menos frecuencia en los niños. Los efectos adversos menos comunes ($\leq 5\%$ de los niños que reciben un tratamiento largo con AINE) son cambios de humor, dificultad para concentrarse, que puede simular un déficit de atención, falta de sueño, irritabilidad, cefalea, cefálofagos, alopecia, anemia, elevación de los valores de las enzimas hepáticas, proteinuria y hematuria. Ciertas sustancias (indometacina) tienen un riesgo más alto de toxicidad que otras (ibuprofeno); el naproxeno tiene un riesgo intermedio. Estos efectos adversos asociados a los AINE remiten rápidamente una vez que se suspende el medicamento. Los AINE pueden producir otras reacciones adversas específicas e infrecuentes. La meningitis aséptica se ha asociado al ibuprofeno, principalmente en los pacientes con lupus. El naproxeno tiende más que otros AINE a provocar una reacción cutánea única llamada **seudoporfiria**, caracterizada por pequeñas cicatrices hipopigmentadas deprimidas que aparecen en zonas de traumatismos cutáneos leves, como los arañazos. Es más probable que la pseudoporfiria se presente en sujetos de piel clara y en las zonas expuestas al sol. Si esta aparece, debería interrumpirse la administración de los AINE provocadores, porque las cicatrices pueden persistir durante años o ser permanentes. Los AINE deberían usarse con precaución en pacientes con dermatomiositis o vasculitis sistémica debido al incremento de la frecuencia de úlceras digestivas en estos trastornos. *Los salicilatos han sido sustituidos por otros AINE debido a la frecuencia relativa de hepatotoxicidad por ellos y a la asociación al síndrome de Reye.*

La respuesta a los AINE varía ampliamente en cada paciente, pero en conjunto, el 40-60% de los niños con AIJ experimenta una mejoría de su artritis con el tratamiento con AINE. Los pacientes pueden probar AINE diferentes durante 6 semanas antes de encontrar uno que muestre beneficios clínicos. Los preparados de AINE de semivida más larga o de liberación sostenida permiten una dosificación de una o dos veces al día y mejoran el cumplimiento terapéutico. La vigilancia en el laboratorio de la toxicidad consiste en un hemograma completo, creatinina sérica, pruebas de la función hepática (PFH) y análisis de orina, cada 6-12 meses, aunque no hay directrices que indiquen la frecuencia de realización de las pruebas.

Fármacos antirreumáticos no biológicos que modifican la enfermedad

Metotrexato

El metotrexato (MTX), un antimetabolito, es la piedra angular en el tratamiento de la reumatología pediátrica debido a su eficacia continua y a su toxicidad relativamente baja en períodos prolongados de tratamiento. El mecanismo de acción del MTX en dosis bajas para la artritis es complejo, pero creemos que es el resultado de la inhibición de los procesos dependientes del folato mediante los poliglutamatos del MTX, principalmente su efecto sobre la enzima ribonucleoproteína 5-aminomidazol-4-carboxamida (AICAR) transformilasa, que da lugar a un incremento de la adenosina extracelular y, en consecuencia, del adenosín monofosfato cíclico (AMPc), que inhibe la producción de citocinas proinflamatorias, entre ellas el factor de necrosis tumoral (TNF) α y la interleucina (IL) 1β y sus efectos posteriores en la activación y la proliferación de los linfocitos.

El MTX tiene una función central en el tratamiento de la artritis, especialmente en los niños con AIJ poliarticular. La respuesta al MTX oral ($10 \text{ mg}/\text{m}^2$ una vez a la semana) es mejor que la respuesta al placebo (el 63 frente al 36%). Los niños que no responden a las dosis estándar de MTX suelen responder a dosis más elevadas (15 o 30 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$). La administración subcutánea (s.c.) de MTX tiene unas propiedades farmacocinéticas y de absorción similares a la inyección intramuscular (i.m.), con menos dolor. El MTX suele utilizarse en el tratamiento de la dermatomiositis juvenil como fármaco ahorrador de corticoides y es eficaz en el 70% de los pacientes. También se ha usado con éxito en dosis de $10-20 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{semana}$ en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) para tratar la artritis, la serositis y los exantemas.

Debido al uso de dosis menores en el tratamiento de las enfermedades reumáticas, los niños toleran bien el MTX con una toxicidad que es menor y cualitativamente distinta de la observada en el tratamiento de las neoplasias. Los efectos adversos son: valores elevados de las enzimas hepáticas (15%), toxicidad digestiva (13%), estomatitis (3%), cefalea (1-2%) y leucopenia, neumonitis intersticial, exantemas y alopecia (<1%). La hepatotoxicidad observada en los adultos con artritis reumatoide (AR) que siguen tratamiento con MTX ha aumentado la preocupación sobre problemas similares en los niños. El análisis de las muestras de biopsia hepática en niños con AIJ con un tratamiento con MTX prolongado ha revelado una fibrosis benigna ocasional pero ningún daño hepático moderado. Hay que aconsejar a los jóvenes que están tomando MTX que eviten el alcohol, el tabaco y el posible embarazo.

Tabla 179.2 Tratamientos para los niños con enfermedades reumáticas*

CLASIFICACIÓN	TRATAMIENTO [†]	DOSIS	INDICACIÓN [†]	REACCIONES ADVERSAS	SEGUIMIENTO
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) [‡]	Etodolaco ^a	v.o. una vez al día dosis: 20-30 kg: 400 mg 31-45 kg: 600 mg 46-60 kg: 800 mg > 60 kg: 1.000 mg	AIJ Espondiloartropatía Dolor Serositis Vasculitis cutánea Uveítis	Intolerancia digestiva (dolor abdominal, náuseas), gastritis, hepatitis, acúfenos, anemia, seudoporfiria, meningitis aséptica, cefalea, enfermedad renal	HEM, PFH, BUN/creatinina, análisis de orina antes y cada 6-12 meses después del tratamiento
	Ibuprofeno ^a	40 mg/kg/día v.o. divididos en 3 tomas al día Máximo 2.400 mg al día			
	Naproxeno ^a	15 mg/kg/día v.o. divididos en 2 dosis Máximo 1.000 mg al día			
	Celecoxib ^a	10-25 kg: 50 mg v.o. dos veces al día >25 kg: 100 mg v.o. dos veces al día			
	Meloxicam ^a	Máximo 0,125 mg/kg, 7,5 mg, v.o. una vez al día			
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)	Metotrexato ^a	10-20 mg/m ² /semana (0,35-0,65 mg/kg/sem) v.o. 20-30 mg/m ² /semana (0,65-1 mg/kg/sem) s.c.; las dosis más altas se absorben mejor con inyección s.c.	AIJ Uveítis	Intolerancia digestiva (náuseas, vómitos), hepatitis, mielosupresión, mucositis, teratogenia, linfoma, neumonitis intersticial	HEM, PFH al comienzo del tratamiento, mensualmente × 3, después cada 8-12 semanas
	Leflunomida	v.o. una vez al día: 10- < 20 kg: 10 mg 20-40 kg: 15 mg > 40 kg: 20 mg	AIJ	Hepatitis, necrosis hepática, citopenias, mucositis, teratogenia, neuropatía periférica	HEM, PFH al principio del tratamiento, mensualmente × 6, después cada 8-12 semanas
	Hidroxicloroquina	5 mg/kg v.o. una vez al día; no superar dosis de 6,5 mg/kg/día Dosis máxima: 400 mg al día	LES DMJ Síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos	Toxicidad retiniana, intolerancia digestiva, exantema, cambio de color de la piel, anemia, citopenias, miopatía, estímulo del SNC, muerte (sobredosis)	Pruebas de cribado oftalmológicas cada 6-12 meses
Antagonista del factor de necrosis tumoral α (TNF α)	Sulfasalazina ^a	30-50 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias Adultos máximo 3 g/día	Espondiloartropatía, AIJ	Intolerancia digestiva, exantema, reacciones de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, citopenias, hepatitis, dolor de cabeza	HEM, PFH, BUN/creatinina, análisis de orina al principio, todas las semanas × 3, mensualmente × 3, después cada 3 meses
	Adalimumab ^a	s.c. una vez a la semana: 10- < 15 kg: 10 mg 15- < 30 kg: 20 mg \geq 30 kg: 40 mg	AIJ, espondiloartropatía, artritis psoriásica, uveítis	Reacción en el lugar de la inyección, infección, exantema, citopenias, síndrome lúpico, posible aumento del riesgo de tumor maligno	Prueba TB; anti-ADNbc, HEM
	Etanercept ^a	0,8 mg/kg s.c. una vez a la semana (máximo 50 mg/dosis) o 0,4 mg/kg s.c. dos veces a la semana (máximo 25 mg/dosis)	AIJ	Reacciones en el lugar de la inyección, infecciones, exantema, trastornos desmielinizantes, citopenias, posible aumento del riesgo de tumor maligno	Prueba de TB; HEM
Modulación de la activación de los linfocitos T	Infliximab	5-10 mg/kg i.v. cada 4-8 semanas	AIJ Espondiloartropatía Uveítis Sarcoidosis	Reacciones a la infusión, hepatitis, posible aumento del riesgo de tumor maligno	Prueba de TB; anti-ADNbc, PFH
	Abatacept ^a	i.v. cada 2 semanas × 3 dosis, luego mensualmente para \geq 6 años de edad: < 75 kg: 10 mg/kg 75-100 kg: 750 mg \geq 100 kg: 1.000 mg s.c. una vez a la semana: 10 a <25 kg: 50 mg \geq 25 a <50 kg: 87,5 mg \geq 50 kg: 125 mg	AIJ	Infección, cefalea, posible aumento del riesgo de tumor maligno	

Tabla 179.2 Tratamientos para los niños con enfermedades reumáticas* (cont.)

CLASIFICACIÓN	TRATAMIENTO [†]	DOSIS	INDICACIÓN [†]	REACCIONES ADVERSAS	SEGUIMIENTO
Anticuerpos anti-CD20 (linfocito B)	Rituximab	575 mg/m ² , máximo 1.000 mg, i.v. los días 1 y 15	LES	Reacciones a la infusión, linfopenia, reactivación de la hepatitis B, exanema, enfermedad del suero, artritis, LMP	HEM, GMB; considerar seguimiento cuantitativo de IgG
Anticuerpos anti-ELB	Belimumab ^e	10 mg/kg i.v. cada 2 semanas × 3 dosis, después cada 4 semanas	LES	Reacciones a la infusión, infección, depresión	
Antagonista de la interleucina (IL)-1	Anakinra	1-2 mg/kg/día Adultos máximo 100 mg	AIJ sistémica CAPS	Reacciones en el lugar de la inyección, infección	HEM
	Canakinumab ^b	Administrar s.c. cada 8 semanas (CAPS), cada 4 semanas (AIJ sistémica): 15-40 kg: 2 mg/kg (hasta 3 mg/kg si es necesario) > 40 kg: 150 mg	CAPS AIJ sistémica	Reacción en el lugar de inyección, infección, diarrea, náuseas, vértigo, dolor de cabeza	
		i.v.: <30 kg: 10 mg/kg/dosis cada 4 semanas ≥30 kg: 8 mg/kg/dosis cada 4 semanas; máxima dosis: 800 mg/dosis	AIJ poliarticular		
		s.c.: <30 kg: 162 mg/dosis una vez cada 3 semanas ≥30 kg: 162 mg/dosis una vez cada 2 semanas			
Antagonista de la IL-6	Tocilizumab ^a	≥2 años y ≥30 kg, 8 mg/kg/dosis cada 2 semanas; ≥2 años y ≤30 kg, 12 mg/kg/dosis cada 2 semanas	AIJ sistémica	Reacciones a la infusión, PFH elevadas, lípidos elevados, trombocitopenia, infecciones	HEM, PFH, recuento de plaquetas, perfil lipídico
Inmuno-globulinas intravenosas	IGIV ^c	1.000-2.000 mg/kg i.v. en infusión Para DMJ, administrarlo mensualmente	Enfermedad de Kawasaki DMJ LES	Reacción a la infusión, meningitis aséptica, fracaso renal	Creatinina sérica, BUN, concentración de IgG
Citotóxicos	Ciclofosfamida	0,5-1 g/m ² i.v. (máximo 1,5 g) mensualmente durante los 6 meses de inducción, después cada 2-3 meses Régimen oral: 1-2 mg/kg/día; máximo 150 mg/día	LES Vasculitis DMJ Hemorragia pulmonar	Náuseas, vómitos, mielosupresión, mucositis, hiponatremia, alopecia, cistitis hemorrágica, insuficiencia gonadal, teratogénesis, tumores malignos secundarios	HEM
Inmuno-supresores	Micofenolato mofetilo	Suspensión oral: máximo 1.200 mg/m ² /día v.o. (hasta 2 g/día) divididos en dos veces al día Cápsulas: máximo 1.500 mg/día v.o. para ASC 1,25-1,5 m ² , 2 g/día v.o. para ASC >1,5 m ² dividida en dos veces al día	LES Uveítis	Intolerancia digestiva (diarrea, náuseas, vómitos), insuficiencia renal, neutropenia, teratogenia, tumores malignos secundarios, LMP	HEM, GMB
Glucocorticoides	Prednisona ^{a,d-f}	0,05-2 mg/kg/día v.o. administrados en 1-4 dosis divididas; el máximo depende del sujeto (80 mg/día) Los efectos adversos dependen de la dosis; debería usarse la dosis eficaz menor	LES DMJ Vasculitis AIJ Uveítis Sarcoidosis	Síndrome de Cushing, osteoporosis, aumento del apetito, aumento de peso, estrías, hipertensión, supresión suprarrenal, hiperglucemia, infección, necrosis avascular	Glucosa sanguínea, potasio Presión arterial
	Metylprednisolona ^{a,d,g}	0,5-1,7 mg/kg/día o 5-25 mg/m ² /día i.m./i.v. en dosis divididas cada 6-12 h Para manifestaciones graves: dosis de 30 mg/kg (máximo 1 g) al día durante 1-5 días	LES DMJ Vasculitis Sarcoidosis Esclerodermia localizada		
	Intraarticular	La dosis varía dependiendo de la articulación y la función	AIJ	Atrofia subcutánea, hipopigmentación cutánea, calcificación, infección	
	Suspensión oftálmica de prednisolona	1-2 gotas con el ojo hacia arriba cada hora mientras está despierto Es necesaria la supervisión de un oftalmólogo	Uveítis	Hipertensión ocular, glaucoma, lesión neural, cataratas, infección	Exploración oftalmológica

ADNb, ADN bicitenario; AIJ, artritis idiopática juvenil; ASC, área de la superficie corporal; BUN, nitrógeno ureico en sangre; CAPS, síndrome periódico asociado a la criopirina; DMJ, dermatomiositis juvenil; ELB, estimulador de linfocitos B; GMB, grupo metabólico básico; HEM, hemograma completo; Ig, inmunoglobulina; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; LES, lupus eritematoso sistémico; LMP, leucoencefalopatía multifocal progresiva; PFH, pruebas de función hepática; s.c., subcutánea; SNC, sistema nervioso central; TB, tuberculosis; v.o., vía oral.

*Consultar en un texto de farmacología clínica la dosificación actual y las directrices de seguimiento y una lista completa de los efectos adversos conocidos.

[†]Los tratamientos que se usan en la práctica pueden no haber sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense. Tratamientos anotados con la aprobación de la FDA: a, AIJ; b, CAPS; c, enfermedad de Kawasaki; d, sarcoidosis; e, LES; f, uveítis; g, dermatomiositis.

^aDisponemos de más productos de esta clase.

Se puede administrar 1 mg al día de **ácido fólico** como adyuvante para minimizar los efectos adversos. Se han descrito alteraciones linfoproliferativas en adultos tratados con MTX, principalmente asociadas a una infección por el virus de Epstein-Barr (VEB). El linfoma puede remitir después de retirar el MTX.

Las pruebas de vigilancia de laboratorio de la toxicidad del MTX son el hemograma y las PFH a intervalos regulares, inicialmente cada 4 semanas durante los 3 primeros meses del tratamiento y después cada 8-12 semanas, con intervalos más frecuentes después de ajustar las dosis o en respuesta a valores anómalos.

Hidroxicloroquina

El sulfato de hidroxicloroquina es un importante fármaco antipaludíco para el tratamiento del LES y la dermatomiositis, particularmente de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad y para reducir las reacciones eritematosas del lupus. No está indicado para tratar la AIJ debido a su falta de eficacia. Los posibles efectos adversos más significativos son la toxicidad retiniana, que raramente ocurre pero da como resultado un daltonismo irreversible o una pérdida de la visión central. Al principio del tratamiento y cada 6-12 meses se realizan exploraciones oftalmológicas completas, es decir, se evalúan la visión periférica y los campos de color, con el fin de detectar la toxicidad retiniana. La toxicidad retiniana es infrecuente (1/5.000 pacientes) y se asocia a una dosis basada en el peso que supere 6,5 mg/kg/día; por tanto, la dosis recomendada es <6,5 mg/kg/día sin superar los 400 mg/día. Otros posibles efectos adversos son los exantemas, el cambio de color de la piel, la irritación gástrica, la supresión de la médula ósea, la estimulación del sistema nervioso central (SNC) y la miosis.

Leflunomida

La leflunomida es un AINE aprobado para el tratamiento de la AR que es una alternativa al MTX para el tratamiento de la AIJ. El MTX ha superado a la leflunomida en el tratamiento de la AIJ en un ensayo aleatorizado (durante 16 semanas, el 89% de los pacientes que recibieron MTX alcanzó una frecuencia de respuesta del 30 frente al 68% en los que recibieron leflunomida), aunque los dos fármacos fueron eficaces. La dosificación es oral, una vez al día, y se basa en el peso: 10 mg por niño <20 kg, 15 mg por niño de 20-40 kg y 20 mg por niño >40 kg. Las reacciones adversas son parestesias y neuropatía periférica, intolerancia digestiva, elevación de las transaminasas hepáticas e insuficiencia hepática, citopenias, alopecia y teratogenia. La leflunomida tiene una semivida media larga, y en los casos en los que es necesario suspender la administración del medicamento está indicado un protocolo de eliminación del fármaco con colestiramina. Es esencial evitar los embarazos. Las pruebas de laboratorio (p. ej., el hemograma y las PFH) se realizan cada 4 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, después cada 8-12 semanas.

Sulfasalazina

La sulfasalazina se emplea en el tratamiento de niños con AIJ poliarticular, AIJ oligoarticular y las entesitis y artritis periféricas asociadas a la **espondilitis anquilosante juvenil**. En la AIJ, 50 mg/kg/día (adultos máximo 3.000 mg/día) de sulfasalazina consiguen una mejora superior de la inflamación articular, los parámetros de evaluación global y los parámetros de laboratorio a la del placebo. A más del 30% de los pacientes tratados con sulfasalazina se les retiró el tratamiento por los efectos adversos, principalmente irritación digestiva y exantemas cutáneos. La sulfasalazina se asocia a reacciones de hipersensibilidad sistémica grave, como el síndrome de Stevens-Johnson. Generalmente está contraindicada en niños con AIJ sistémica (AIJs) activa por el incremento de las reacciones de hipersensibilidad. Además, no debería usarse en pacientes con hipersensibilidad a las sulfamidas o los salicilatos, o con porfiria.

Las pruebas de laboratorio de vigilancia de la toxicidad de la sulfasalazina son el hemograma, las PFH, la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre (BUN), y el análisis de orina todas las semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento, mensualmente durante 3 meses, cada 3 meses durante 1 año y después cada 6 meses.

Micofenolato mofetilo

El micofenolato mofetilo (MMF) es un fármaco inmunodepresor aprobado por la FDA para el rechazo del trasplante de órganos. En reumatología, el MMF se usa principalmente para el tratamiento del lupus, la uveítis y las manifestaciones cutáneas autoinmunitarias. En ensayos clínicos con adultos, el MMF no fue inferior a la ciclofosfamida como tratamiento de inducción en la nefritis lúpica, con menos efectos adversos (infecciones, toxicidad gonadal). La administración se basa en el ASC: 600 mg/m² por vía oral dos veces al día, con límites en la dosis máxima en función del preparado y del ASC. La reacción adversa más frecuente es la intolerancia digestiva. Otras reacciones adversas descriptas son las infecciones, las citopenias y los tumores malignos secundarios.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides se administran por vía oral, intravenosa (i.v.), ocular, tópica e intraarticular como parte del tratamiento de la enfermedad reumática. Los corticoides **orales** son el tratamiento fundamental para el lupus de moderado a grave, la dermatomiositis y la mayoría de las formas de vasculitis; su uso prolongado se asocia a una larga lista de complicaciones bien descritas que dependen de la dosis, como la supresión del crecimiento lineal, los rasgos cushingoides, la osteoporosis, la necrosis avascular, la hipertensión, la menor tolerancia a la glucosa, las alteraciones del estado de ánimo y el aumento del riesgo de infección. Los glucocorticoides deberían reducirse poco a poco a lo largo del tiempo hasta llegar a la menor dosis eficaz e introducir los AINE como fármacos ahorreadores de corticoides.

Los corticoides **i.v.** se han empleado para tratar manifestaciones agudas graves de enfermedades reumáticas sistémicas como el LES, la dermatomiositis y la vasculitis. La vía i.v. permite alcanzar dosis más altas y así obtener un efecto antiinflamatorio profundo e inmediato. La *metilprednisolona*, en dosis de 10-30 mg/kg hasta un máximo de 1 g, administrada durante 1 hora al día durante 1-5 días, es el preparado i.v. de elección. Aunque generalmente se asocia a menos efectos adversos que los corticoides orales, los administrados por vía i.v. se asocian a efectos tóxicos significativos que ocasionalmente amenazan la vida, como arritmias cardíacas, hipertensión aguda, hipotensión, hiperglucemia, shock, pancreatitis y necrosis avascular.

Los oftalmólogos prescriben corticoides **oculares** en forma de colirios o de inyecciones de las partes blandas que rodean el globo ocular (inyecciones por debajo de la cápsula de Tenon) para la uveítis activa. Los corticoides oculares usados durante mucho tiempo provocan la formación de cataratas y glaucoma. El tratamiento oftalmológico actual ha disminuido significativamente la frecuencia de la ceguera como complicación de la AIJ asociada a la uveítis.

Los corticoides **intraarticulares** se están usando cada vez con mayor frecuencia como tratamiento inicial en los niños con AIJ oligoarticular o como tratamiento puente mientras se espera que hagan efecto los AINE en la enfermedad poliarticular. La mayoría de los pacientes experimenta una mejora clínica significativa en menos de 3 días. La duración de la respuesta depende del preparado de corticoides empleado, las articulaciones afectadas y el subtipo de artritis, la previsión de la respuesta a la infiltración de la rodilla que es del 60-80% a los 6 meses. La administración intraarticular puede provocar atrofia subcutánea e hipopigmentación de la piel en la zona de la inyección, así como calcificaciones subcutáneas a lo largo del trayecto de la aguja.

Fármacos biológicos

Los fármacos biológicos son proteínas fabricadas para dirigirse contra componentes específicos del sistema inmunitario y modularlos con el objetivo de disminuir la respuesta inflamatoria. Se han elaborado anticuerpos contra citocinas específicas como la IL-1 y la IL-6 o que interfieren con la función de células inmunitarias específicas por una eliminación de linfocitos B o la supresión de la activación de los linfocitos T (tabla 179.3). La disponibilidad de los fármacos biológicos ha aumentado de forma espectacular las opciones terapéuticas de las enfermedades reumáticas resistentes a los tratamientos no biológicos y en algunos casos se ha convertido en el tratamiento de elección. Una preocupación fundamental es el aumento del riesgo de neoplasia cuando los fármacos biológicos se combinan con otros inmunosupresores.

Antagonistas del factor de necrosis tumoral α

La FDA ha aprobado dos antagonistas del TNF para el tratamiento de la AR en los adultos, los cuales también tienen la indicación de la FDA para el tratamiento de los niños con AIJ poliarticular de moderada a grave (etanercept y adalimumab). El *etanercept* es una proteína de fusión construida con técnicas genéticas formada por 2 cadenas idénticas de monómeros recombinantes de los receptores para el TNF extracelulares combinadas con el dominio Fc de la inmunoglobulina humana G₁. El etanercept se une al TNF α y a la linfoxina α (llamada formalmente TNF- β) e inhibe su actividad. Tres cuartas partes de los niños con AIJ poliarticular activa que no responden al MTX lo hacen al etanercept después de 3 meses de tratamiento. La administración es de 0,8 mg/kg s.c. semanales (máximo de 50 mg/dosis) o de 0,4 mg/kg s.c. dos veces por semana (máximo de 25 mg/dosis). El *adalimumab* es un anticuerpo monoclonal (mAb) anti-TNF totalmente humano que se usa solo o combinado con el MTX. En un estudio controlado con placebo y con fase de retirada, los niños que continuaron recibiendo adalimumab fueron menos proclives a experimentar un empeoramiento de su enfermedad (el 43 frente al 71%) aunque también recibieron MTX (el 37 frente al 65%). El adalimumab se administra por vía s.c. todas las semanas en dosis de 10 mg en los niños que pesan 10 a <15 kg, 20 mg en los niños que pesan 15 a <30 kg y 40 mg en los que pesan \geq 30 kg.

El *infliximab*, un mAb químérico murino-humano, se probó en un ensayo clínico controlado aleatorizado para su uso en la AIJ, pero el estudio no se finalizó. Sin embargo, la FDA ha aprobado su uso para la enfermedad

Tabla 179.3

Mecanismo de acción de los tratamientos biológicos estudiados en la artritis idiopática juvenil

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
Etanercept	Proteína de fusión con el receptor p75 para el TNF soluble que se une al TNF α y lo inactiva
Infliximab	Anticuerpo monoclonal químérico humano/murino que se une al TNF α soluble y a su precursor unido a la membrana y neutraliza su acción
Adalimumab	Un anticuerpo monoclonal IgG ₁ humanizado que se une al TNF α
Abatacept	Proteína de fusión totalmente humana y soluble del dominio extracelular de CTLA-4 unida a la porción Fc modificada de la IgG ₁ humana. Actúa como un inhibidor de la señal coestimuladora al unirse de forma competitiva al CD80 o al CD86, donde inhibe de forma selectiva la activación de los linfocitos T
Tocilizumab	Un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor para la IL-6
Anakinra	Un antagonista del receptor para la IL-1 (IL-1Ra)

CTLA, antígeno asociado al linfocito T citotóxico; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

De Beresford MW, Baldam EM: New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis—2: the era of biologicals, *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 94:151-156, 2009.

inflamatoria intestinal pediátrica y se ha usado «extraoficialmente» para el tratamiento de la AIJ poliarticular, la uveítis, la enfermedad de Behcet y la sarcoidosis. Dos fármacos anti-TNF adicionales (el *golimumab*, un mAb humano contra el TNF, y el *certolizumab pegol*, un anticuerpo humanizado pegilado contra el TNF) han sido aprobados por la FDA para la AR en adultos y actualmente se están realizando ensayos pediátricos.

Los efectos adversos más frecuentes son los que se producen en el lugar de inyección, que disminuyen con el tiempo. El bloqueo del TNF se asocia a un incremento de la frecuencia de infecciones sistémicas importantes, como la septicemia, la diseminación de una TB latente y las infecciones micóticas invasoras en las zonas endémicas. No debería iniciarse el bloqueo del TNF en los pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes crónicas o frecuentes. Hay que realizar las pruebas de la TB antes de iniciar el tratamiento con los antagonistas del TNF. Si los resultados son positivos, hay que administrar un tratamiento antituberculoso antes de empezar el tratamiento anti-TNF. En teoría, existe un aumento del riesgo de tumor maligno con los antagonistas del TNF α , y se ha descrito el desarrollo de síndromes de tipo lupus, vasculitis leucocitoclástica, enfermedad intersticial pulmonar, síndromes de desmielinización, formación de anticuerpos frente a los fármacos, exantemas, citopenias, anafilaxia, enfermedad del suero y otras reacciones. El perfil beneficio:riesgo parece favorable después de una década de experiencia con esta clase terapéutica; se desconoce la seguridad a largo plazo de la supresión de la función del TNF.

Modulador de la activación de los linfocitos T

El *abatacept* es un inhibidor selectivo de coestimulación de los linfocitos T que da lugar a la anergia de los linfocitos T. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la AIJ poliarticular de moderada a grave. En un ensayo clínico controlado aleatorizado, a doble ciego, con fase de retirada en niños cuya enfermedad no había respondido a los AINE, el 53% de los pacientes tratados con placebo frente al 20% de los tratados con abatacept, experimentó un empeoramiento de la enfermedad durante el periodo de retirada. La frecuencia de las reacciones adversas no difirió entre los dos grupos. El abatacept se administra por vía i.v. todas las semanas en 3 dosis (<75 kg: 10 mg/kg/dosis; 75-100 kg: 750 mg/dosis; >100 kg: 1.000 mg/dosis; máximo 1.000 mg/dosis repartidas en 0, 2 y 4 semanas) y después una vez al mes. El abatacept administrado por vía s.c. recibió la aprobación de la FDA en marzo de 2017 para niños de 4 años o más para el tratamiento de la AIJ poliarticular, con dosis semanales de: 50 mg para 10-25 kg, 87,5 para ≥25 a <50 kg y 125 mg para ≥50 kg.

Eliminación de linfocitos B

El *rituximab* es un mAb químérico contra el antígeno CD20, una proteína transmembrana de la superficie de los precursores de los linfocitos B y de los

linfocitos B maduros. Este anticuerpo induce la apoptosis de los linfocitos B y provoca una reducción del número de linfocitos B tisulares y circulantes. La producción de anticuerpos no se anula completamente porque no se eliminan las células plasmáticas. El rituximab está aprobado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de linfocitos B y tiene la aprobación de la FDA para su uso en la AR del adulto y la púrpura trombocitopénica idiopática, pero no tiene indicaciones pediátricas. El rituximab también podría intervenir en el tratamiento del LES, particularmente en sus manifestaciones hematológicas. Los efectos adversos son reacciones graves a la infusión, citopenias, reactivación del virus de la hepatitis B, hipogammaglobulinemia, infecciones, enfermedad del suero, vasculitis y un efecto adverso raro pero mortal, la **leucoencefalopatía multifocal progresiva**. Con el tiempo puede desarrollarse resistencia al rituximab en los pacientes tratados por un linfoma.

El *belimumab* es un mAb humano contra el estimulador del linfocito B que afecta negativamente a la supervivencia a largo plazo, la diferenciación y la proliferación de los linfocitos B. Está aprobado para el tratamiento del LES en adultos y se están llevando a cabo estudios sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo. La FDA no ha aprobado el uso de belimumab en el LES pediátrico.

Antagonistas de la interleucina 1

La *anakinra*, una forma genotecnológica del antagonista del receptor para la IL-1 humana, inhibe de forma competitiva la unión de la IL-1 α y de la IL-1 β a su receptor natural, y de este modo interrumpe la cascada proinflamatoria citocínica. La anakinra se ha aprobado para la AR en los adultos. En un metaanálisis de tratamientos para la AR, los antagonistas del TNF α superaron a la anakinra, pero esta tiene un hueco especial en la reumatología pediátrica para el tratamiento de la AIJs y de otros síndromes autoinflamatorios, como los **síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC)**. El medicamento se administra por vía s.c., 1-2 mg/kg, una vez al día. La FDA ha aprobado un mAb contra la IL-1 β , el *canakinumab*, para su uso en los SPAC administrado por vía s.c. cada 8 semanas y en la AIJs administrado por vía s.c. cada 4 semanas. Las reacciones adversas son las registradas en el sitio de la inyección y un incremento de las infecciones bacterianas.

Antagonistas del receptor para la interleucina 6

El *tocilizumab* es un anticuerpo contra el receptor de la IL-6 que se une a los receptores solubles, así como a los asociados a la membrana. La FDA ha aprobado el uso de tocilizumab para el tratamiento de la AIJs y de la AIJ poliarticular. Las reacciones adversas son las elevaciones de los lípidos y de las transaminasas. El tocilizumab se administra en infusión i.v. cada 2 (AIJs) a 4 semanas (AIJ poliarticular), y para la AIJ poliarticular 162 mg s.c. cada 3 semanas para <30 kg y cada 2 semanas si ≥30 kg.

Inmunoglobulinas intravenosas

Se cree que las inmunoglobulinas i.v. (IGIV) son beneficiosas en varias enfermedades clínicas. Las IGIV mejoran significativamente la evolución natural a corto y largo plazo de la **enfermedad de Kawasaki**. Estudios abiertos han respaldado los beneficios en la dermatomiositis juvenil, la trombocitopenia asociada al lupus y la AIJ poliarticular. Las IGIV se administran en dosis de 1-2 g/kg/dosis una vez al mes. Ocasionalmente se ha asociado a reacciones sistémicas graves de tipo alérgico y a la meningitis aséptica postinfecciosa (cefalea, rigidez del cuello).

Citotóxicos

Ciclofosfamida

La ciclofosfamida necesita ser metabolizada en el hígado a sus metabolitos activos, que alquilan la guanina en el ADN, lo que conduce a la inmunosupresión por la inhibición de la fase S2 de la mitosis. La consiguiente disminución del número de linfocitos T y B reduce las respuestas inmunitarias humorales y celulares. Las infusiones mensuales de ciclofosfamida (500-1.000 mg/m²) durante 6 meses, y después cada 3 meses durante 12-18 meses, han reducido la frecuencia de fracaso renal en los pacientes con lupus y glomerulonefritis. Ensayos abiertos indican su eficacia en el lupus grave del SNC. La ciclofosfamida oral (1-2 mg/kg/día) es eficaz como tratamiento de inducción en la vasculitis grave asociada a los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y otras formas de vasculitis sistémica, así como en la enfermedad pulmonar intersticial o en las hemorragias pulmonares asociadas a enfermedades reumáticas. La ciclofosfamida es un potente fármaco citotóxico que se acompaña de efectos tóxicos significativos. Los posibles efectos adversos a corto plazo son náuseas, vómitos, anorexia, alopecia, mucositis, cistitis hemorrágica y supresión de la médula ósea. Las complicaciones a largo plazo son incremento del riesgo de esterilidad y cáncer, especialmente leucemia, linfoma y cáncer vesicular. En las mujeres adultas con lupus tratadas con ciclofosfamida i.v., el 30-40% se vuelven

estériles; el riesgo de insuficiencia ovárica parece significativamente más bajo en las adolescentes y en las niñas premenárquicas. Para conservar la fertilidad, actualmente se está estudiando la supresión ovárica con un inhibidor de la gonadotropina.

Otros fármacos

A veces se usa *azatioprina* tras un tratamiento de inducción para la vasculitis asociada a ANCA o para tratar el LES. En ocasiones se ha usado *ciclosporina* en el tratamiento de la dermatomiositis basándose en estudios no controlados y es útil en el tratamiento del síndrome de activación de los macrófagos que complica la AIJs (v. cap. 155). Hay casos que describen el uso satisfactorio de *talidomida*, o de su análogo *lenalidomida*, en la AIJs, trastornos cutáneos inflamatorios y enfermedad de Behçet. Diversos fármacos ampliamente usados en el pasado para tratar la artritis ya no forman parte del tratamiento estándar, como los salicilatos, las sales de oro y la D-penicilamina.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 180

Artritis idiopática juvenil

Eveline Y. Wu y C. Eglia Rabinovich

La **artritis idiopática juvenil (AIJ)** es la enfermedad reumática más frecuente en los niños y una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. La AIJ representa a un grupo heterogéneo de trastornos que comparten la manifestación clínica de la artritis. Se desconoce en gran medida el origen y la patogenia de la AIJ, y el componente genético es complejo, lo que dificulta la distinción entre los diferentes subtipos. Como resultado, existen diversos esquemas de clasificación, cada uno con sus propias limitaciones. La clasificación anterior del **American College of Rheumatology (ACR)** emplea el término *artritis reumatoide juvenil* (ARJ) y establece 3 categorías en función del inicio de la enfermedad (**tabla 180.1**). En un intento de estandarizar la nomenclatura, la **International League of Associations for Rheumatology (ILAR)** propuso una clasificación diferente empleando el término *artritis idiopática juvenil* (**tabla 180.2**), que incluye todos los subtipos de artritis juvenil crónica. Nosotros haremos referencia a los criterios de clasificación de la ILAR; consultar en el capítulo 181 la artritis relacionada con entesitis (ARE) y la AIJ psoriásica (**tablas 180.3 y 180.4**).

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia mundial de la AIJ es de alrededor de 0,8-22,6 por 100.000 niños al año, con una prevalencia de aproximadamente 7-401 por 100.000. Este amplio intervalo de cifras refleja las diferencias en las poblaciones, particularmente a la exposición ambiental y a la proclividad inmunogenética, junto a las variaciones en los criterios diagnósticos, dificultad que supone determinar con seguridad los casos y la falta de datos poblacionales. Se estima que 300.000 niños en Estados Unidos tienen artritis, de los cuales

Tabla 180.1

Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide juvenil

Edad de inicio: <16 años
Artritis (hinchazón o derrame, o la presencia de ≥2 de los siguientes signos: limitación de la amplitud del movimiento, sensibilidad o dolor en el movimiento, aumento de calor) en ≥1 articulación
Duración de la enfermedad: ≥6 semanas
Tipo de inicio definido por tipo de afectación articular en los primeros 6 meses después del inicio:
Poliartritis: ≥5 articulaciones inflamadas
Oligoartritis: ≤4 articulaciones inflamadas
Enfermedad de inicio sistémico: artritis con erupción cutánea y una fiebre cotidiana característica
Exclusión de otras formas de artritis juvenil

Adaptada de Cassidy JT, Levison JE, Bass JC, et al: A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 29:174-181, 1986.

100.000 sufren AIJ. La **oligoartritis** es el subtipo más frecuente (40-50%), seguido de la **poliartritis** (25-30%) y la **AIJ sistémica —AIJs—** (5-15%) (v. **tabla 180.4**). No predomina ningún sexo en la AIJs, pero la AIJ oligoarticular (3:1) y la poliartricular (5:1) afectan más a las niñas que a los niños. La edad máxima de inicio de la enfermedad oligoarticular está entre los 2 y 4 años. En la poliartritis, la edad de inicio tiene una distribución bimodal, con máximos a los 2-4 años y a los 10-14 años. La AIJs aparece a lo largo de la infancia con un máximo de edad entre 1 y 5 años.

ETIOLOGÍA

No se conocen completamente el origen ni la patogenia de la AIJ, aunque se consideran necesarias ambas proclividades inmunogenéticas y un desencadenante externo. Estudios realizados con gemelos y familias sugieren un papel importante de los factores **genéticos**. La AIJ es un rasgo genético complejo en el que múltiples genes pueden influir en la proclividad a la enfermedad. Las variantes en las regiones de la clase I y la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) se han asociado indiscutiblemente a diversos subtipos de AIJ. Locus candidatos diferentes al HLA se han asociado a la AIJ, entre ellos los polimorfismos en los genes que codifican la proteína tirosina-fosfatasa no receptora 22 (PTPN22), el factor de necrosis tumoral (TNF) α , el factor inhibidor de los macrófagos, la interleucina (IL) 6 y su receptor, y la IL-1 α . Los posibles desencadenantes **no genéticos** son las infecciones bacterianas y víricas, el aumento de las respuestas inmunitarias a las proteínas del shock térmico bacterianas o micobacterianas, las concentraciones anómalas de hormonas reproductivas y los traumatismos articulares.

PATOGENIA

La AIJ es una enfermedad autoinmunitaria asociada a alteraciones de las inmunidades humorales y celulares. Los linfocitos T tienen una función central, ya que liberan citocinas proinflamatorias que favorecen una respuesta del linfocito T cooperador del tipo 1. Los estudios de expresión del receptor de los linfocitos T confirman el reclutamiento de linfocitos T específicos frente a antígenos sinoviales ajenos. La activación del linfocito B, la formación de inmunocomplejos y la activación del complemento también promueven la inflamación. La herencia de alelos específicos de citocinas puede predisponer al aumento de las redes inflamatorias, lo que produce una enfermedad sistémica o una enfermedad articular más grave.

La AIJs se caracteriza por una alteración de la regulación del sistema inmunitario innato con una falta de linfocitos T autorreactivos y autoanticuerpos. Por tanto, puede clasificarse de forma más precisa como un **trastorno autoinflamatorio**, parecido a la fiebre mediterránea familiar más que a otros subtipos de AIJ. Esta teoría también se apoya en un trabajo que muestra patrones de expresión similares de una proteína fagocítica (S100A12) en la AIJs y en la fiebre mediterránea familiar, así como la misma respuesta característica a los inhibidores de la IL-1.

Todas estas anomalías inmunitarias pueden provocar sinovitis inflamatoria, que se caracteriza en el estudio anatopatológico por hipertrofia de vellosidades e hiperplasia con hiperemia y edema del tejido sinovial. La hiperplasia endotelial vascular es prominente y se caracteriza por una infiltración de células mononucleares y plasmáticas con un predominio de los linfocitos T (**fig. 180.1**). La enfermedad en estado avanzado y sin control lleva a la formación del paño y a la erosión progresiva del cartílago articular y del hueso contiguo (**figs. 180.2 y 180.3**).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es necesario que exista artritis durante más de 6 semanas para diagnosticar cualquier subtipo de AIJ. La artritis se caracteriza por un edema intraarticular o por la presencia de 2 o más de los siguientes síntomas: limitación de la amplitud de movimiento (AM), sensibilidad o dolor con el movimiento y calor. Los síntomas iniciales pueden ser sutiles o agudos y a menudo se manifiestan como rigidez matutina con cojera o gelificación después de la inactividad. Pueden presentar una fatigabilidad fácil y un empeoramiento en la calidad del sueño. Las articulaciones afectadas suelen estar tumefactas, calientes al tacto e incómodas con el movimiento o durante la palpación con una AM reducida, pero no suelen estar eritematosas. La artritis en las articulaciones grandes, especialmente en las rodillas, acelera inicialmente el crecimiento lineal y las causas, la extremidad afectada es más larga, lo que da lugar a una discrepancia en la longitud de las extremidades. La inflamación continua estimula el cierre rápido y prematuro del cartílago de crecimiento y provoca un acortamiento óseo.

La **oligoartritis** se caracteriza por la afectación de ≤4 articulaciones en los primeros 6 meses del comienzo de la enfermedad, y a menudo solo afecta a una articulación (v. **tabla 180.4**). Afecta de forma predominante a las articulaciones grandes de las extremidades inferiores, como las rodillas

Tabla 180.2 Clasificación de la artritis idiopática juvenil (AIJ) de la International League of Associations for Rheumatology

CATEGORÍA	DEFINICIÓN	EXCLUSIONES
AIJ sistémica	Artritis en ≥1 articulación con, o precedida de, fiebre durante al menos 2 semanas, que se ha demostrado que es diaria (cotidiana*) durante al menos 3 días y que está acompañada por ≥1 de los siguientes síntomas: 1. Exantema eritematoso evanescente (no fijo) 2. Aumento de tamaño generalizado de ganglios linfáticos 3. Hepatomegalia o esplenomegalia, o ambos 4. Serositis [†]	a. Psoriasis o un antecedente de psoriasis en el paciente o familiar de primer grado b. Artritis en un varón con HLA-B27 que comienza pasados 6 meses tras el nacimiento c. Espondilitis anquilosante, entesitis asociada a la artritis, sacroilitis con EII, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda, o antecedentes de una de estas enfermedades en familiar de primer grado d. Presencia de IgM FR en al menos 2 ocasiones separadas al menos 3 meses
Oligoartritis	Artritis que afecta a 1-4 articulaciones durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Se reconocen dos subcategorías: 1. Oligoartritis persistente: que afecta a ≤4 articulaciones durante el curso de la enfermedad 2. Oligoartritis extensa: que afecta a >4 articulaciones después de los primeros 6 meses de enfermedad	a, b, c, d (v. fila anterior) más e. Presencia de AIJ sistémica en el paciente
Poliartritis (FR negativo)	Artritis que afecta a ≥5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad; la prueba del FR es negativa	a, b, c, d, e
Poliartritis (FR positivo)	Artritis que afecta a ≥5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad; son positivas ≥2 pruebas de FR con al menos 3 meses de separación durante los primeros 6 meses de enfermedad	a, b, c, e
Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis, o artritis y al menos 2 de los siguientes casos: 1. Dactilitis [‡] 2. Punteado ungual [§] y onicólisis 3. Psoriasis en un familiar de primer grado	b, c, d, e
Entesitis asociada a la artritis	Artritis y entesitis , o artritis o entesitis con al menos 2 de los siguientes casos: 1. Presencia de una anamnesis de afectación articular sacroiliaca o dolor lumbosacro inflamatorio, o ambos [¶] 2. Presencia del antígeno HLA-B27 3. Inicio de artritis en un varón >6 años de edad 4. Uveítis anterior aguda (sintomática) 5. Antecedentes de espondilitis anquilosante, entesitis asociada a la artritis, sacroilitis con la EII, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado	a, d, e
Artritis indiferenciada	Artritis que no cumple los criterios o cumple ≥2 de las categorías citadas arriba	

*La fiebre cotidiana se define como aquella que alcanza 39 °C una vez al día y vuelve a los 37 °C entre los picos febriles.

[†]Serositis se refiere a pericarditis, pleuritis, peritonitis o cualquier combinación de las 3.

[‡]La dactilitis es una inflamación de ≥1 dedo, generalmente con una distribución asimétrica, que se extiende más allá del borde articular.

[§]Un mínimo de 2 hoyuelos en 1 o más uñas en cualquier momento.

^{||}Entesitis se define como sensibilidad en la inserción de un tendón, ligamento, cápsula articular o fascia del hueso.

[¶]Dolor lumbosacro inflamatorio se refiere al dolor lumbosacro en reposo con rigidez matutina que mejora con el movimiento.

EII, enfermedad inflamatoria intestinal; FR, factor reumatoide.

De Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.

Tabla 180.3 Características de las clasificaciones de la ACR y de la ILAR de la artritis crónica infantil

PARÁMETRO	ACR (1977)	ILAR (1997)
Término	Artritis reumatoide juvenil (ARJ)	Artritis idiopática juvenil (AIJ)
Duración mínima	≥6 semanas	≥6 semanas
Edad de inicio	<16 años	<16 años
≤4 articulaciones en los primeros 6 meses después de la presentación	Pauciarticular	Oligoartritis: Persistente: <4 articulaciones en el curso de la enfermedad Extendida: >4 articulaciones después de 6 meses
>4 articulaciones en los primeros 6 meses después de la presentación	Poliarticular	Poliarticular FR negativo Poliarticular FR positivo
Fiebre, exantemas, artritis	Sistémico	Sistémico
Incluye otras categorías	Exclusión de otras formas	Artritis psoriásica Entesitis asociada a la artritis Indiferenciado: No se ajusta a otras categorías Se ajusta a más de una categoría
Inclusión de la artritis psoriásica, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante	No (v. cap. 181)	Sí

Tabla 180.4 Resumen de las características principales de los subtipos de artritis idiopática juvenil

SUBTIPO DE LA ILAR	EDAD MÁXIMA DE INICIO (AÑOS)	PROPORCIÓN DE MUJERES Y VARONES	% DE CLASES DE AJ	PATRÓN DE ARTRITIS	CARACTÉRISTICAS EXTRARTICULARES	PRUEBAS DE LABORATORIO	NOTAS SOBRE EL TRATAMIENTO
Artritis sistémica	1-5	1:1	5-15	Poliarticular, suele afectar a las rodillas, las muñecas y los tobillos; también a los dedos, el cuello y las caderas	Fiebre diaria; exantema evanescente; pericarditis; pleuritis	Anemia; leucocitos ↑↑; VSG ↑↑; PCR ↑↑; ferritina ↑; plaquetas ↑↑ (normal o ↓ en SAM)	Menos receptivo al tratamiento estándar con MTX y sustancias anti-TNF; considerar el antagonista del receptor de la IL-1 o IL-6 en los casos resistentes
Oligoartritis	2-4	3:1	40-50 (pero hay variación étnica)	Rodillas ++; tobillos, dedos +	Uveítis en ≈30% de los casos	ANA positivos en ≈60%; los resultados de otras pruebas generalmente son normales; puede tener VSG/CPR levemente ↑	AINE y corticoides intrarticulares; ocasionalmente es necesario MTX
Poliartritis:							
FR negativo	2-4 y 10-14	3:1 y 10:1	20-35	Simétrico o asimétrico; articulaciones pequeñas y grandes; columna cervical; articulación temporomandibular	Uveítis en ≈10%	ANA positivos en el 40%; FR negativo; VSG ↑ o ↑↑; PCR ↑ o normal; anemia leve	Tratamiento estándar con MTX y AINE; después, si no hay respuesta, sustancias anti-TNF y otras biológicas, entre ellas abatacept, como tratamiento de elección
FR positivo	9-12	9:1	<10	Poliartritis simétrica intensa	Nódulos reumatoideos en el 10%; fiebreña	FR positivo; VSG ↑↑/normal; anemia leve	Improbable remisión a largo plazo; está justificado el tratamiento intensivo temprano
Artritis psoriásica	2-4 y 9-11	2:1	5-10	Artritis asimétrica de las articulaciones pequeñas o medianas	Uveítis en el 10%; psoriasis en el 50%	ANA positivos en el 50%; VSG ↑; PCR ↑/normal; anemia leve	AINE y corticoides intrarticulares; MTX y sustancias contra el TNF
Entesitis asociada a artritis	9-12	1:7	5-10	Afecta de forma predominante a las articulaciones de los miembros inferiores; a veces al esqueleto axial (pero menos que en los adultos, espondilitis anquilosante)	Uveítis anterior aguda; asociada a artritis reactiva y a enfermedad inflamatoria intestinal	El 80% de los pacientes tiene HLA-B27	AINE y corticoides intrarticulares; se puede considerar la sulfasalazina como alternativa al MTX; sustancias contra el TNF

AINE, antiinflamatorios no esteroides; ANA, anticuerpos antinucleares; FR, factor reumatoide; IL, interleucina; ILAR, International League of Associations for Reumatology; MTX, metotrexato; PCR, proteína C reactiva; SAM, síndrome de activación de macrófagos; TNF, factor de necrosis tumoral; VSG, velocidad de sedimentación globular.

De Firestein GS, Budd RC, Harris ED Jr, et al., editores: Kelley's textbook of rheumatology, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.



Fig. 180.1 Muestra de biopsia sinovial de un niño de 10 años con artritis idiopática juvenil oligoarticular. Hay una infiltración densa de linfocitos y células plasmáticas en la membrana sinovial.

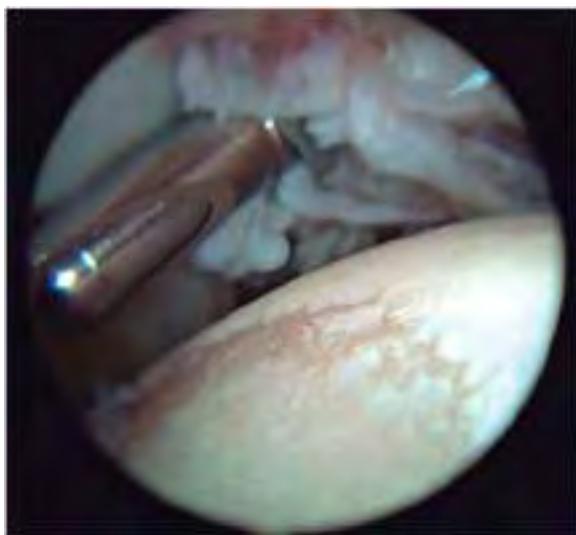


Fig. 180.2 Artroscopia del hombro de un niño con artritis idiopática juvenil que muestra la formación del paño y erosiones en los cartílagos. (Por cortesía del Dr. Alison Toth.)

y los tobillos (fig. 180.4). La afectación aislada de las articulaciones grandes de las extremidades superiores es menos frecuente. Aquellos en los que la enfermedad nunca aparece en más de 4 articulaciones se consideran afectados de una **AIJ oligoarticular persistente**, mientras que si la enfermedad evoluciona a lo largo del tiempo en más de 4 articulaciones después de 6 meses la clasificación cambia a **AIJ oligoarticular extendida** y se asocia a un pronóstico peor. La afectación aislada de la cadera es un síntoma que *casi nunca* se presenta e indica una ARE (v. cap. 181) o una causa no reumática. La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) confiere un incremento del riesgo de uveítis anterior asintomática y requiere un examen periódico con lámpara de hendidura (tabla 180.5). Los ANA positivos también pueden correlacionarse con una edad más joven de inicio de la enfermedad, el sexo femenino, la artritis asimétrica y un número inferior de articulaciones afectadas a lo largo del tiempo.

La **poliartritis** se caracteriza por la inflamación de ≥ 5 articulaciones de las extremidades superiores o inferiores (figs. 180.5 y 180.6). La poliartritis con factor reumatoide (FR) positivo se asemeja a la presentación simétrica característica de la artritis reumatoide adulta. Los **nódulos reumatoideos** en las superficies extensoras de los codos, la columna y los tendones de Aquiles, aunque inusuales, se asocian a evoluciones más graves y la mayoría de las veces ocurren de forma exclusiva en individuos con FR (fig. 180.7). La **micrognatia** manifiesta la afectación crónica de la articulación temporomandibular (fig. 180.8). La afectación de las vértebras cervicales (fig. 180.9), que se presenta como una disminución de la extensión del cuello, conlleva el riesgo de subluxación atlantoaxial y de secuelas neurológicas. La afectación de la cadera puede ser sutil, y la exploración encuentra una AM disminuida o dolorosa (fig. 180.10).



Fig. 180.3 RM con gadolinio de un niño de 10 años con artritis idiopática juvenil (el mismo paciente que el de la fig. 180.1). La señal blanca densa en la membrana sinovial, cerca de la parte distal del fémur, la parte proximal de la tibia y la rótula refleja la inflamación. La RM de la rodilla es útil para excluir lesiones en los ligamentos, condromalacia rotuliana y tumores.



Fig. 180.4 Artritis idiopática juvenil oligoarticular con edema y contractura en flexión de la rodilla derecha.

La **AIJs** se caracteriza por artritis, fiebre, exantema y afectación visceral prominente, que incluye hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y serositis (pericarditis). La fiebre característica, definida por picos febriles de $\geq 39^{\circ}\text{C}$, aparece a diario o cada 2 días durante al menos 2 semanas, con un retorno rápido a temperaturas normales o hipotérmicas (fig. 180.11). La fiebre suele

Tabla 180.5 Frecuencia de exploración oftalmológica en pacientes con artritis idiopática juvenil

DERIVACIÓN

- Los pacientes deben ser derivados en el momento del diagnóstico, o sospecha, de AIJ

EXAMEN INICIAL DE CRIBADO

- Debe realizarse lo antes posible y no más tarde de 6 semanas desde la derivación
- Los pacientes con sintomatología ocular deben ser vistos antes de una semana desde la derivación

SEGUIMIENTO

- Evaluación en dos intervalos mensuales desde el inicio de la artritis hasta los 6 meses
- Seguimiento con 3-4 valoraciones mensuales durante el tiempo que se describe a continuación

AIJ OLIGOARTICULAR, ARTRITIS PSORIÁSICA Y ARTRITIS RELACIONADA CON ENTESITIS INDEPENDIENTEMENTE DEL ESTADO DE ANA, INICIO ANTES DE LOS 11 AÑOS

EDAD DE INICIO (AÑOS)	DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO (AÑOS)
<3	8
4	6
5-8	3
9-10	1

POLIARTICULAR, AIJ CON ANA POSITIVO, INICIO <10 AÑOS	
EDAD DE INICIO (AÑOS)	DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO (AÑOS)
<6	5
6-9	2

• Poliarticular, AIJ con ANA negativo, inicio <7 años

• Cribado durante 5 años para todos los niños

• AIJ sistémica y AIJ poliarticular con factor reumatoide positivo Riesgo de uveítis muy bajo; sin embargo, la incertidumbre diagnóstica en las primeras etapas y el solapamiento de los síntomas pueden significar que está indicado el cribado inicial

• Todas las categorías, inicio >11 años Seguimiento durante un año para todas las edades

• Tras suspender tratamiento inmunosupresor (p. ej., metotrexato) Dos valoraciones mensuales durante 6 meses, después volver a la frecuencia previa de cribaje

• Después del alta del cribado Los pacientes deben recibir asesoramiento sobre autoexploración regular mediante la comprobación de la visión de forma monocular una vez por semana y cuándo buscar asesoramiento médico

Se puede precisar un seguimiento indefinido en situaciones en las que una persona joven no puede detectar cambios en la visión o no está dispuesta a una nueva derivación

Revisión anual por un optometrista de forma complementaria

De Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV: Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol* 14:27, 2016. p. 3.

presentarse por la tarde y con frecuencia va acompañada de un exantema macular eritematoso suave. Las **lesiones de color salmón** evanescientes típicas de la AIJs son lineales o circulares y su distribución frecuente se produce sobre el tronco y la región proximal de las extremidades (fig. 180.12). El exantema clásico no es pruriginoso y es transitorio, y las lesiones duran <1 hora. A menudo hay un **fenómeno de Koebner**, una hipersensibilidad cutánea en la que un traumatismo superficial provoca las lesiones clásicas. El calor también puede provocar el exantema. La fiebre, los exantemas, la hepatosplenomegalia y la linfadenopatía aparecen en >70% de los niños afectados. Sin artritis, el **diagnóstico diferencial** abarca los síndromes con fiebre episódica (autoinflamatorios) (v. cap. 188), las infecciones (endocarditis, fiebre reumática, brucelosis), otros trastornos reumáticos (lupus eritematoso sistémico, síndromes vasculíticos, enfermedad del suero, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Castleman), enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes hemofagocíticos y las neoplasias malignas. Al principio



Fig. 180.5 Manos y muñecas de una niña con artritis idiopática juvenil poliarticular que no tenía factor reumatoide. Obsérvese la afectación simétrica de las muñecas, las articulaciones metacarpofalángicas y articulaciones interfalangícas proximales y distales. En esta fotografía hay un vendaje oclusivo con pomada en la mano derecha de la paciente a la que se está preparando para la colocación de una vía intravenosa para la administración de una sustancia biológica.



Fig. 180.6 Progresión de la destrucción articular en una niña con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenía factor reumatoide, a pesar de la dosis de corticoides que sería suficiente para suprimir los síntomas en el intervalo entre las radiografías que se muestran en **A** y **B**. **A**, Radiografía de la mano al inicio. **B**, Radiografía tomada 4 años después, que muestra una pérdida de cartílago articular y cambios destructivos en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalangícas distales y proximales, así como destrucción y artrodesis en los huesos de las muñecas.

algunos niños solo presentan signos sistémicos que evolucionan con el tiempo, pero el diagnóstico definitivo requiere la presencia de artritis. Esta puede afectar a una o a varias articulaciones, pero el curso es clásicamente poliarticular, puede ser muy destructivo y puede afectar a la cadera, las vértebras cervicales y la articulación temporomandibular.

El **síndrome de activación del macrófago (SAM)** es una complicación poco frecuente pero posiblemente mortal de la AIJs que puede ocurrir en cualquier momento (al principio, cambio de medicamento, activa o remisión) durante el curso de la enfermedad. También nos referimos a él como un **síndrome hemofagocítico secundario** o **linfohistiocitosis hemofagocítica** (LHH) (v. cap. 534). Cada vez hay más pruebas de que la AIJs/SAM y la LHH comparten defectos funcionales similares en la actividad del linfocito citotóxico que depende de gránulos. Además, el SAM asociado a AIJs y la LHH comparten variantes genéticas en aproximadamente el 35% de los pacientes con AIJs/SAM. El SAM se manifiesta clásicamente con un comienzo agudo de fiebre alta, linfadenopatía, esplenomegalia y encefalopatía. La evaluación de laboratorio muestra trombocitopenia y leucopenia con elevación de las enzimas hepáticas, la lactatodeshidrogenasa, la ferritina y los triglicéridos.



Fig. 180.7 Nódulos reumátoides sobre las prominencias óseas en un adolescente con poliartritis con factor reumatoide. (De Rosenberg AM, Oen KG: Polyarthritis. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors: Textbook of pediatric rheumatology, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders Elsevier, Fig 15-5, p 257.)

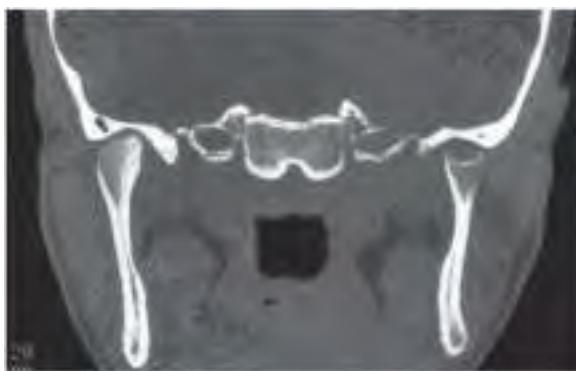


Fig. 180.8 TC de la articulación temporomandibular de un paciente con artritis idiopática juvenil que muestra la destrucción en la parte derecha.



Fig. 180.9 Radiografía de la columna cervical de un paciente con artritis idiopática juvenil activa, que muestra la artrodesis del arco neural entre las articulaciones C2 y C3, el estrechamiento y la erosión de las articulaciones del arco neural restante, la eliminación del espacio epifisario y la pérdida de la lordosis normal.



Fig. 180.10 Enfermedad grave de la cadera en un niño de 13 años con artritis idiopática juvenil activa sistémica. La radiografía muestra la destrucción de la cabeza del fémur y del acetábulos, con un estrechamiento del espacio articular y la subluxación de la parte izquierda de la cadera. El paciente había recibido corticoides por vía sistémica durante 9 años.

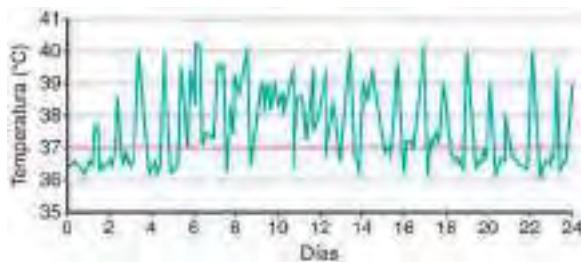


Fig. 180.11 Fiebre intermitente con picos altos en un paciente de 3 años de edad con artritis idiopática juvenil sistémica. (De Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis, Lancet 369:767-778, 2007.)

aumento de las concentraciones de citocinas como el TNF α y la IL-6, ambos reguladores clave del metabolismo óseo, tiene efectos perniciosos en el hueso dentro de la articulación, así como en el ámbito sistémico en los huesos axiales y apendiculares. Las anomalías en la maduración esquelética se hacen más prominentes durante el brote de crecimiento puberal.

DIAGNÓSTICO

La AIJ es un diagnóstico clínico sin ninguna prueba diagnóstica de laboratorio. Por tanto, es esencial la escrupulosa exclusión clínica de otras enfermedades y de muchas imitadoras. Los datos de laboratorio, incluidos los

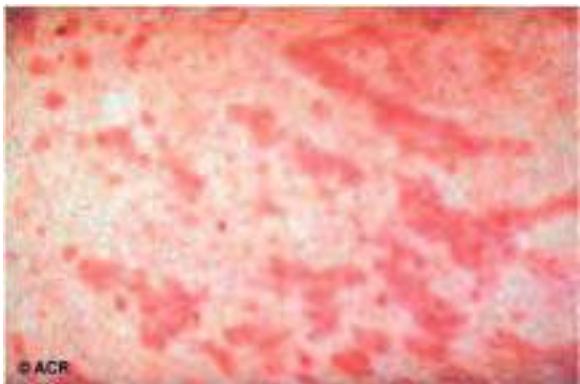


Fig. 180.12 Exantema característico de la artritis idiopática juvenil sistémica. El exantema es de color salmón, macular y no pruriginoso. Las lesiones individuales son transitorias y aparecen en forma de cultivos sobre el tronco y las extremidades. (Reproducida del American College of Rheumatology: Clinical slide collection on the rheumatic diseases, Atlanta, copyright 1991, 1995, 1997, ACR. Con autorización del American College of Rheumatology.)

Tabla 180.6 Síndrome de activación de macrófago (SAM)

CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO*

1. Citopenias
2. Pruebas anormales de la función hepática
3. Coagulopatía (hipofibrinogenemia)
4. Disminución de la velocidad de sedimentación globular
5. Hipertrigliceridemia
6. Hiponatremia
7. Hipoalbuminemia
8. Hiperferritinemia
9. CD25 y CD163 elevados

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS*

1. Fiebre no recurrente
2. Hepatomegalia
3. Esplenomegalia
4. Linfadenopatía
5. Hemorragias
6. Disfunción del sistema nervioso central (dolor de cabeza, convulsiones, letargo, coma, desorientación)

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS*

1. Hemofagocitosis de macrófagos en el aspirado de médula ósea
2. Aumento de la tinción de CD163 de la médula ósea

CRITERIOS PROPUESTOS PARA SAM EN AIJS†

- Ferritina sérica >684 ng/ml y
- 2 de los siguientes:
 - Trombocitopenia ($\leq 181 \times 10^9/l$)
 - Elevación de las enzimas hepáticas (aspartato transaminasa >48 U/l)
 - Hipertrigliceridemia (>156 mg/dl)
 - Hipofibrinogenemia ($\leq 360 \text{ mg/dl}$)

*De Ravelli A, Grom A, Behrens E, Cron R: Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment, *Genes Immun* 13:289–298, 2012.

†De Ravelli A, Minoia F, Davì S, et al: 2016 Classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative, *Arthritis Rheumatol* 68:566–576, 2016.

ANA y el FR, son solo un apoyo o pronósticos, y sus resultados pueden ser normales en pacientes con AIJ (v. [tablas 180.1, 180.3 y 180.4](#)).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en la artritis es extenso y debe hacerse con cuidado, y es esencial una investigación cuidadosa y exhaustiva de las causas subyacentes ([tabla 180.7](#)). La anamnesis, la exploración física, las pruebas de laboratorio y las radiografías pueden ayudar a excluir otras causas posibles. La artritis puede ser una manifestación de cualquiera de las enfermedades

reumáticas multisistémicas de la infancia, como el lupus eritematoso sistémico (v. cap. 183), la dermatomiositis juvenil (v. cap. 184), la sarcoidosis (v. cap. 190) y los síndromes vasculíticos (v. cap. 192). En la esclerodermia (v. cap. 185), la limitación en la AM causada por piel esclerótica que cubre la articulación puede confundirse con las secuelas de la artritis inflamatoria crónica. La **fiebre reumática aguda** se caracteriza por un dolor articular muy intenso y dolor a la palpación, una fiebre remitente y una poliartritis migratoria. La **hepatitis autoinmunitaria** también puede asociarse a una artritis aguda.

Hay muchas infecciones asociadas a la artritis, y el antecedente reciente de síntomas infecciosos puede ser útil para establecer la distinción. Los virus, incluidos el parvovirus B19, la rubéola, el virus de Epstein-Barr, el virus de la hepatitis B y el VIH, pueden inducir una artritis transitoria. Esta también puede aparecer después de infecciones intestinales (v. cap. 182). La **enfermedad de Lyme** debería considerarse en los niños con oligoartritis que viven o visitan áreas endémicas (v. cap. 249). Aunque debe buscarse el antecedente de exposición a garrapatas, que precede a la enfermedad seudogripeal, y el consiguiente exantema, estos no siempre están presentes. La artritis monoarticular que no responde a un tratamiento antiinflamatorio puede ser el resultado de una infección micobacteriana crónica o de otro tipo como la de *Kingella kingae*, y el diagnóstico se establece mediante la biopsia o el análisis del líquido sinovial (PCR). Un inicio agudo de fiebre y una articulación inflamada, dolorosa y eritematosa indican una artritis séptica (v. cap. 705). La coxalgia aislada con limitación de la AM sugiere artritis supurativa, osteomielitis (v. cap. 704), sinovitis tóxica, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, deslizamiento de la epífisis de la cabeza del fémur y condrolirosis de la cadera (v. cap. 698).

La artritis de las extremidades inferiores y la sensibilidad en la inserción de los ligamentos y los tendones, especialmente en un varón, sugieren la presencia de una ARE (v. cap. 181). La **artritis psoriásica** puede manifestarse como una afectación articular limitada en una distribución inusual (p. ej., las articulaciones pequeñas de la mano y el tobillo) años antes del inicio de la enfermedad cutánea. La **enfermedad inflamatoria intestinal** puede manifestarse como una oligoartritis, que generalmente afecta a las articulaciones de las extremidades inferiores, así como síntomas digestivos, elevaciones de la VSG y anemia microcítica.

Muchas enfermedades se presentan exclusivamente con artralgias (p. ej., dolor articular). La hipermovilidad puede provocar dolor articular, especialmente en las extremidades inferiores. Deberían sospecharse dolores crónicos en niños con edades comprendidas entre los 4-12 años que refieran dolor en una pierna durante la noche con pruebas normales y sin síntomas matutinos. El dolor nocturno que despierta al niño también alerta de la posibilidad de un tumor maligno. Un adolescente que falta al colegio durante días puede indicar un diagnóstico de fibromialgia (v. cap. 193).

Los niños con **leucemia** o **neuroblastoma** pueden tener dolor articular u óseo debido a la infiltración maligna del hueso, el líquido sinovial o, con mayor frecuencia, la médula ósea, a veces meses antes de mostrar linfoblastos en la sangre periférica. La exploración física puede revelar que no hay sensibilidad, dolor profundo con la palpación del hueso, o un dolor desproporcionado a los resultados de la exploración. El dolor maligno suele despertar al niño y puede provocar citopenias. Debido a que las plaquetas son reactantes de fase aguda, una VSG alta con leucopenia y un recuento de plaquetas bajo pueden ser una pista de una leucemia subyacente. Además, la fiebre diaria característica de la AIJs falta en los tumores malignos. Es necesario examinar la médula ósea para establecer un diagnóstico. Algunas enfermedades, como la fibrosis quística, la diabetes mellitus y las glucogenosis, se asocian a artropatías (v. cap. 194). El edema que se extiende más allá de la articulación puede ser un signo de linfedema o púrpura de Henoch-Schönlein (v. cap. 192). Se produce una artritis periférica indistinguible de la AIJ en las inmunodeficiencias humorales (v. cap. 150), como la inmunodeficiencia común variable y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Las displasias esqueléticas asociadas a una artropatía degenerativa se diagnostican por sus anomalías radiológicas características.

La AIJ de inicio sistémico suele presentarse con fiebre de origen desconocido (v. cap. 204). Las consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial son las infecciones (endocarditis, brucellosis, linfadenitis regional bacteriana, fiebre Q, mononucleosis), las enfermedades autoinflamatorias (v. cap. 188), las neoplasias malignas (leucemia, linfoma, neuroblastoma) y la LHH (v. cap. 534.2).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las anomalías hematológicas suelen reflejar el grado de inflamación sistémica o articular, con elevación del recuento de leucocitos y plaquetas, y una anemia microcítica. La inflamación también puede provocar elevaciones de la VSG y de la proteína C reactiva, aunque no es inusual que ambas sean normales en los niños con AIJ.

Existen títulos elevados de ANA en un 40-85% de los niños con AIJs oligoarticular o poliarticular, pero no es habitual en la AIJs. Los ANA

Tabla 180.7 Condiciones que causan artritis o dolor en las extremidades

ENFERMEDADES REUMÁTICAS E INFLAMATORIAS	
Artritis idiopática juvenil	Deficiencia de vitamina C (escorbuto)
Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad hereditaria del tejido conectivo (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos)
Dermatomiositis juvenil	Enfermedad de Fabry
Poliarteritis nodosa	Enfermedad de Farber
Esclerodermia	Amiloidosis (fiebre mediterránea familiar)
Síndrome de Sjögren	
Enfermedad de Behçet	
Síndromes de solapamiento	
Vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos antineutrofílicos (ANCA)	
Sarcoidosis	
Síndrome de Kawasaki	
Púrpura de Henoch-Schönlein	
Osteomielitis multifocal crónica recurrente	
ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS	
Espondilitis anquilosante juvenil	
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Artritis psoriásica	
Artritis reactiva asociada con uretritis, iridociclitis y lesiones mucocutáneas	
ENFERMEDADES INFECCIOSAS	
Artritis bacteriana (artritis séptica, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Kingella kingae</i> , neumococo, gonococo, <i>Haemophilus influenzae</i>)	
Enfermedad de Lyme	
Enfermedad viral (parvovirus, rubéola, paperas, Epstein-Barr, hepatitis B, Chikungunya)	
Artritis fungica	
Infección por micobacterias	
Infección por espiroquetas	
Endocarditis	
ARTRITIS REACTIVA	
Fiebre reumática aguda	
Artritis reactiva (postinfecciosa causada por <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Chlamydia</i> o meningococo)	
Enfermedad del suero	
Sinovitis tóxica de la cadera	
Postinmunización	
INMUNODEFICIENCIAS	
Hipogammaglobulinemia	
Deficiencia de inmunoglobulina A	
Enfermedad de la inmunodeficiencia variable común (CVID)	
Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	
TRASTORNOS CONGÉNITOS Y METABÓLICOS	
Gota	
Seudogota	
Mucopolisacaridosis	
Enfermedad tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo)	
Hiperparatiroidismo	
Deficiencia de vitamina C (escorbuto)	
Enfermedad hereditaria del tejido conectivo (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos)	
Enfermedad de Fabry	
Enfermedad de Farber	
Amiloidosis (fiebre mediterránea familiar)	
TRAUSTORNOS ÓSEOS Y CARTILAGINOSOS	
Traumatismo	
Síndrome de dolor patelofemoral	
Síndromes de hipermovilidad	
Osteocondritis disecante	
Necrosis avascular (incluida la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes)	
Osteoartropatía hipertrófica	
Deslizamiento de epífisis capital femoral	
Osteolisis	
Tumores óseos benignos (incluido el osteoma osteoide)	
Histiocitosis de células de Langerhans	
Raquítismo	
TRASTORNOS NEUROPÁTICOS	
Neuropatías periféricas	
Síndrome del túnel carpiano	
Articulaciones de Charcot	
TRASTORNOS NEOPLÁSICOS	
Leucemia	
Neuroblastoma	
Linfoma	
Tumores óseos (osteosarcoma, sarcoma de Ewing)	
Síndromes histiocíticos	
Tumores sinoviales	
TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS	
Hemofilia	
Hemoglobinopatías (incluida la enfermedad de células falciformes)	
TRASTORNOS DIVERSOS	
Enfermedades autoinflamatorias	
Osteomielitis multifocal recurrente	
Sinovitis villonodular pigmentada	
Sinovitis de espina vegetal (artritis por cuerpo extraño)	
Miositis osificante	
Fascitis eosinofílica	
Tendinitis (lesión por uso excesivo)	
Fenómeno de Raynaud	
Síndromes hemofagocíticos	
SÍNDROMES DOLOROSOS	
Fibromialgia	
Dolores de crecimiento	
Depresión (con somatización)	
Síndrome de dolor regional complejo	

detectables se asocian a un mayor riesgo de **uveítis crónica** en la AIJ. Aproximadamente el 5-15% de los pacientes con AIJ poliarticular tiene FR. El anticuerpo contra el péptido citrulinado cíclico, como el FR, es un marcador de enfermedad más grave. Pueden darse resultados positivos a los ANA y al FR asociados a enfermedades transitorias, como una infección vírica.

Los niños con AIJs suelen tener incrementos notables de los marcadores inflamatorios y del número de leucocitos y plaquetas. Las concentraciones de hemoglobina son bajas, normalmente de 7-10 g/dl, con índices compatibles con una anemia de enfermedad crónica. La VSG es generalmente alta, excepto en el SAM. Aunque las concentraciones de inmunoglobulina tienden a ser altas, los ANA y el FR son infrecuentes. Los valores de la ferritina suelen estar elevados y pueden incrementarse notablemente en el SAM ($>10.000 \text{ ng/ml}$). En el marco del SAM, todas las líneas celulares tienen la capacidad de disminuir precipitadamente debido al proceso consumtivo. Un número bajo o normal de plaquetas y de leucocitos en un niño con AIJs debería aumentar la preocupación por el SAM.

Los cambios radiográficos tempranos en la artritis son el edema tisular, la osteopenia periarticular y la aposición de hueso nuevo perióstico alrededor

de las articulaciones afectadas (fig. 180.13). La enfermedad activa puede llevar a producir erosiones subcondrales, la pérdida del cartílago, con diferentes grados de destrucción ósea y de artrodesis. Los cambios radiográficos característicos en las vértebras cervicales, más frecuentemente en las articulaciones del arco neural en C2-C3 (v. fig. 180.9), pueden progresar a una subluxación atlantoaxial. La RM es más sensible que las radiografías en la detección de los cambios tempranos (fig. 180.14).

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son alcanzar la remisión de la enfermedad, prevenir o detener el daño articular e impulsar el crecimiento y desarrollo normales. Todos los niños con AIJ necesitan planes de tratamiento individualizados, y es necesario adaptar la atención al paciente en función del subtipo y gravedad de la enfermedad, de la presencia de indicadores pronósticos de gravedad y de la respuesta a los medicamentos. El tratamiento de la enfermedad también requiere controlar los posibles efectos tóxicos farmacológicos (v. cap. 179).

Los niños con oligoartritis muestran a menudo una respuesta parcial a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), con mejora de

la inflamación y del dolor ([tabla 180.8](#)). A los que no responden o responden parcialmente después de 4-6 semanas de tratamiento con AINE o a los que tienen limitaciones funcionales, como una contractura articular o discordancias en la longitud de las piernas, les serán beneficiosas las infiltraciones intraarticulares de corticoides. El *hexacetónido de triamcinolona* es un preparado de acción larga que proporciona una respuesta prolongada. Una parte sustancial de pacientes con oligoartritis no responde a los AINE ni a las inyecciones y por tanto necesita un tratamiento con fármacos anti-rreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluyendo metotrexato y, si no hay respuesta, inhibidores del TNF.

Los AINE solos raramente inducen a la remisión de la enfermedad en los niños con poliartritis o AIJs. El *metotrexato* es el más antiguo y el menos

tóxico de los FARME disponibles para el tratamiento coadyuvante. Se puede tardar 6-12 semanas en ver los efectos del metotrexato. La ineficacia del tratamiento solo con metotrexato justifica la adición de un FARME biológico. Los medicamentos biológicos que inhiben las citocinas proinflamatorias, como el TNF α , la IL-1 y la IL-6, han mostrado un excelente control de la enfermedad. Los antagonistas del TNF α (p. ej., *etanercept*, *adalimumab*) se emplean para tratar a niños con una respuesta inadecuada al metotrexato, con factores pronósticos de gravedad o con un inicio grave de la enfermedad. Un tratamiento inicial intensivo con una combinación de metotrexato y un antagonista del TNF α puede hacer que se logre antes una enfermedad clínica inactiva. El *abatacept*, un inhibidor selectivo de la activación de linfocitos T, y *tocilizumab*, un antagonista del receptor de IL-6, han demostrado eficacia y están aprobados para el tratamiento de la AIJ poliarticular ([tabla 180.8](#)).

La inhibición del TNF no es tan eficaz para los síntomas sistémicos de la AIJs. Cuando los síntomas sistémicos dominan, se empieza con los esteroides sistémicos seguidos del inicio del tratamiento con antagonistas de la IL-1 o de la IL-6, que inducen con frecuencia una respuesta rápida e intensa. Los pacientes con una actividad acentuada de la enfermedad pueden pasar directamente a la anakinra. El *canakinumab*, un inhibidor de la IL-1 β , y *tocilizumab*, son tratamientos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para la AIJs en los niños mayores de 2 años ([tabla 180.8](#)). Hay planes terapéuticos estandarizados y consensuados como guía para el tratamiento de la AIJs. Se trata de 4 planes terapéuticos basados en los glucocorticoides, el metotrexato, la anakinra o el tocilizumab con el uso opcional de los glucocorticoides en los últimos 3 planes según la indicación clínica.

Con la llegada de los nuevos FARME, es frecuente evitar o minimizar el uso de los corticoides sistémicos. Los corticoides sistémicos solo se recomiendan para el tratamiento de enfermedades sistémicas graves, como *tratamientos puente* mientras se espera la respuesta terapéutica a los FARME y para el control de la uveítis. Los corticoides acarrean efectos tóxicos graves, como el síndrome de Cushing, el retraso del crecimiento y la osteopenia, y además no impiden la destrucción articular.

Los inhibidores orales de la cinasa Jano (JAK) (tofacitinib, ruxolitinib) inhiben las vías transmisoras de señales de JAK implicadas en la activación inmunitaria y en la inflamación. El *tofacitinib* está aprobado por la FDA para adultos con artritis reumatoide.

El tratamiento de la AIJ tiene que incluir exploraciones oftalmológicas periódicas con lámpara de hendidura para controlar la uveítis asintomática ([figs. 180.15 y 180.16](#); v. [tabla 180.4](#)). El tratamiento óptimo de la uveítis requiere la colaboración del oftalmólogo y el reumatólogo; el tratamiento inicial puede incluir midriáticos y corticoides de uso tópico, sistémicos o mediante una inyección periocular. Los FARME reducen la exposición a los corticoides, y el metotrexato y los inhibidores del TNF α (*adalimumab* e *infliximab*) son eficaces en el tratamiento de la uveítis grave.

Es importante que los niños con AIJ sigan una dieta supervisada para asegurar la ingestión adecuada de calcio, vitamina D, proteínas y calorías. Los asistentes sociales y el personal de enfermería pueden ser apoyos importantes para los familiares, ya que ayudan a aceptar la carga de una



Fig. 180.13 Cambios radiográficos tempranos (6 meses de duración) de la artritis idiopática juvenil. El edema en los tejidos blandos y la formación de hueso nuevo periótico aparecen adyacentes a las articulaciones interfalangicas proximales 2.^a y 4.^a.



Fig. 180.14 RM de la muñeca de un niño con artritis en estas articulaciones. La imagen de la izquierda muestra múltiples erosiones en los huesos del carpo. La imagen de la derecha, obtenida después de la administración de contraste con gadolinio, revela una captación compatible con la sinovitis activa.

Tabla 180.8 Tratamiento farmacológico de la artritis idiopática juvenil (AIJ)

FÁRMACOS TÍPICOS	DOSIS CARACTERÍSTICAS	SUBTIPO DE AIJ	EFEKTOS ADVERSOS
FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS			
Naproxeno	15 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis al día (dosis máxima 500 mg dos veces al día)	Poliartritis	Gastritis, toxicidad renal y hepática, seudoporfiria
Ibuprofeno	40 mg/kg/día v.o. divididos en tres dosis al día (dosis máxima 800 mg tres veces al día)	Oligoartritis sistémica Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba
Meloxicam	0,125 mg/kg v.o. una vez al día (dosis máxima 15 mg una vez al día)	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba
FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD			
Metotrexato	0,5-1 mg/kg v.o. o s.c. semanal (dosis máxima 25 mg/semana)	Poliartritis Oligoartritis persistente o extendida sistémica	Náuseas, vómitos, aftas bucales, toxicidad hepática, discrasias en el hemograma, inmunosupresión, teratogenia
Sulfasalazina	Al principio 12,5 mg/kg v.o. una vez al día; aumentar a 10 mg/kg/día Mantenimiento: 40-50 mg/kg divididos en dos dosis al día (dosis máxima 2 g/día)	Poliartritis	Molestias digestivas, reacción alérgica, pancitopenia, toxicidad renal y hepática, síndrome de Stevens-Johnson
Leflunomida*	10-20 mg v.o. una vez al día	Poliartritis	Molestias digestivas, toxicidad hepática, exantema alérgico, alopecia (reversible), teratogenia (es necesario lavado con colestiramina)
SUSTANCIAS BIOLÓGICAS			
<i>Anti-factor de necrosis tumoral α</i>			
Etanercept	0,8 mg/kg s.c. semanal o 0,4 mg/kg s.c. dos veces a la semana (dosis máxima 50 mg/semana)	Poliartritis Oligoartritis persistente o extendida sistémica	Inmunodepresor, preocupación por un tumor maligno, enfermedad desmielinizante, reacción de tipo lupus, reacción en la zona de la inyección
Infliximab*	3-10 mg/kg i.v. cada 4-8 semanas	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba, reacción a la infusión
Adalimumab	10 a <15 kg: 10 mg s.c. semanas alternas 15 a <30 kg: 20 mg s.c. semanas alternas >30 kg: 40 mg s.c. semanas alternas	Igual que lo citado arriba	Igual que lo citado arriba
<i>Inmunoglobulina contra el antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico</i>			
Abatacept	<75 kg: 10 mg/kg/dosis i.v. cada 4 semanas 75-100 kg: 750 mg/dosis i.v. cada 4 semanas >100 kg: 1.000 mg/dosis i.v. cada 4 semanas s.c. una vez a la semana: 10 a <25 kg: 50 mg 25 a <50: 87,5 mg ≥50 kg: 125 mg	Poliartritis	Inmunodepresor, preocupación por un tumor maligno, reacción a la infusión
<i>Anti-CD20</i>			
Rituximab*	750 mg/m ² i.v. 2 semanas × 2 (dosis máxima 1.000 mg)	Poliartritis	Inmunodepresor, reacción a la infusión, encefalopatía multifocal progresiva
<i>Inhibidores de la interleucina 1</i>			
Anakinra*	1-2 mg/kg s.c. al día (dosis máxima 100 mg/día)	Sistémico	Inmunodepresor, molestias digestivas, reacción en el sitio de la inyección
Canakinumab	15-40 kg: 2 mg/kg/dosis s.c. cada 8 semanas >40 kg: 150 mg s.c. cada 8 semanas	Sistémico	Inmunodepresor, cefaleas, molestias digestivas, reacción en el sitio de la inyección
Rilonacept*	2,2 mg/kg/dosis s.c. semanal (dosis máxima 160 mg)	Sistémico	Inmunodepresor, reacciones alérgicas, dislipidemia, reacción en el sitio de la inyección
<i>Antagonista del receptor para la interleucina 6</i>			
Tocilizumab	i.v. cada dos semanas: <30 kg: 12 mg/kg/dosis cada 2 semanas >30 kg: 8 mg/kg/dosis cada 2 semanas (dosis máxima 800 mg) s.c.: <30 kg: 162 mg/dosis cada 3 semanas ≥30 kg: 162 mg/dosis cada 2 semanas	Poliartritis sistémica Poliartritis	Inmunodepresor, toxicidad hepática, dislipidemia, citopenias, molestias digestivas, reacción a la infusión

i.v., intravenoso; s.c., subcutáneo; v.o., vía oral.

*No está indicado para la AIJ por la Food and Drug Administration estadounidense a partir de 2018.

enfermedad crónica, identificar los recursos comunitarios apropiados y cumplir el protocolo terapéutico.

PRONÓSTICO

Aunque el curso de la AIJ en cada niño es impredecible, podemos establecer algunas generalizaciones pronósticas basándonos en el tipo y el desarrollo de la enfermedad. Los estudios que analizaban el tratamiento de la AIJ antes

de la llegada de los anti-TNFα indicaban que hasta el 50% de los pacientes con AIJ tenía una enfermedad activa que persistía hasta el inicio de la edad adulta, a menudo con limitaciones importantes de las funciones físicas.

Los niños con una enfermedad oligoarticular persistente evolucionan bien, ya que la mayoría alcanza la remisión de la enfermedad. Aquellos con una enfermedad oligoarticular extendida tienen un pronóstico peor. Los niños con oligoartritis, particularmente las niñas con ANA y con un inicio

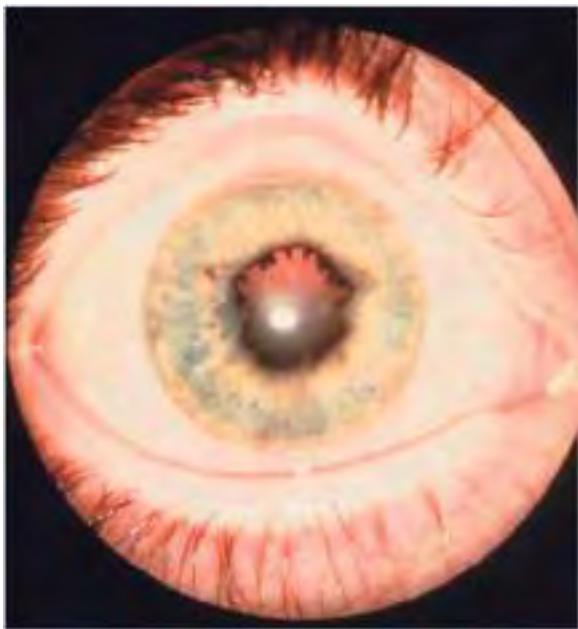


Fig. 180.15 Uveítis anterior crónica que presenta sinequias posteriores y ausencia de inflamación significativa de la esclera. (De Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: Kelley & Firestein's textbook of rheumatology, ed 10, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 107-5, p 1838).

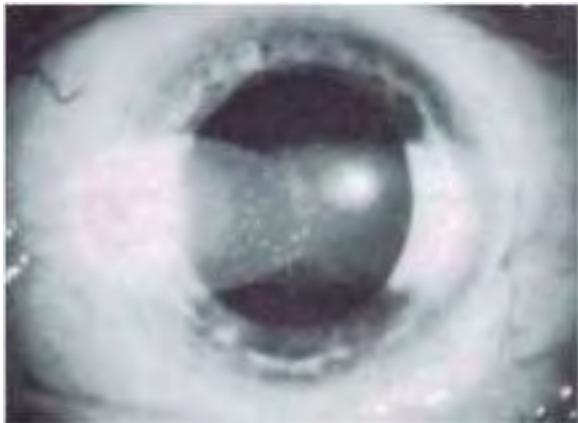


Fig. 180.16 Exploración con lámpara de hendidura que muestra una «turbidez» en el líquido de la parte anterior de la cámara (causado por un incremento del contenido de proteínas) y precipitados corneales en la superficie posterior de la córnea, que representan pequeñas acumulaciones de células inflamatorias. (Por cortesía del Dr. H.J. Kaplan. De Petty RE, Rosenbaum JT: Uveitis in juvenile idiopathic arthritis. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors: Textbook of pediatric rheumatology, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders, Fig 20-3, p 309.)

de la artritis antes de los 6 años de edad, tienen más riesgo de sufrir una uveítis crónica. No hay ninguna asociación entre la actividad o la gravedad de la artritis y la uveítis. La uveítis anterior persistente y descontrolada (v. fig. 180.15) puede provocar sinequias posteriores, cataratas, glaucoma y queratopatías en banda y dar lugar a una ceguera. La morbilidad puede evitarse con un diagnóstico y tratamiento sistémico tempranos.

El niño con una AIJ poliarticular suele tener una inflamación articular activa de evolución más prolongada y requiere un tratamiento inmediato e intensivo. Los indicadores de una enfermedad grave y persistente son el inicio a una edad joven, la presencia de FR o nódulos reumatoideos, de anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico y de muchas articulaciones afectadas. La enfermedad que afecta a la cadera y a las manos y las muñecas se asocia a un pronóstico peor y puede llevar a una afectación funcional significativa.

La AIJs suele ser la más difícil de controlar en cuanto a inflamación articular y manifestaciones sistémicas. El pronóstico peor está relacionado con la distribución poliarticular de la artritis, la fiebre >3 meses y el incremento

de los marcadores inflamatorios, como el número de plaquetas y la VSG, durante >6 meses. Los inhibidores de la IL-1 y la IL-6 han cambiado el tratamiento y han mejorado los resultados en los niños con una enfermedad sistémica grave y prolongada.

Se consideran complicaciones ortopédicas la diferencia en la longitud de las piernas y las contracturas en flexión, particularmente en rodillas, caderas y muñecas. La diferencia en la longitud de las piernas puede controlarse con un alza en el zapato en el lado más corto, con el fin de evitar la escoliosis secundaria. Las contracturas en flexión requieren un control médico intensivo de la artritis, a menudo junto a infiltraciones intraarticulares de corticoides, una inmovilización apropiada y un alargamiento de los tendones afectados. Los quistes poplíteos, si son pequeños o si responden a una infiltración intraarticular de corticoides en la parte anterior de la rodilla, pueden no necesitar tratamiento.

La AIJ puede afectar a la adaptación psicosocial. Los estudios indican que, en comparación con los sujetos controlados, un número significativo de niños con AIJ tiene problemas con la adaptación y el empleo a lo largo de su vida. La incapacidad que no se asocia directamente a la artritis puede continuar hasta el comienzo de la edad adulta en el 20% de los pacientes, junto a síndromes dolorosos crónicos que continúan con una frecuencia similar. Las complicaciones psicológicas, que incluyen problemas de asistencia al colegio y socialización, pueden responder a los consejos ofrecidos por los profesionales en salud mental.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 181

Espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías

Pamela F. Weiss y Robert A. Colbert

El conjunto de enfermedades denominadas *espondiloartropatías* son la **espondilitis anquilosante (EA)**, la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o a la psoriasis, y la artritis reactiva que acontece después de infecciones digestivas o genitourinarias (GU) (**tabla 181.1** y **tabla 181.2**). La **espondiloartritis (EpA)** es más común en adultos, pero todas las formas pueden presentarse durante la infancia con signos y síntomas variables. Muchos niños con EpA se clasifican en las categorías de **artritis idiopática juvenil (AIJ)**, de la **artritis relacionada con entesitis (ARE)** o de la artritis psoriásica. Los niños y adolescentes con EpA, que puede no reunir los criterios de la AIJ, incluyen artritis asociada a EII, EA juvenil (EAJ) y artritis reactiva.

EPIDEMIOLOGÍA

La AIJ se diagnostica cada año en 90 por 100.000 niños en Estados Unidos (v. cap. 180). La ARE es responsable del 10-20% de las AIJ y la edad promedio de inicio es de 12 años. En India, la ARE es la categoría más común de AIJ, siendo el 35% de los casos. A diferencia de otras categorías de AIJ, afecta con más frecuencia a hombres que a mujeres y es responsable del 60% de los casos de ARE. La EA está presente en el 0,2-0,5% de los adultos y aproximadamente el 15% de los casos empiezan en la infancia. Estos trastornos pueden ser familiares, en gran medida son el resultado de la influencia del antígeno leucocitario humano (HLA)-B27, que se encuentra en >90% de las EAJ y en el 50% de los pacientes con ARE, en comparación con el 7% de los sujetos sanos. Aproximadamente el 20% de los niños con ARE tienen antecedentes familiares de la enfermedad asociada al HLA-B27, como la artritis reactiva, la EA y la EII con sacroilitis.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las espondiloartropatías son enfermedades complejas en las que la predisposición está determinada en gran medida por la información genética. Tan solo se ha definido el 30% de la heredabilidad, siendo el HLA-B27 responsable de dos terceras partes del total, y >100 loci de genes aditivos representan solo un tercio. Los genes que influyen en las respuestas a interleucina (IL)-23 (p. ej., *CARD9*, *IL23R*, *JAK2*, *TYK2*, *STAT3*) y en la función de HLAB-27 (*ERAP1*) son particularmente importantes. Las

Tabla 181.1 Superposición de las características de las espondiloartropatías*

CARACTERÍSTICA	ESPONDILITIS ANQUILOSANTE JUVENIL	ARTRITIS PSORIÁSICA JUVENIL	ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	ARTRITIS REACTIVA
Entesitis	+++	+	+	++
Artritis axial	+++	++	++	+
Artritis periférica	+++	+++	+++	+++
Positividad del HLA-B27	+++	+	++	+++
Positividad de anticuerpos antinucleares	-	++	-	-
Positividad del factor reumatoide	-	-	-	-
ENFERMEDAD SISTÉMICA:				
Ojos	+	+	+	+
Piel	-	+++	+	+
Mucosas	-	-	+	+
Aparato digestivo	-	-	++++	+++

Frecuencia de las características: -, ausente; +, <25%; ++, 25-50%; +++, 50-75%; +++, 75% o más.

De Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Elsevier/Saunders.

Tabla 181.2 Microorganismos etiológicos de la artritis reactiva

PROBABLE	POSIBLE
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Shigella</i> spp.	
<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Salmonella typhimurium</i>	<i>Mycoplasma fermentans</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Campylobacter jejuni</i> y <i>coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Cryptosporidium</i>
	<i>Entamoeba histolytica</i>
	<i>Giardia lamblia</i>
	<i>Brucella abortus</i>
	<i>Clostridium difficile</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>

De Kim PS, Klausmeier TL, Orr DP: Reactive arthritis: a review, *J Adolesc Health* 44:309-315, 2009, (Table 2, p 311).

propiedades inusuales del HLA-B27, como su tendencia a plegarse mal y a formar estructuras de superficies celulares anormales pueden presentar un papel. Las infecciones por ciertos patógenos digestivos o GU pueden desencadenar artritis reactiva (v. tabla 181.2 y capítulo 182). La microbiota intestinal alterada y una respuesta inmune anormal ante la microbiota normal podrían también presentar un papel en la patogenia. Las articulaciones inflamadas y las entesitis en las EpA contienen linfocitos T y B, macrófagos, osteoclastos, fibroblastos en proliferación y osteoblastos, con la activación de la vía de la IL-23/IL-17. La pérdida ósea y la osteoproliferación en y alrededor de la superficie articular y los cuerpos vertebrales de las articulaciones en la EA de duración prolongada contribuyen a una morbilidad significativa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas que ayudan a distinguir la EpA de otras formas de artritis juvenil son la artritis del esqueleto axial (articulaciones sacroiliacas) y las caderas, la entesitis (inflamación en la zona del tendón, los ligamentos o la unión de la cápsula articular al hueso), la inflamación ocular sintomática (uveítis anterior aguda) y la inflamación digestiva incluso sin EII (v. tablas 181.1 y 181.3).

Artritis relacionada con entesitis

Un niño tiene ARE si presenta, *o bien* artritis y entesitis, *o bien* artritis o entesitis, con al menos 2 de las siguientes características: 1) sensibilidad articular sacroiliaca o dolor inflamatorio lumbosacro, 2) presencia del HLA-B27, 3) inicio de artritis después de los 6 años de edad, 4) uveítis anterior aguda y 5) antecedentes de enfermedad asociada al HLA-B27 (ARE, sacroilitis con EII,

artritis reactiva o uveítis anterior aguda) en un familiar de primer grado. Los pacientes con psoriasis (o antecedentes de psoriasis en un familiar de primer grado), con un resultado positivo en la prueba del factor reumatoide (FR) o con artritis sistémica, quedan excluidos de este grupo. Durante los primeros 6 meses de la enfermedad, la artritis es típicamente asimétrica y afecta a 4 o menos articulaciones. Las afectadas con más frecuencia son las rodillas, los tobillos y las caderas. La inflamación de las articulaciones pequeñas de los pies, o *tarsitis*, es muy indicativa de ARE. La entesitis es típicamente asimétrica y afecta con más frecuencia a las extremidades inferiores. Más del 40% de los niños presentan pruebas radiográficas o clínicas de artritis sacroiliaca articular como parte de la enfermedad; aproximadamente el 20% presentan evidencia de artritis de la articulación sacroiliaca al diagnóstico. Cuando afecta a la articulación sacroiliaca o a otras articulaciones axiales, los niños pueden experimentar **dolor de espalda inflamatorio** (tabla 181.4), dolor de cadera y dolor alterante de una nalga u otra. Los pacientes también pueden sentir dolor a la palpación de la parte baja de la espalda o con la compresión de la pelvis. El riesgo de artritis de la articulación sacroiliaca es más elevado en niños HLA-B27 positivos y que presentan una proteína C reactiva (PCR) elevada. La sacroilitis sin tratamiento puede, aunque no siempre, evolucionar a la EA, pero no están claros los factores de riesgo de la progresión.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica es responsable de aproximadamente el 5% de las AIJ. Las características clínicas habituales de la artritis psoriásica son las lesiones punteadas en las uñas (fig. 181.1), la onicólisis y la dactilitis (edema «de tipo salchicha» en los dedos de las manos y de los pies).

Los niños tienen artritis psoriásica si tienen artritis y psoriasis o artritis y al menos 2 de las siguientes: 1) dactilitis, 2) lesiones punteadas de las uñas u onicólisis y 3) psoriasis en algún pariente de primer grado. La presencia de psoriasis ayuda al diagnóstico, pero no es necesaria. El inicio de la enfermedad alcanza su apogeo durante la edad preescolar y los primeros años de la adolescencia. Los niños que la sufren durante los años preescolares suelen ser del sexo femenino, con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y con riesgo de inflamación ocular asintomática. El inicio de la enfermedad en la adolescencia afecta por igual a los dos性. En la mayoría de los niños, la artritis es asimétrica y afecta a cuatro o menos articulaciones durante la presentación. Puede afectar a las articulaciones grandes (rodillas y talones) y a las pequeñas (dedos de las manos y de los pies). Aunque no es frecuente la afectación de la parte distal de la articulación interfalángica, esta es muy indicativa del diagnóstico. La entesitis es detectable en el 20-60% de los pacientes y parece más frecuente en los que presentan la enfermedad a una edad más avanzada. Puede afectar a las articulaciones axiales (sacroiliaca) y rizomélicas (cadera) en más del 30% de los niños; el riesgo de artritis axial es más alto en aquellos que tienen el HLA-B27 positivo.

Espondilitis anquilosante juvenil

La EAJ suele empezar con oligoartritis y entesitis. La artritis afecta predominantemente a las extremidades inferiores y a menudo a la cadera. En

Tabla 181.3	Criterios de clasificación de la espondiloartritis (EpA) de la Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS)
EPA AXIAL	EPA PERIFÉRICA
En pacientes con dolor de espalda ≥3 meses y edad de inicio <45 años	En pacientes con síntomas periféricos UNICAMENTE
Sacroilitis en imagen* más ≥1 criterio(s) de EpA o HLA-B27 más ≥2 criterios de EpA	Artritis o entesitis o dactilitis más
Criterios de EpA	≥1 criterio(s) de EpA
• Dolor de espalda inflamatorio (DEI)	• Uveítis
• Artritis	• Psoriasis
• Entesitis (talón)	• Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa
• Uveítis	• Infección previa
• Dactilitis	• HLA-B27
• Psoriasis	• Sacroilitis en imágenes*
• Enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa	o
• Buena respuesta a los AINE	≥2 otros criterios de EpA
• Antecedentes familiares de EpA	• Artritis
• HLA-B27	• Entesitis
• PCR elevada	• Dactilitis
	• DEI alguna vez
	• Antecedentes familiares de SpA

*Inflamación activa (aguda) en RM que sugiera sacroilitis asociada a EpA. Sacroilitis definida radiográficamente de acuerdo a los criterios de NY.
AINE, antiinflamatorios no esteroideos; PCR, proteína C reactiva.

Adaptada de Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al: The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis. Part II. Validation and final selection, *Ann Rheum Dis* 68(6):777-783, 2009; y The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general, *Ann Rheum Dis* 70(1):25-31, 2011.

Tabla 181.4 | Síntomas característicos del dolor de espalda inflamatorio

Dolor nocturno con rigidez matutina (y mejoría al incorporarse)
No hay mejoría con el descanso
Mejoría con el ejercicio
Inicio insidioso
Buena respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos



Fig. 181.1 Lesiones puntuadas en las uñas (punta de flecha) y «dedo en salchicha» (dactilitis) del dedo índice izquierdo en una niña con artritis psoriásica juvenil. (De Petty RE, Malleon P: Spondyloarthropathies of childhood, *Pediatr Clin North Am* 33:1079-1096, 1986.)



Fig. 181.2 Pérdida de la movilidad en la región dorsolumbar de la columna en un niño con espondilitis anquilosante. La parte inferior de la columna permanece recta cuando el paciente se inclina hacia delante.

comparación con la EA de inicio en el adulto, la enfermedad axial y el dolor de espalda inflamatorio son menos frecuentes al comienzo de la enfermedad, mientras que la entesitis y la artritis periférica son más frecuentes. La EA se diagnostica en función de los criterios de Nueva York (NY) modificados si hay pruebas radiográficas suficientes de sacroilitis (sacroilitis de grado 2 o mayor en los dos lados o al menos de grado 3 en uno) y si el paciente reúne al menos uno de los criterios clínicos que implican el dolor de espalda inflamatorio, la limitación de movimiento en la columna lumbar (fig. 181.2) o la limitación en la expansión torácica. La EAJ se presenta si el paciente es <16 años. Se usa con frecuencia la EA de *inicio* juvenil para describir la EA del adulto cuando los síntomas empiezan antes de los 16 años, pero los criterios completos se cumplen más tarde.

Para completar los criterios de NY modificados para la EA, los pacientes han de tener cambios radiográficos en las articulaciones sacroiliacas así como secuelas clínicas de enfermedad axial. Debido a que la sacroilitis radiográfica puede tardar muchos años en desarrollarse en los adultos e incluso más en

los niños y a que las secuelas clínicas pueden retrasarse más, la **Assessment of SpondyloArthritis International Society** ha elaborado criterios para identificar la EpA axial prerradiográfica. Para cumplir los criterios de la EpA axial, los pacientes deben tener dolor de espalda durante al menos 3 meses y sacroilitis en la radiografía (inflamación aguda en la RM o sacroilitis radiográfica definida por los criterios de NY) más 1 característica de la EpA (p. ej., dolor de espalda inflamatorio, artritis, entesitis [talón], uveítis, dactilitis, psoriasis, enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa, buena respuesta a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE], antecedentes familiares de EpA, HLA-B27 o PCR elevada). Además, los pacientes pueden cumplir los criterios de EpA si tienen el HLA-B27 y al menos 2 características de EpA. Estos criterios tienen baja sensibilidad y especificidad en la población pediátrica, pero, en ausencia de otros criterios pediátricos alternativos, pueden ser útiles como guía para evaluar la EpA axial prerradiográfica.

Artritis con enfermedad inflamatoria intestinal

La presencia de eritema nudoso, pioderma gangrenoso, aftas orales, dolor abdominal, diarrea, fiebre, pérdida de peso o anorexia en un niño con artritis crónica debería levantar sospechas de EII. Dos patrones de artritis complican la EII. La **poliartritis** que afecta a las articulaciones grandes y pequeñas es más frecuente y suele reflejar la actividad de la inflamación intestinal. Con menor frecuencia tiene lugar la **artritis en el esqueleto axial** que incluye las articulaciones sacroiliacas. Al igual que en la artritis psoriásica, la presencia del HLA-B27 es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad axial. La gravedad de la afectación axial depende de la actividad digestiva.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio de inflamación sistémica con elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la PCR son variables en la mayoría de las espondiloartropatías y pueden estar o no presentes al inicio de la enfermedad. No hay FR ni ANA, excepto en los niños con artritis psoriásica, de los cuales hasta el 50% tiene ANA positivos. El HLA-B27 está presente en aproximadamente el 90% de niños con EAJ, en comparación con aproximadamente el 7% de los sujetos sanos, pero es menos frecuente en la ARE y en otros tipos de EpA.

Pruebas de imagen

Las radiografías tradicionales detectan los cambios óseos crónicos y la alteración, pero no la inflamación reactiva. Los cambios radiográficos tempranos en las articulaciones sacroiliacas incluyen los bordes desdibujados y las erosiones que pueden dar lugar al ensanchamiento del espacio articular. La **esclerosis** empieza de forma característica en el lado ilíaco de la articulación (fig. 181.3). Las articulaciones periféricas pueden mostrar **osteoporosis** periarticular, con pérdida de los bordes corticales definidos en las zonas de entesitis, y finalmente pueden mostrar erosiones o espolones óseos (entesofitos). La forma cuadrada de los ángulos de los cuerpos vertebrales y la formación de sindesmositos que dan lugar a la clásica «columna de bambú», características de la EA avanzada, no son frecuentes en la enfermedad temprana, particularmente en la infancia. La TC, como las radiografías, puede detectar cambios óseos crónicos pero no la inflamación activa y tiene la desventaja de una exposición mayor a la radiación. El método de referencia para la visualización temprana de la sacroilitis es la prueba de la presencia de

edema en la médula ósea adyacente a la articulación en la RM con secuencias sensibles a fluidos como la recuperación de la inversión cortas en T1 (STIR). El gadolinio no añade valor al estudio de las articulaciones sacroiliacas si se usa la STIR. La RM revelará las anomalías antes que la radiografía simple. También se usa la RM corporal total para evaluar el esqueleto axial en adultos con la enfermedad temprana, ya que puede detectar lesiones vertebrales además de cambios sacroiliacos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El inicio de la artritis después del antecedente reciente de diarrea o síntomas de uretritis o conjuntivitis puede indicar una **artritis reactiva** (v. cap. 182). El dolor en la parte baja de la espalda puede estar provocado por una artritis supurativa de la articulación sacroiliaca, una osteomielitis de la pelvis o la columna, un osteoma osteoide en los elementos posteriores de la columna, una polimiositis de los músculos pélvicos o tumores malignos. Además, deben considerarse las causas mecánicas como la espondilolistesis, la espondilolistesis y la enfermedad de Scheuermann. El dolor de espalda secundario a una **fibromialgia** afecta generalmente a las partes blandas de la porción superior de la espalda siguiendo un patrón simétrico y se asocia a puntos dolorosos bien localizados y trastornos del sueño (v. cap. 193.3). La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (necrosis avascular de la cabeza femoral), el deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral y la condrolirosis también pueden manifestarse con dolor sobre el ligamento inguinal y pérdida de la rotación interna de la articulación de la cadera, pero sin otros rasgos de EpA, como la afectación de otras entesitis y articulaciones. Una radiografía o una RM son cruciales para distinguir estas enfermedades.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son controlar la inflamación, minimizar el dolor, conservar la función y evitar la anquilosis (artrodésis de los huesos adyacentes), y para ello se emplea una combinación de fármacos antiinflamatorios, fisioterapia y educación. Los regímenes terapéuticos para la EpA comprenden la monoterapia o el tratamiento combinado con AINE, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) o fármacos biológicos. Los AINE, como el naproxeno (15-20 mg/kg/día), suelen emplearse al principio y pueden enlentecer la progresión del daño estructural (formación y crecimiento de sindesmositos) si se usan continuamente. Con una enfermedad relativamente benigna, los corticoides intraarticulares (p. ej., el hexacetonido/acetonido de triamcinolona) también pueden ayudar a controlar la inflamación articular periférica. Sin embargo, para una enfermedad moderada y para la EAJ suele ser necesario añadir un fármaco de segunda línea. Los FARME como la sulfasalazina (más de 50 mg/kg/día; máximo 3 g/día) o el metotrexato (10 mg/m^2) pueden ser beneficiosos para la artritis periférica, pero no se ha demostrado que estos fármacos mejoren la enfermedad axial en los adultos. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) (p. ej., etanercept, infliximab, adalimumab) han reducido los síntomas y han mejorado la función en los adultos con EA, y hay pruebas de que se han observado respuestas similares en los niños. No está claro si los inhibidores del TNF tienen alguna repercusión en el daño estructural en la EA confirmada, lo que subraya la necesidad de un reconocimiento temprano y unos tratamientos mejores. Los fármacos que inhiben a IL-17 y IL-23/IL-12 (secukinumab y ustekinumab, respectivamente) también reducen la clínica de la enfermedad en adultos con EA, pero aún no se han estudiado en niños.

El programa de tratamiento para todos los niños con EpA debería incluir fisioterapia y ejercicio de baja intensidad. El ejercicio para mantener la amplitud de movimiento en la espalda, el tórax y las articulaciones afectadas debería instituirse al principio de la evolución de la enfermedad. Las plantillas a medida y las taloneras son particularmente útiles en el tratamiento de la entesitis dolorosa en el pie y puede ser práctico usar almohadas para colocar las extremidades inferiores mientras el niño está en la cama.

PRONÓSTICO

Los estudios observacionales indican que la actividad de la enfermedad durante más de 5 años en la EpA juvenil predice la discapacidad. La enfermedad remite en menos del 20% de los niños con EpA 5 años después del diagnóstico. Los factores asociados a la progresión de la enfermedad son la tarsitis, la positividad del HLA-B27, la artritis de cadera en los primeros 6 meses y el inicio de la enfermedad después de los 8 años. No se han respondido aún preguntas importantes, como por ejemplo qué pacientes con ARE presentarán una EA o EAJ. La evolución de la EAJ comparada con la de la EA de inicio en la edad adulta indica que una enfermedad que precise una artroplastia de cadera es más frecuente en los niños, pero que la enfermedad axial es más grave en los adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



Fig. 181.3 Sacroilitis avanzada en un varón con espondilitis anquilosante. Las dos articulaciones sacroiliacas muestran una esclerosis extensa, una erosión de los bordes articulares y un ensanchamiento aparente del espacio articular.

Capítulo 182

Artritis reactiva y postinfecciosa

Pamela F. Weiss y Robert A. Colbert

Además de provocar la artritis mediante una infección microbiana directa (p. ej., artritis séptica; v. cap. 705), los microbios activan respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, que pueden llevar a la generación y depósito de complejos inmunitarios, así como a una reactividad cruzada con uno mismo mediada por anticuerpos o linfocitos T. Además, los microbios pueden influir en el sistema inmune de formas que promueven indirectamente en la propensión a las enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario como el lupus eritematoso sistémico (LES), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis idiopática juvenil (AIJ) y la espondiloartritis. Las **artritis reactivas** y las **artritis postinfecciosas** se definen como una inflamación articular causada por una reacción inflamatoria estéril precedida por una infección reciente. Nosotros empleamos el término *artritis reactiva* para referirnos a la artritis que ocurre después de infecciones enteropácticas o urogenitales y *artritis postinfecciosa* para describir la que sucede después de una enfermedad infecciosa que clásicamente no se considera del grupo de las artritis reactivas, como la infección por virus o por estreptococos del grupo A. En algunos pacientes se han demostrado componentes no viables de microorganismos iniciadores en las articulaciones afectadas y la presencia de la bacteria viable, aunque no cultivable, dentro de la articulación continúa, siendo un tema de investigación.

La evolución de la artritis reactiva es variable y puede remitir o progresar a una espondiloartritis crónica como la espondilitis anquilosante (v. cap. 181). En la artritis postinfecciosa, el dolor o el edema articular suele ser transitorio, dura menos de 6 semanas y no comparte necesariamente el patrón típico de la espondiloartritis de afectación articular. No siempre es clara la distinción entre la artritis postinfecciosa y la reactiva, ni clínica ni fisiopatológicamente.

PATOGENIA

La artritis reactiva sigue habitualmente a una infección entérica por especies de *Salmonella*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica* o *Campylobacter jejuni*, o a una infección de la vía genitourinaria (GU) por *Chlamydia trachomatis*. *Escherichia coli* y *Clostridium difficile* también son microorganismos causales entéricos, aunque con menor frecuencia (v. tabla 181.2). La **fiebre reumática** aguda provocada por el estreptococo del grupo A (v. caps. 182 y 210.1), la artritis asociada a la endocarditis infecciosa (v. cap. 464) y la tenosinovitis asociada a *Neisseria gonorrhoeae* son similares en algunos aspectos a la artritis reactiva.

Aproximadamente el 75% de los pacientes con artritis reactiva tiene el HLA-B27. También se ha propuesto la eliminación incompleta de las bacterias y de los productos bacterianos, como el ADN, como un factor en la artritis reactiva. No hay ninguna relación con las manifestaciones clínicas de los trastornos infecciosos específicos. En la artritis postinfecciosa se han aislado varios virus (rubéola, varicela-zóster, herpes simple, citomegalovirus) de las articulaciones de los pacientes. Se han identificado antígenos de otros virus (p. ej., hepatitis B, adenovirus) en los inmunocomplejos del tejido articular.

Los pacientes con artritis reactiva que expresan el HLA-B27 tienen una mayor frecuencia de uveítis aguda y sintomática y otras manifestaciones extraarticulares. Además, el HLA-B27 es un factor de riesgo de inflamación intestinal persistente tras infecciones digestivas, incluso después de la resolución de la infección inicial, y aumenta significativamente el riesgo de que el sujeto presente con el tiempo una espondiloartritis crónica. No obstante, la artritis reactiva también se da en pacientes sin el HLA-B27, lo que subraya la importancia de otros genes en la predisposición a la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas de la artritis reactiva comienzan aproximadamente de 3 días a 6 semanas después de una infección. La tríada clásica de artritis, uretritis y conjuntivitis es relativamente infrecuente en los niños. La artritis suele ser asimétrica, oligoarticular, con una predilección por las extremidades inferiores. Puede darse la dactilitis, y la entesitis es habitual afectando hasta al 90% de los pacientes; (fig. 182.1). Pueden aparecer manifestaciones cutáneas



Fig. 182.1 Entesitis: edema de la cara posterior del talón izquierdo y de la cara lateral del tobillo. (Por cortesía de Nora Singer, Case Western Reserve University and Rainbow Babies' Hospital.)



Fig. 182.2 Queratodermia blenorragica. (Por cortesía del Dr. M.F. Rein y los Centers for Disease Control and Prevention Public Health Image Library, 1976. Image #6950.)

como la balanitis circinada, la vulvitis ulcerosa, máculas o placas o erosiones orales eritematosas, el eritema nudoso, paroniquia, erosiones dolorosas o pústulas en la punta de los dedos, y la queratodermia hemorrágica, que tiene una apariencia similar a la psoriasis pustulosa (fig. 182.2). Los síntomas sistémicos pueden ser fiebre, malestar y astenia. Algunos menos comunes pueden ser conjuntivitis, neuritis óptica, compromiso de la válvula aórtica, piuria estéril y polineuropatía. Al principio del curso de la enfermedad, los marcadores de la inflamación —velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva y plaquetas— pueden estar notablemente elevados. Las manifestaciones clínicas pueden durar de semanas a meses.

Es vital estar familiarizado con otras causas de artritis postinfecciosa cuando se está considerando un diagnóstico de artritis reactiva. Muchos virus se asocian a la artritis postinfecciosa y pueden dar como resultado patrones particulares de afectación articular (tabla 182.1). Los virus de la rubéola y de la hepatitis B afectan típicamente a las articulaciones pequeñas, mientras que la parotiditis y la varicela suelen afectar a las grandes, especialmente a las rodillas. El **síndrome de artritis-dermatitis de la hepatitis B** se caracteriza por un exantema urticariano y una poliartritis migratoria simétrica que imitan a la enfermedad del suero. La artropatía asociada a la rubéola puede seguir a una infección natural y, con poca frecuencia, a la vacuna de la rubéola. Suele aparecer en mujeres jóvenes, con una mayor frecuencia al aumentar la edad, y es poco frecuente en niños preadolescentes y en varones. La artralgia de las rodillas y las manos suele comenzar en los 7 días siguientes al inicio del exantema o 10-28 días después de la vacunación. El parvovirus B19, que es responsable del eritema infeccioso (quinta enfermedad), puede provocar artralgias, edema articular simétrico y rigidez matutina, sobre todo en mujeres adultas y con menor frecuencia en los niños. La artritis aparece de forma ocasional durante la infección por citomegalovirus y puede ocurrir durante las infecciones de varicela, pero no es habitual después de la provocada por el virus de Epstein-Barr. La varicela también puede complicarse con una artritis supurativa, generalmente secundaria a la infección por estreptococos del

Tabla 182.1

Virus asociados a la artritis

TOGAVIRUS	HERPESVIRUS
RUBIVIRUS	Epstein-Barr
Rubeola	Citomegalovirus
ALFAVIRUS	Varicela-zóster
Río Ross	Herpes simple
Chikungunya	
O'nyong-nyong	
Mayaro	
Sindbis	
Ockelbo	
Pogosta	
ORTHOPOXVIRUS	
Virus de la viruela	PARAMIXOVIRUS
Virus vaccinia	Parotiditis
Parvovirus	
ADENOVIRUS	FLAVIVIRUS
Adenovirus 7	Virus Zika
	HEPADNAVIRUS
	Hepatitis B
	ENTEROVIRUS
	Virus ECHO
	Virus Coxsackie B

Adaptada de Infectious arthritis and osteomyelitis. En Petty RE, Laxer R, Lindsley CB, et al: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2015, Saunders Elsevier.

grupo A. El VIH se asocia a una artritis que se parece a la psoriásica más que a la AIJ (v. cap. 180).

La **artritis postestreptocócica** puede seguir a una infección por estreptococos del grupo A o G. Es típicamente oligoarticular, afecta a las articulaciones de las extremidades inferiores y los síntomas benignos pueden persistir durante meses. Difiere de la fiebre reumática, que típicamente manifiesta una poliartritis migratoria dolorosa de duración breve. Debido a que en ocasiones se ha demostrado mediante ecocardiografías lesiones valvulares después de una enfermedad aguda, algunos médicos consideran que la artritis postestreptocócica es una forma incompleta de fiebre reumática aguda (v. cap. 210.1). Ciertos tipos de HLA-DRB1 pueden predisponer a los niños a sufrir artritis postestreptocócica (HLA-DRB1*01) o fiebre reumática aguda (HLA-DRB1*16).

La **sinovitis transitoria (sinovitis tóxica)**, otra forma de artritis postinfecciosa, afecta sobre todo a la cadera, a menudo después de una infección de las vías respiratorias superiores (v. cap. 698.2). Los niños varones de 3 a 10 años son los más afectados y tienen un dolor agudo intenso en la cadera (ingle), con dolor referido al muslo o a la rodilla, que dura aproximadamente 1 semana. La VSG y el número de leucocitos suelen ser normales. Las exploraciones ecográfica o radiográfica pueden confirmar un ensanchamiento del espacio articular secundario al derrame. Suele ser necesaria la aspiración del líquido sinovial para excluir la artritis séptica y es típico que dé lugar a una mejoría clínica considerable. Se cree que el desencadenante es vírico, aunque no se han identificado los microbios responsables.

Se han descritos casos de **artritis no supurativa** en niños, generalmente en adolescentes varones, asociada a acné grave en el tronco. Los pacientes suelen tener fiebre y una infección persistente en las lesiones pustulosas. El síndrome de la **artritis piógena (estéril), el pioderma gangrenoso y el acné (quistico)**, un trastorno autosómico dominante causado por una mutación en el gen *PSTPIP1*, es una enfermedad autoinflamatoria de difícil tratamiento que ha respondido a la anakinra o al tratamiento con anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral en algunos pacientes. En la infancia empiezan episodios recurrentes de artritis erosiva, mientras que el acné quístico y las lesiones ulceradas dolorosas del pioderma gangrenoso comienzan en la adolescencia. Los episodios recurrentes pueden asociarse también a una miopatía estéril y durar varios meses.

La **endocarditis infecciosa** puede asociarse a artralgias, artritis o signos que hacen pensar en vasculitis, como los nódulos de Osler, las lesiones de Janeway y las manchas de Roth. La artritis postinfecciosa, debida quizás a inmunocomplejos, también aparece en niños con infecciones por *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* del tipo b y *Mycoplasma pneumoniae*.

DIAGNÓSTICO

Una infección GU o digestiva reciente puede indicar un diagnóstico de artritis reactiva, pero no es una prueba diagnóstica. Un hemograma completo, los reactantes de fase aguda, un grupo metabólico completo y un análisis de orina pueden ser útiles para excluir otras causas. Aunque pueden realizarse coprocultivos o cultivos de las vías GU para intentar aislarlos, los microorganismos desencadenantes no suelen encontrarse mientras la artritis está presente. Los resultados de las radiografías son inespecíficos o normales. El diagnóstico de una infección estreptocócica previa con pruebas de anticuerpos (contra la estreptolisina O y anti-ADNse B) puede ayudar a identificar la artritis postinfecciosa. Hay que excluir la enfermedad del suero asociada al tratamiento antibiótico de una infección anterior.

Debido a que la infección precedente puede ser lejana o benigna y a menudo el paciente no la recuerda, también es muy importante excluir otras causas de artritis. La artritis aguda y dolorosa que afecta solo a una articulación indica una artritis séptica y es obligada una aspiración articular. La osteomielitis puede provocar dolor y un derrame en una articulación adyacente, pero se asocia con más frecuencia a un dolor óseo focal y a la palpación sobre la zona de la infección. La artritis que afecta a una sola articulación, en particular a la rodilla, también puede ser secundaria a la enfermedad de Lyme en zonas endémicas. El diagnóstico de la artritis postinfecciosa suele establecerse por exclusión y después de que la artritis se haya resuelto. La asociada a síntomas digestivos o a pruebas de función hepática anómalas puede deberse a una hepatitis infecciosa o autoinmunitaria. La artritis o la espondiloartritis pueden aparecer en niños con EII, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa (v. cap. 362.1). Cuando dos o más líneas de células sanguíneas están disminuidas o se reducen progresivamente en un niño con artritis deberían considerarse firmemente la infección por parvovirus, el síndrome de activación del macrófago (hemofagocítico) y la leucemia. La artritis persistente (>6 semanas) indica la posibilidad de una enfermedad reumática, como la AIJ (v. cap. 180) y el LES (v. cap. 183).

TRATAMIENTO

No es necesario un tratamiento específico en la mayoría de los casos de artritis reactiva o postinfecciosa. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) suelen ser necesarios para el tratamiento del dolor y la limitación funcional. A menos que se sospeche que está en curso una infección por *Chlamydia*, no se justifican intentos de tratar el microorganismo causal. Si los edemas o las artralgias recidivan, es necesaria una nueva evaluación para excluir una infección activa o una enfermedad reumática en desarrollo. Pueden emplearse inyecciones intraarticulares de corticoides en las articulaciones refractarias o muy afectadas una vez que se ha desarrollado la infección aguda. Los corticoides sistémicos o los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) no suelen estar indicados, pero pueden considerarse en una enfermedad crónica. Debería incentivarse la participación en las actividades físicas, y puede ser necesaria la fisioterapia para mantener las funciones normales y evitar la atrofia muscular. Para la artritis postinfecciosa causada por enfermedad estreptocócica, las recomendaciones actuales incluyen la profilaxis con penicilina durante al menos 1 año. A menudo se recomienda la profilaxis prolongada, pero la duración es controvertida y puede ser necesario individualizarla.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

La artritis postinfecciosa después de infecciones víricas suele resolverse sin complicaciones, a menos que se asocie a la afectación de otros órganos, como la **encefalomielitis**. Los niños con artritis reactiva después de una infección entérica experimentan en ocasiones una EII meses o años después de su inicio. En los niños diagnosticados de artritis reactiva se han descrito la **uveítis** y la **carditis**. La artritis reactiva, especialmente después de una infección entérica bacteriana o de la vía GU por *C. trachomatis*, tiene la capacidad de dar lugar a una artritis crónica, particularmente una espondiloartritis (v. cap. 181). La presencia de HLA-B27 o características sistémicas significativas incrementan el riesgo de enfermedad crónica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 183

Lupus eritematoso sistémico

Rebecca E. Sadun, Stacy P. Ardoin
y Laura E. Schanberg

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica, caracterizada por una inflamación multiorgánica y la presencia de autoanticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos propios. El LES aparece en niños y en adultos, y afecta mucho más a mujeres en edad reproductiva. Aunque casi cualquier órgano puede verse afectado, los más habituales son la piel, las articulaciones, los riñones, las células hematopoyéticas, los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central. Pueden verse también signos de inflamación sistémica como fiebre y linfadenopatías. En comparación con los adultos, los niños y los adolescentes con LES tienen una enfermedad más grave, y esta afecta a mayor número de órganos.

ETIOLOGÍA

La patogenia del LES sigue siendo en gran medida desconocida, pero es probable que diversos factores influyan en el riesgo y la gravedad de la enfermedad, incluidos la predisposición genética, el medio hormonal y las exposiciones ambientales.

La predisposición genética al LES está indicada por una asociación a anomalías genéticas específicas, entre ellas las deficiencias congénitas de C1q, C2 y C4, así como varios polimorfismos (p. ej., factor regulador del interferón 5, tirosina-fosfatasa de proteína N22) y el agrupamiento familiar del LES u otras enfermedades autoinmunitarias. Además, ciertos tipos de antígeno leucocitario humano (HLA) (entre ellos el HLA-B8, HLA-DR2 y HLA-DR3) aparecen con mayor frecuencia en pacientes con LES. Aunque este tiene claramente un componente génico claro, su aparición es esporádica en las familias y su concordancia es incompleta (estimada en el 2-5% en gemelos dicigóticos y en el 25-60% en gemelos monocigóticos), lo que indica **genética no mendeliana**, así como la influencia de factores epigenéticos y ambientales. Los pacientes con LES tienen con frecuencia familiares, especialmente madres y hermanas, con LES y otras enfermedades autoinmunitarias.

Debido a que el LES afecta sobre todo a las mujeres, especialmente durante sus años fériles, se sospecha que los factores hormonales son importantes en la patogenia. El 90% de los sujetos afectados son mujeres, lo que hace que el **sexo femenino** sea el factor de riesgo más importante. Es probable que los estrógenos desempeñen una función en el LES, y los estudios de laboratorio y con animales indican que la exposición a los estrógenos promueve la auto-reactividad de los linfocitos B. Los anticonceptivos orales que contienen estrógenos no parecen inducir exacerbaciones en el LES inactivo, aunque el riesgo de estas exacerbaciones puede incrementarse en las mujeres posmenopáusicas que reciben tratamiento hormonal restitutivo.

Las exposiciones ambientales que pueden desencadenar el desarrollo del LES siguen siendo en gran medida desconocidas; ciertas infecciones

víricas, entre ellas por el virus de Epstein-Barr (VEB), pueden intervenir en los sujetos susceptibles, y se sabe que la exposición a la luz ultravioleta (UV) desencadena la actividad de la enfermedad. Las influencias ambientales también pueden inducir modificaciones epigenéticas del ADN, lo que incrementa el riesgo de LES y de lupus inducido por fármacos. En modelos de ratones, fármacos como la procainamida y la hidralazina pueden promover la hipometilación linfocítica y causar un síndrome seudolúpico.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia descrita del LES en niños y adolescentes (1-6/100.000) es inferior que la descrita en adultos (20-70/100.000). La prevalencia del LES es mayor en la raza negra, los asiáticos, los hispanos, los nativos americanos y los procedentes de las islas del Pacífico, tanto en poblaciones de adultos como pediátricas. El LES afecta principalmente a las mujeres, con una relación de 2-5:1 antes de la pubertad, de 9:1 durante los años fériles, y cercana a la relación prepupal en el periodo posmenopáusico. El LES infantil es infrecuente antes de los 5 años y suele diagnosticarse en la adolescencia, con una media de edad en el diagnóstico de 11-12 años. A más del 20% de los sujetos con LES se les diagnostica antes de los 16 años. Algunos definen el inicio del lupus pediátrico como el comienzo de los síntomas antes de los 16 años, y otros al comienzo antes de los 18.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características histológicas más indicativas de LES están en el riñón y la piel. Las manifestaciones renales del LES se clasifican histológicamente siguiendo los criterios de la International Society of Nephrology (v. cap. 538). El hallazgo de una glomerulonefritis proliferativa difusa (clase IV) incrementa significativamente el riesgo de morbilidad renal. Las biopsias renales son útiles para establecer el diagnóstico del LES y establecer las fases de la enfermedad. Suelen encontrarse inmunocomplejos con un depósito «completo» de inmunoglobulinas y complemento. La **erupción discoide** característica representada en la figura 183.1D se caracteriza en la biopsia por hiperqueratosis, formación de coágulos foliculares e infiltración de células mononucleares en la unión dermoepidérmica (UDE). El aspecto histopatológico de las erupciones fotosensibles puede ser inespecífico, pero el estudio inmunofluorescente de la piel afectada y de la no afectada puede revelar una precipitación de inmunocomplejos en la UDE. Esto se llama **prueba de la banda lúpica** y es específica del LES.

PATOGENIA

Una característica del LES es la producción de **autoanticuerpos** dirigidos contra los propios antígenos, particularmente los ácidos nucleicos. Estos antígenos intracelulares se expresan de forma ubicua, pero suelen ser inaccesibles y están encerrados en la célula. Durante la necrosis celular o apoptosis se liberan los antígenos. Las células cutáneas del LES son muy sensibles a la lesión provocada por la luz UV, y la muerte celular resultante da lugar a la liberación del contenido celular, incluidos los antígenos nucleicos. Los sujetos con LES pueden tener un incremento significativo del grado de apoptosis o un deterioro significativo de la facultad de eliminar los restos celulares, lo que conduce a una exposición prolongada de estos antígenos nucleicos en la circulación sanguínea y a una mayor oportunidad de que las células inmunitarias los reconozcan, lo que lleva a la estimulación y a la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B. Los autoanticuerpos circulantes forman inmunocomplejos y los depositan en los tejidos, lo que lleva a la



Fig. 183.1 Manifestaciones mucocutáneas del LES. **A**, Exantema malar; **B**, exantema vasculítico en los dedos del pie; **C**, aftas de la mucosa oral; **D**, exantema discoide con distribución malar.

activación local del complemento, el inicio de la cascada proinflamatoria y, por último, el daño celular. Los anticuerpos frente al **ADN bicatenario** pueden formar inmunocomplejos, depositarse en los glomérulos e iniciar la inflamación que conduce a la glomerulonefritis. Sin embargo, muchos sujetos con LES tienen anticuerpos circulantes contra el ADN bicatenario, pero no nefritis, lo que indica que los autoanticuerpos no son la única vía que conduce a la lesión del órgano final en el LES.

Se ha implicado a los brazos innato y adaptativo del sistema inmunitario en la alteración de la regulación del sistema inmunitario que se observa en el LES. Las cantidades elevadas de producción de interferón (IFN)- α por las células dendríticas (CD) plasmacitoides promueven la expresión de otras citocinas proinflamatorias y quimiocinas, la maduración de los monocitos en CD mielocíticas, la promoción de linfocitos B y T autorreactivos y la pérdida de la autotolerancia. Casi el 85% de los pacientes con LES, pero no todos, muestran este perfil citocínico, conocido como **firma del interferón del tipo I**. Otras citocinas con una mayor expresión en el LES son la interleucina (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-21, el factor de necrosis tumoral α , el IFN- γ y el estimulador del linfocito B (**BLyS**), también conocido como factor activador del linfocito B (**BAFF**).

Los linfocitos B y T muestran alteraciones funcionales en esta enfermedad. En el LES activo se ha deteriorado la tolerancia de las poblaciones de linfocitos B y ha aumentado la autorreactividad, lo que mejora su capacidad de producir autoanticuerpos después de exponerse a un autoantígeno. Además, citocinas como el BLyS/BAFF pueden promover un número y una función anómalas de los linfocitos B. Las anomalías de los linfocitos T en el LES son un aumento del número de linfocitos T memoria y una disminución del número y la función de los linfocitos T reguladores. Los linfocitos T del LES presentan una transmisión de señales anómala y un incremento de la autorreactividad. Como resultado de ello son resistentes a las vías normales de la apoptosis. Además, la presencia neutrofílica puede identificarse en el 65% de los pacientes adultos con LES y se ha reconocido recientemente como un biomarcador potencial para la nefritis lúpica activa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cualquier sistema orgánico puede verse afectado por el LES, por lo que las posibles manifestaciones clínicas son variadas (tablas 183.1 y 183.2). Su presentación en la infancia o en la adolescencia difiere un poco de la observada en los adultos. Los síntomas que suelen presentar los niños son fiebre, astenia, anomalías hematológicas, artralgias y artritis. La artritis suele presentarse en el primer año siguiente al diagnóstico; la artritis puede ser dolorosa, presentar tumefacción indolora, a menudo con rigidez por la mañana y es normalmente una **poliartritis simétrica** que afecta a las articulaciones grandes y pequeñas. A menudo hay una tenosinovitis, pero los cambios en las erosiones articulares u otros cambios radiológicos son muy infrecuentes.

La enfermedad renal en el LES suele ser asintomática, lo que subraya la necesidad de vigilar con atención la presión arterial y los análisis de orina; en los adolescentes, el LES se puede presentar con un **síndrome nefrótico** o **insuficiencia renal** con el predominio de los síntomas de edema, astenia, cambios en el color de la orina, náuseas y vómitos. Como los síntomas y hallazgos del LES pueden aparecer de forma seriada a lo largo de varios años y no tienen por qué presentarse a la vez, el diagnóstico puede exigir un seguimiento longitudinal. El LES suele caracterizarse por períodos de exacerbación e inactividad de la enfermedad o por una evolución más exacerbada. Las **complicaciones neuropsiquiátricas** pueden aparecer con o sin el LES aparentemente activo, lo que supone un desafío diagnóstico particularmente difícil en los adolescentes, quienes ya presentan un alto riesgo de alteración del estado anímico (fig. 183.2). Las complicaciones del LES a largo plazo y su tratamiento, entre ellas la aterosclerosis acelerada y la osteoporosis, se manifiestan en las fases inicial y media de la vida adulta. Es una enfermedad que evoluciona con el tiempo en todos los sujetos afectados y surgen manifestaciones nuevas incluso muchos años después del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del LES requiere una evaluación clínica y de laboratorio que revele la enfermedad multiorgánica característica y excluya otras causas, entre ellas las infecciones y los tumores malignos. La presencia de 4 de los 11 criterios de clasificación del LES del **American College of Rheumatology (ACR)** de 1997, de forma simultánea o acumulativa en el tiempo, establece su diagnóstico (tabla 183.3). Hay que señalar que, aunque no es necesario un resultado positivo en la prueba de anticuerpos antinucleares (ANA) para el diagnóstico del LES, el lupus sin ANA es sumamente raro. Los ANA son muy sensibles del LES (95-99%), pero no son muy específicos (~50%). Los ANA pueden ser positivos muchos años antes de que diagnóstico de LES esté establecido. Sin embargo, la mayoría de pacientes asintomáticos con ANA positivo no tienen LES u otras enfermedades autoinmunitarias.

ÓRGANO DIANA	POSIBLES MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Constitucional	Astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, linfadenopatía
Osteomuscular	Artritis, miositis, tendinitis, artralgias, mialgias, necrosis avascular, osteoporosis
Piel	Exantema malar, exantema discoide (anular), exantema fotosensible, vasculitis cutánea (petequias, púrpura palpable, úlceras en los dedos, gangrena, urticaria), lividez reticular, anomalías capilares periungueales, fenómeno de Raynaud, alopecia, aftas bucales y nasales, paniculitis, sabañón, alopecia
Renal	Hipertensión, proteinuria, hematuria, edema, síndrome nefrótico, insuficiencia renal
Cardiovascular	Pericarditis, miocarditis, anomalías en el sistema de conducción, endocarditis de Libman-Sacks
Neuropsiquiátrico	Convulsiones, psicosis, encefalitis, ictus, mielitis transversa, depresión, deterioro cognitivo, cefaleas, migrañas, seudotumor, neuropatía periférica (mononeuritis múltiple), polineuropatía, miastenia gravis, corea, neuritis óptica, parálisis de los nervios craneales, plexopatía, estados confusionales agudos, trombosis de seno dural, meningitis aséptica, depresión, psicosis, trastorno de ansiedad
Pulmonar	Pleuritis, enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, embolia pulmonar
Hematológico	Citopenias inmunitarias (anemia hemolítica, trombocitopenia o leucopenia), anemia por inflamación crónica, hipercoagulabilidad, microangiopatía trombótica, trombocitopenia
Digestivo	Hepatoesplenomegalia, pancreatitis, vasculitis que afecta al intestino, enteropatía con pérdida de proteínas, peritonitis
Ocular	Vasculitis retiniana, escleritis, episcleritis, edema de papila, sequedad ocular, neuritis óptica
Otros	Síndrome de activación macrofágica

Los anticuerpos contra el ADN bicatenario y los **anti-Smith** son específicos del LES (~98%) pero no tan sensibles (40-65%). La **hipocomplementemia**, aunque frecuente en el LES, no es uno de los criterios de la clasificación del ACR; la hipocomplementemia se ha añadido a los criterios actualizados validados por las **Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)** en 2012 (tabla 183.4). Otras diferencias en los criterios de las SLICC son la adición de la alopecia no cicatricial, manifestaciones cutáneas y neurológicas adicionales del lupus y una prueba de Coombs directa positiva sin anemia hemolítica. Los criterios de las SLICC han sido validados para el LES pediátrico y han demostrado presentar una sensibilidad más alta (el 93 frente al 77%) pero una especificidad más baja (el 85 frente al 99%) que los criterios de la ACR.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La **enfermedad multiorgánica** es el signo característico del LES. Debido al amplio conjunto de manifestaciones clínicas posibles se considera en el diagnóstico diferencial de muchos escenarios clínicos, entre ellos las fiebres inexplicadas, el dolor articular, la artritis, los exantemas, las citopenias, la nefritis, el síndrome nefrótico, los derrames pleurales o pericárdicos u otras anomalías cardiopulmonares y la psicosis de nueva aparición, trastornos del movimiento o convulsiones. En los pacientes a los que finalmente se diagnostica de LES pediátrico, el diagnóstico diferencial inicial comprende a menudo las infecciones (septicemia, VEB, parvovirus B19, endocarditis), las neoplasias malignas (leucemia y linfoma), la glomerulonefritis postestreptocócica,

Tabla 183.2

Frecuencia de los aspectos clínicos de niños y adolescentes con lupus eritematoso sistémico

ASPECTO CLÍNICO*	EN EL PRIMER AÑO DEL DIAGNÓSTICO (%)	EN CUALQUIER MOMENTO (%)
Fiebre	35-90	37-100
Linfadenopatías	11-45	13-45
Hepatoesplenomegalia	16-42	19-43
Pérdida de peso	20-30	21-32
Artritis	60-88	60-90
Miositis	<5	<5
Cualquier afectación de la piel	60-80	60-90
Exantema malar	22-68	30-80
Exantema discoide	<5	<5
Fotosensibilidad	12-45	17-58
Úlcera en mucosa	25-32	30-40
Alopecia	10-30	15-35
Otros exantemas	40-52	42-55
Nefritis	20-80	48-100
Enfermedad neuropsiquiátrica	5-30 [†]	15-95 [†]
Psicosis	5-12	8-18
Convulsiones	5-15	5-47
Dolor de cabeza	5-22	10-95
Disfunción cognitiva	6-15	12-55
Estado confusional agudo	5-15	8-35
Afectación nerviosa periférica	<5	<5
Enfermedad cardiovascular	5-30	25-60
Pericarditis	12-20	20-30

*No todas las publicaciones mostraron todas las características o incidencia en el primer año.

[†]Tenía la mayor prevalencia de enfermedad del sistema nervioso central, pero no se describió la incidencia en el primer año.

[†]Cefalea referida en el 95% de los pacientes.

De Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 23.5, p 291).

otros trastornos reumáticos (artritis idiopática juvenil, vasculitis) y el lupus inducido por fármacos.

El **lupus inducido por fármacos** se refiere a la presencia de manifestaciones de LES desencadenadas por la exposición a fármacos específicos, como la hidralacina, minociclina, muchos antiepilepticos, las sulfamidas y los fármacos antiarrítmicos (tabla 183.5). En los sujetos propensos al LES, estos fármacos pueden actuar como desencadenantes del LES real, pero más frecuentemente, estas sustancias provocan un síndrome seudolúpico reversible. A diferencia del LES, el lupus inducido por fármacos afecta igualmente a mujeres y varones. Una predisposición genética a una acetilación lenta de los fármacos puede incrementar el riesgo de lupus inducido por fármacos. Los **anticuerpos circulantes contra la histona** suelen estar presentes en el lupus inducido por fármacos; estos anticuerpos solo se detectan en hasta el 20% de los sujetos con esta enfermedad. La hepatitis, que es infrecuente en el LES, es más habitual en el lupus inducido por fármacos. Los sujetos con este lupus tienen menos probabilidades de mostrar anticuerpos frente al ADN bicatenario, hipocomplementemia y enfermedad renal o neurológica significativa. Al contrario que en el LES, las manifestaciones de lupus inducido por fármacos se resuelven habitualmente después de retirar los medicamentos que lo han provocado; sin embargo, la recuperación completa puede durar varios meses o años, requiriendo tratamiento con hidroxicloroquina, AINE y/o corticoides.

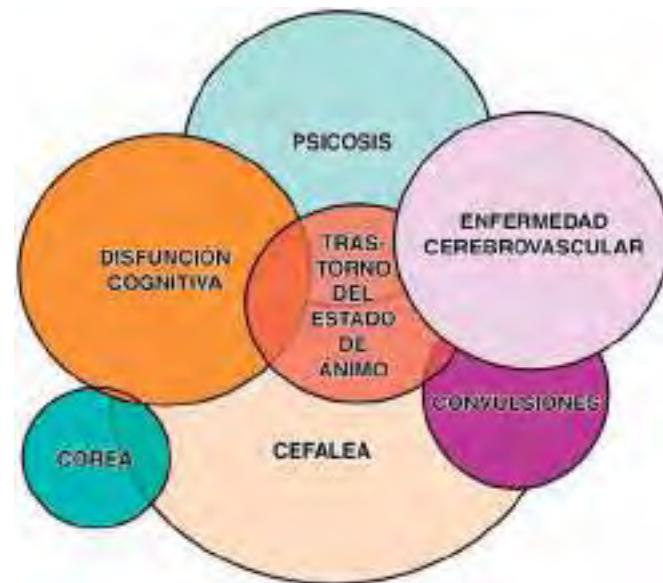


Fig. 183.2 Síntomas neuropsiquiátricos solapados en el LES pediátrico. Los pacientes con LES pediátrico suelen tener más de un síntoma neuropsiquiátrico, en particular las convulsiones. (De Silverman E, Eddy A: *Systemic lupus erythematosus*. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors, *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders/Elsevier, Fig 21-17, p 329.)

Tabla 183.3

Criterios de clasificación revisados por el American College of Rheumatology (ACR) de 1997 para el lupus eritematoso sistémico*

Exantema malar
Exantema discoide
Fotosensibilidad
Úlceras orales o nasales
Artritis
No erosiva, ≥2 articulaciones
Serositis
Pleuritis, pericarditis o peritonitis
Manifestaciones renales[†]
Biopsia renal consistente
Proteinuria persistente o moldes renales
Convulsiones o psicosis
Manifestaciones hematológicas[†]
Anemia hemolítica
Leucopenia (<4.000 leucocitos/mm ³)
Linfopenia (<1.500 leucocitos/mm ³)
Trombocitopenia (<100.000 trombocitos/mm ³)
Anormalidades inmunológicas[†]
Anticuerpo positivo anti-ADN de doble cadena o anti-Smith
Resultado falso positivo de la prueba de reagina plasmática rápida, resultado positivo de la prueba de anticoagulante lúpico, o elevación de anticardiolipina IgG o anticuerpo IgM
Resultado positivo de la prueba de anticuerpos antinucleares

*La presencia de 4 de los 11 criterios establece el diagnóstico de LES. Estos criterios se desarrollaron para la clasificación en ensayos clínicos y no para el diagnóstico clínico.

[†]Cada uno de estos criterios cuenta como un criterio único si se cumple una o más definiciones.

Adaptada de Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El 95-99% de los pacientes con LES presenta ANA. Los ANA tienen una especificidad escasa en el LES, ya que más del 20% de los sujetos sanos también tiene ANA, lo que hace que la prueba de detección de ANA tenga

Tabla 183.4

Criterios de clasificación del lupus eritematoso sistémico de las Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)*

CRITERIOS CLÍNICOS**Lupus cutáneo agudo**

Exantema malar, lupus ampolloso, variante de LES del tipo necrólisis epidérmica tóxica, exantema lúpico maculopapular, exantema lúpico fotosensible o lupus cutáneo subagudo

Lupus cutáneo crónico

Exantema discoide crónico, panículitis lúpica, lupus mucoso, lupus eritematoso túmido, sabañones lúpicos, solapamiento de lupus discoide/líquen plano

Úlceras orales o nasales**Alopecia no cicatricial****Sinovitis (≥ 2 articulaciones)****Serositis**

Pleuresía o dolor pericárdico ≥ 1 día, derrame o roce pleural, derrame o roce pericárdico, signos de pericarditis en ECG

Renal

Presencia de moldes de hematíes o relación proteína/creatinina en orina que representa >500 mg de proteína/24 horas

Neurológico

Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía periférica o craneal o estado confusional agudo

Anemia hemolítica

Leucopenia ($<4.000/\text{mm}^3$) o linfopenia ($<1.000/\text{mm}^3$)

Trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$)

CRITERIOS INMUNOLÓGICOS

Anticuerpos antinucleares positivos

Anticuerpos contra ADN bicanterario positivos

Anticuerpos anti-Smith positivos

Positividad de anticuerpos antifosfolípidicos

Anticoagulante lúpico positivo, falso resultado positivo en reagina plasmática rápida, título medio a alto de anticuerpos anticardiolipídicos (IgA, IgG, IgM) o anticuerpo anti- β_2 -glucoproteína I positivo (IgA, IgG, IgM)

Complemento bajo

C3, C4 o CH50 bajos

Prueba de Coombs directa positiva

*La presencia de 4 criterios (incluido al menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico) establece el diagnóstico de LES. La nefritis lúpica comprobada por biopsia con anti-ADN bicanterario o ANA positivos también satisface el diagnóstico de LES. Estos criterios se desarrollaron para la clasificación en ensayos clínicos y no para el diagnóstico clínico.

Adaptada de Petri M: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 64(8):2677-2686, 2012.

Tabla 183.5

Fármacos asociados al lupus inducido por fármacos

ASOCIACIÓN DEFINITIVA

Minociclina, procainamida, hidralazina, isoniazida, penicilamina, diltiazem, interferón α , metildopa, clorpromazina, etanercept, infliximab, adalimumab

ASOCIACIÓN PROBABLE

Difenilhidantoína, etosuximida, carbamazepina, sulfasalazina, amiodarona, quinidina, rifampicina, nitrofurantoína, β -bloqueantes, litio, captotril, interferón γ , hidroclorotiazida, gliburida, docetaxel, penicilina, tetraciclina, estatinas, oro, valproato, griseofulvina, gemfibrocilo, propiltiouracilo

poco valor como prueba de cribado cuando se usan aisladamente. Los títulos elevados son más sugerentes de una enfermedad autoinmune subyacente, pero los títulos de ANA no se relacionan con la actividad de la enfermedad; por tanto, repetir los valores cuantitativos de los ANA tras el diagnóstico no es útil. Los anticuerpos frente al ADN bicanterario son específicos del LES, y en muchos sujetos las concentraciones de anti-ADN bicanterario se correlacionan con la actividad de la enfermedad, particularmente en aquellos con una nefritis significativa. Los anticuerpos anti-Smith, aunque se encuentran

Tabla 183.6

Autoanticuerpos asociados con frecuencia al lupus eritematoso sistémico

ANTICUERPO	ASOCIACIÓN CLÍNICA
Anti-ADN bicanterario	Específico del diagnóstico de LES Se correlaciona con la actividad de la enfermedad, especialmente la nefritis, en algunos pacientes con LES
Anticuerpo anti-Smith	Específico del diagnóstico del LES
Anticuerpo antirribonucleoproteína (anti-RNP)	Aumenta el riesgo del fenómeno de Raynaud, enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar
Anticuerpo anti-La (anticuerpo anti-SSB)	Asociado al síndrome seco Puede indicar un diagnóstico del síndrome de Sjögren Mayor riesgo de lupus neonatal en descendencia (bloqueo cardíaco congénito) Puede asociarse a manifestaciones cutáneas y pulmonares del LES Puede asociarse al lupus discoide aislado
Anticuerpos antifosfolípidicos (incluidos los anticuerpos anticardiolipídicos)	Aumentan el riesgo de episodios trombóticos arteriales y venosos
Anticuerpos contra la histona	Presentes en la mayoría de pacientes con lupus inducido por fármacos Pueden estar presente en el LES

específicamente en los pacientes con LES, no suelen correlacionarse con la enfermedad activa. Las concentraciones séricas del complemento hemolítico total (CH_{50}), C3 y C4 disminuyen de forma característica durante la enfermedad activa y suelen mejorar con el tratamiento. La tabla 183.6 enumera los autoanticuerpos encontrados en el LES junto a sus asociaciones clínicas. La hipergammaglobulinemia es una observación común pero inespecífica. Los marcadores de inflamación, particularmente la velocidad de sedimentación globular, suelen mostrarse elevados durante la enfermedad activa. La proteína C reactiva (PCR) se correlaciona peor con la actividad de la enfermedad; los valores de PCR elevados de forma significativa suelen reflejar una infección, mientras que las elevaciones leves crónicas pueden indicar un aumento del riesgo cardiovascular.

Los **anticuerpos antifosfolípidicos**, que aumentan el riesgo de coagulación, se encuentran en más del 66% de los niños y adolescentes con LES. Los antifosfolípidos encontrados en el laboratorio incluyen la presencia de anticuerpos anticardiolipídicos o anti- β_2 -glucoproteína, los resultados prolongados en la prueba de coagulación dependiente de los fosfolípidos (tiempo parcial de tromboplastina [TPT], tiempo del veneno de víbora de Russell diluido) y el **anticoagulante lúpico** circulante (que confirma que un TPT prolongado no se corrige con estudios mixtos). Cuando se produce un episodio de coagulación arterial o venosa en presencia de un anticuerpo antifosfolípido, se diagnostica un **síndrome del anticuerpo antifosfolípido**, que puede ocurrir en el contexto del LES (secundario) o independiente de esta enfermedad (primario) (v. cap. 479).

TRATAMIENTO

El tratamiento del LES se adapta a cada individuo y se basa en manifestaciones morbosas específicas y la tolerancia a los medicamentos. Para todos los pacientes, el empleo de cremas con pantalla solar y la evitación de la exposición prolongada a la luz directa del sol y otras luces UV pueden ayudar a controlar la enfermedad y deben reforzarse en todas las visitas del paciente. Se recomienda **hidroxicloroquina** en todos los enfermos que la toleren. Además de tratar las manifestaciones leves de LES como los exantemas y la artritis leve, la hidroxicloroquina evita sus exacerbaciones, mejora los perfiles lipídicos y puede mejorar la mortalidad y las consecuencias renales. Algunos efectos tóxicos posibles son los depósitos retinianos y en consecuencia el deterioro de la visión; por tanto, se recomiendan exploraciones oftalmológicas anuales en los pacientes que tomen hidroxicloroquina, incluyendo pruebas de campo visual automatizadas, así como tomografía de cohärenza

óptica de dominio espectral (SD-OCT). Debido a que los factores de riesgo para la toxicidad ocular incluyen la duración del tratamiento y la dosis, la hidroxicloroquina en el LES nunca debe prescribirse a dosis >6,5 mg/kg (máximo 400 mg diarios), y las nuevas guías oftalmológicas recomiendan limitar la dosis de mantenimiento en 4-5 mg/kg.

Los **corticoides** son la piedra angular del tratamiento de las manifestaciones significativas del LES y actúan con rapidez mejorando el deterioro agudo; los efectos adversos suelen limitar la adherencia del paciente, especialmente de los adolescentes, y sus posibles toxicidades son preocupantes. Es importante limitar la dosis y el tiempo de exposición a los corticoides siempre que sea posible. Las posibles consecuencias del tratamiento con estos son trastornos del crecimiento, aumento de peso, estrías, acné, hiper-glicemia, hipertensión, cataratas, necrosis avascular y osteoporosis. Se desconoce la dosis óptima de corticoides en los niños y adolescentes con LES; la enfermedad grave suele tratarse con dosis altas de metilprednisolona intravenosa (i.v.) (p. ej., 30 mg/kg/día durante 3 días hasta un máximo de 1.000 mg/día, en ocasiones seguido de un periodo de pulsos semanales) y/o dosis altas de prednisona oral (1-2 mg/kg/día). A medida que mejoran las manifestaciones de la enfermedad, la dosis de corticoides se disminuye gradualmente a lo largo de meses. Para la mayoría de pacientes es necesario introducir fármacos inmunosupresores ahorreadores de esteroides para limitar la exposición acumulada a los esteroides.

Los **fármacos inmunosupresores ahorreadores de esteroides** para el tratamiento del LES pediátrico son metotrexato, lefunomida, azatioprina, micofenolato mofetilo (MMF), tacrolimus, ciclofosfamida, rituximab y belimumab. El metotrexato, la lefunomida y la azatioprina suelen emplearse para tratar una enfermedad moderada persistente, incluidas la artritis, la afectación cutánea o hematológica significativa y la enfermedad pleural. La ciclofosfamida, el MMF y la azatioprina son apropiados para el tratamiento de la nefritis lúpica, mientras que el MMF y el rituximab a menudo se usan para manifestaciones hematológicas significativas, como leucopenia grave, anemia hemolítica o trombocitopenia.

La **ciclofosfamida**, normalmente administrada por vía i.v., se reserva para las manifestaciones más graves del LES, que pueden representar una amenaza para la vida, como la enfermedad renal, neurológica y cardiopulmonar. Aunque la ciclofosfamida controla muy bien la enfermedad son significativos los posibles efectos tóxicos, como citopenias, infecciones, cistitis hemorrágica, insuficiencia gonadal prematura y aumento del riesgo de futuros tumores malignos. Prestar atención a la hidratación adecuada puede atenuar el riesgo de una cistitis hemorrágica. Afortunadamente, las mujeres jóvenes tienen un riesgo mucho más bajo de insuficiencia gonadal que las mujeres mayores y el empleo de agonistas de la gonadorelina, como el acetato de leuprorelina, puede ayudar a evitar la insuficiencia gonadal.

El plan de tratamiento consensuado por la **Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance (CARRA)** para el tratamiento de inducción de los recién diagnosticados de **nefritis lúpica proliferativa** (tipo IV) es específico para la población pediátrica con LES. El tratamiento para la nefritis lúpica tipo IV se considera necesario, pero también apropiado para algunos pacientes con nefritis lúpica tipo III, V o VI. El plan de tratamiento de la CARRA aconseja 6 meses de tratamiento de inducción con ciclofosfamida (dada por el Protocolo NIH a 500-1.000 mg/m² i.v. mensualmente) o MMF (600 mg/m², hasta los 1.500 mg, dos veces al día), utilizado en combinación con 1 de los 3 regímenes estandarizados de corticoides. Para los pacientes que no alcanzan una respuesta parcial en 6 meses, es apropiado cambiar de medicación. Para los adolescentes de peso adulto, se puede considerar el régimen de dosificación de ciclofosfamida utilizado en el **Euro-Lupus Nephritis Trial** en lugar de la terapia anterior de 6 meses para reducir la toxicidad de la exposición a la ciclofosfamida. Según este protocolo, se administra una dosis fija de 500 mg cada 2 semanas durante 3 meses; se cree que este régimen reduce los efectos adversos mientras mantiene una eficacia comparable a la nefritis lúpica en adultos, pero no se ha estudiado específicamente en el lupus pediátrico. La adherencia a la medicación oral es muy pobre en el LES pediátrico, lo que debe tenerse en cuenta al sopesar los beneficios de una infusión i.v. frente a una medicación oral dos veces al día, como MMF. La terapia de mantenimiento de la nefritis lúpica consiste en ciclofosfamida cada 3 meses, o MMF, o azatioprina, generalmente durante 36 meses después de completar la terapia de inducción.

Los datos procedentes de ensayos clínicos sobre el uso del **rituximab** en el LES con glomerulonefritis resistente al tratamiento han sido muchas veces decepcionantes, pero los resultados del estudio LUNAR indican un posible beneficio en subpoblaciones de pacientes con LES. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso del **belimumab** (un anticuerpo monoclonal frente al BLyS/BAFF, para el tratamiento del lupus en adultos; cuando se añade al tratamiento estándar del LES, el belimumab mejora múltiples marcadores de gravedad de la enfermedad. Otras terapias que se están estudiando para el tratamiento del lupus son ricerimod (un polipéptido

que corresponde a una secuencia de la proteína snRNP) y anifrolumab (anticuerpo monoclonal para el receptor de IFN- α).

Dado que el LES dura toda la vida, el cuidado óptimo de los niños y los adolescentes con esta enfermedad también incluye prácticas de prevención. A causa del mayor riesgo de arteriosclerosis en el LES es necesario prestar atención a las cifras de colesterol, el consumo de tabaco, el índice de masa muscular, la presión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Aunque el estudio **Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus (APPLE)** no dio su apoyo a la administración de una estatina a todos los niños con LES, los estudios *post hoc* indican que las estatinas deberían considerarse para la prevención primaria de la enfermedad aterosclerótica en ciertas circunstancias clínicas, en particular en pacientes puberales con una PCR alta.

Los pacientes con LES con síndrome antifosfolípido (anticuerpos anti-fosfolípidos y antecedentes de coágulo) son tratados con anticoagulación a largo plazo para prevenir eventos trombóticos. Para los pacientes con LES que tienen anticuerpos antifosfolípidos positivos sin antecedentes de coágulos, muchos reumatólogos pediátricos recetan aspirina (81 mg al día).

Es necesaria la administración de calcio y vitamina D para evitar una osteoporosis futura, particularmente porque los niveles de vitamina D son más bajos en pacientes pediátricos con LES en comparación con los controles sanos de la misma edad. Los estudios sugieren una relación entre la hipovitaminosis D y la susceptibilidad al LES, con un posible papel emergente para la vitamina D en la inmunomodulación.

Las infecciones, particularmente la enfermedad neumocócica, complican con frecuencia el LES, por lo que se recomienda la inmunización de forma rutinaria, incluida la vacunación anual contra la gripe. Además, los pacientes pediátricos con LES de 6 años o más deben recibir una vacuna antineumocócica 13 valente adicional, seguida de la vacuna antineumocócica 23 valente al menos 2 meses después. Es importante tener en cuenta que muchos de los inmunosupresores utilizados en el LES contraindicarán las vacunas vivas. La atención temprana a los episodios febriles debe incluir una evaluación de infecciones graves. Debido a que los pacientes pediátricos con LES tienen un alto riesgo de desarrollar ansiedad y depresión, la detección de depresión también es esencial. El apoyo y las intervenciones de terapia cognitivo-conductual reducen el dolor y aumentan la resiliencia en el LES pediátrico.

Debe recordarse que el embarazo puede empeorar el LES, y las complicaciones obstétricas son comunes. Además, muchos medicamentos utilizados para tratar el LES son teratogénicos, por lo que es importante aconsejar a las adolescentes sobre estos riesgos y facilitar el acceso a las opciones anti-conceptivas adecuadas. La hidroxicloroquina se recomienda durante todo el embarazo de todas las pacientes con LES, y es posible que sea necesario ajustar otros medicamentos.

COMPLICACIONES

En los primeros años del diagnóstico, las causas más frecuentes de muerte en los pacientes con LES son la infección y las complicaciones de la glomerulonefritis y la enfermedad neuropsiquiátrica (**tabla 183.7**). A largo plazo, las causas de mortalidad más frecuentes son las complicaciones de arteriosclerosis y los tumores malignos. El aumento del riesgo de arteriosclerosis

Tabla 183.7 Morbilidad en el lupus infantil

SISTEMA	MORBILIDAD
Renal	Hipertensión, diálisis, trasplante
Sistema nervioso central	Síndrome psiquiátrico de causa orgánica, convulsiones, psicosis, disfunción neurocognitiva
Cardiovascular	Arteriosclerosis, infarto de miocardio, miocardiopatía, valvulopatía
Inmunitario	Infección recurrente, asplenia funcional, tumor maligno
Osteomuscular	Osteopenia, aplastamiento vertebral, necrosis avascular
Ocular	Cataratas, glaucoma, desprendimiento de retina, ceguera
Endocrino	Diabetes, obesidad, retraso del crecimiento, infertilidad, muerte fetal

De Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Elsevier/Saunders.

prematura en el LES no se explica con los factores de riesgo tradicionales y se debe, en parte, al trastorno del mecanismo regulador inmunitario crónico y a la inflamación asociada al LES. El aumento del número de tumores malignos puede deberse a la alteración del mecanismo regulador inmunitario, así como a la exposición a fármacos con capacidad cancerígena.

PRONÓSTICO

La gravedad del LES pediátrico es notablemente peor que la de los LES que empiezan en la vida adulta. Sin embargo, debido a los avances en el diagnóstico y el tratamiento del LES, la supervivencia ha mejorado de forma espectacular durante los pasados 50 años. Actualmente, la supervivencia a los 5 años en el LES pediátrico es de alrededor del 95%, aunque la supervivencia a los 10 años sigue siendo de aproximadamente el 80-90%. Debido a la carga prolongada de la enfermedad, los niños y adolescentes afectados se enfrentan a un riesgo mayor de morbilidad y mortalidad futura por la enfermedad y sus complicaciones, así como a los efectos secundarios de la medicación (v. tabla 183.7). Dada la naturaleza crónica y compleja del LES, lo ideal es que los niños y los adolescentes con la enfermedad sean tratados por reumatólogos pediátricos en una clínica multidisciplinaria con acceso a un grupo completo de pediatras subspecialistas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

183.1 Lupus neonatal

Deborah M. Friedman, Jill P. Buyon,
Rebecca E. Sadun, Stacy P. Ardoín
y Laura E. Schanberg

El lupus eritematoso neonatal (LEN), una entidad distinta del LES, es uno de los pocos trastornos reumáticos que se manifiestan en el recién nacido. El LEN no es una enfermedad autoinmune del feto, sino que es el resultado de una autoinmunidad adquirida de forma pasiva, cuando los autoanticuerpos de inmunoglobulina G materna cruzan la placenta y entran en la circulación fetal. A diferencia del LES, el lupus neonatal no se caracteriza por una desregulación inmune continua, aunque los lactantes con lupus neonatal pueden tener un mayor riesgo de desarrollar una futura enfermedad autoinmune. La gran mayoría de los casos de LEN se asocian con autoanticuerpos **anti-Ro** maternos (también conocidos como anti-SSA), anticuerpos **anti-La** (también conocidos como anti-SSB) o **anti-RNP** (antirribonucleoproteína). A pesar de la clara asociación con los autoanticuerpos maternos, su sola presencia no es suficiente para causar la enfermedad, ya que solo el 2% de los nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro y anti-La desarrollan lupus neonatal. Los hermanos de bebés con LEN tienen una probabilidad del 15-20% de desarrollar LEN. El lupus neonatal parece ser independiente de la salud materna, ya que muchas madres son asintomáticas y solo se identifica que tienen anticuerpos anti-Ro/anti-La tras el diagnóstico de LEN. La mitad de los bebés con LEN nacen de madres con una enfermedad reumática definida, como el síndrome de Sjögren o LES.

Sus manifestaciones clínicas más características son el exantema anular o maculoso que afecta típicamente a la cara (especialmente la zona periorbitaria), el tronco y el cuero cabelludo (fig. 183.3). El exantema puede estar presente en el nacimiento, pero suele aparecer en las primeras 6 a 8 semanas de vida tras exponerse a la luz UV y típicamente dura 3-4 meses. Los lactantes también pueden tener citopenias y hepatitis, estas se dan en el 25% de los casos, pero la complicación más temida es el bloqueo auriculoventricular congénito. Las anomalías del sistema de conducción varían de la prolongación del intervalo PR al bloqueo auriculoventricular completo, con la aparición de una miocardiopatía progresiva en los casos más graves. Las manifestaciones extracardiacas del LEN suelen ser reversibles, mientras que el **bloqueo de tercer grado auriculoventricular congénito** es permanente. Las anomalías del sistema de conducción pueden detectarse en el útero mediante una ecocardiografía fetal a partir de la 16.^a semana de gestación.

La enfermedad cardíaca en el lupus neonatal tiene una mortalidad de aproximadamente un 20%. El LEN cardíaco puede manifestarse como bloqueo cardíaco, cardiomiopatía, disfunción valvular y fibroelastosis endocárdica. La bradicardia fetal por bloqueo cardíaco puede provocar **hidropesía fetal**.

Los estudios de laboratorio indican que durante el desarrollo cardíaco a través de la apoptosis, los antígenos Ro y La pueden exponerse en la superficie de las células cardíacas próximas al nódulo auriculoventricular, lo que hace que estos antígenos sean accesibles a los autoanticuerpos maternos. La unión provoca una respuesta inmunitaria local, que produce una fibrosis dentro del sistema de conducción así como una enfermedad más extensa en



Fig. 183.3 Síndrome de lupus neonatal. Exantema típico, a menudo fotosensible, con una distribución malar que aparece en forma de placas anulares con eritema y descamación. (Reproducida con autorización por escrito de los padres, de Pain C, Beresford MW: Neonatal lupus syndrome, Paediatr Child Health 17:223-227, 2007.)

los casos mortales. En la piel, la exposición a la luz UV provoca daño celular y la exposición consiguiente a los antígenos Ro y La, lo que induce una respuesta inflamatoria local similar a la que produce el exantema característico.

Aunque los datos de los escasos ensayos clínicos han sido heterogéneos, se han empleado corticoides fluorados (dexametasona o betametasona), inmunoglobulinas i.v. (IGIV) a 1-2 g/kg del peso materno, plasmaféresis, hidroxicloroquina y terbutalina (combinada con esteroides) en mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro y anti-La, para evitar la aparición o la progresión de las anomalías cardíacas en el feto.

Lo más alejador son los estudios de cohorte retrospectivos que sugieren que el tratamiento materno con hidroxicloroquina puede reducir la frecuencia y la recurrencia del bloqueo cardíaco congénito. En un estudio de casos y controles de mujeres con lupus y autoanticuerpos anti-Ro conocidos, el uso materno de hidroxicloroquina disminuyó la tasa de enfermedad cardíaca (*odds ratio*, 0,28). Esto se confirmó en un estudio internacional ampliado en el que la tasa de recurrencia de la enfermedad cardíaca fue un 64% menor en mujeres embarazadas que recibieron hidroxicloroquina que en los controles (el 7,5 frente al 21,2%). Todos los datos clínicos sobre el uso de hidroxicloroquina en el embarazo indican seguridad. Los estudios clínicos prospectivos están examinando la eficacia en la prevención del bloqueo cardíaco congénito recurrente en mujeres embarazadas en las que se sabe que son anti-Ro y/o anti-La positivas.

En el útero, los corticoides fluorados parecen mejorar los casos de hidropesía fetal. Además, la adición de terapia con β agonistas para aumentar la frecuencia cardíaca fetal, utilizada en combinación con corticosteroides o IGIV, puede ayudar a prevenir la hidropesía en casos de bloqueo cardíaco fetal grave. Sin embargo, datos recientes del **Research Registry for Neonatal Lupus** sugieren que la dexametasona no es eficaz para prevenir la progresión del bloqueo aislado de tercer grado, lo que influye en la necesidad de estimulación después del nacimiento o la supervivencia general.

Las anomalías significativas del sistema de conducción después del nacimiento se han tratado con electroestimulación cardíaca y en ocasiones IGIV y corticoides, mientras que las miocardiopatías graves pueden necesitar un trasplante cardíaco. Si no se aborda el defecto de conducción, los niños afectados corren el riesgo de intolerancia al ejercicio, arritmias y muerte. Con estimulación cardíaca, los niños con enfermedad del sistema de conducción en ausencia de miocardiopatía tienen un pronóstico excelente.

Las manifestaciones no cardíacas son típicamente transitorias y se manejan de forma conservadora, a menudo solo con tratamiento de soporte. Los corticosteroides tópicos se pueden usar para tratar el exantema del LEN moderado a grave. Las citopenias pueden mejorar con el tiempo, pero los



Fig. 183.4 Algoritmo para el tratamiento del embarazo con anti-Ro ± anti-La. Todos estos embarazos deben incluir el asesoramiento y las ecocardiografías fetales seriadas. AV, auriculoventricular; ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; DE, desviación estándar.

casos graves a veces requieren IGIV. El tratamiento de soporte suele ser adecuado para las manifestaciones hepáticas y neurológicas. A medida que el recién nacido elimina los autoanticuerpos maternos durante los primeros 6 meses de vida, estas manifestaciones inflamatorias se resuelven gradualmente.

Debido a que los autoanticuerpos maternos obtienen acceso al feto a través de la placenta vía FcRn aproximadamente a las 12 semanas de gestación, todas las mujeres embarazadas con anticuerpos anti-Ro y/o anti-La circulantes, o aquellas con antecedentes de descendencia con LEN o bloqueo cardíaco congénito, deben ser seguidas por un cardiólogo pediátrico, con cribado mediante ecocardiografía fetal realizada semanalmente de la semana 16 a la 26 de gestación y luego dos veces a la semana durante 34 semanas. El periodo de mayor vulnerabilidad suele ser de 18 a 24 semanas. Si se encuentra bradicardia fetal durante la monitorización en el útero, y si la ecocardiografía fetal confirma un defecto de conducción, se justifica la detección de anticuerpos maternos anti-Ro y anti-La. La figura 183.4 presenta una propuesta de un algoritmo de gestión.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Los polimorfismos de citocina específicos del promotor del factor de necrosis tumoral (TNF)- α y el número variable de repeticiones en tandem del antagonista del receptor de la interleucina (IL)-1 también pueden incrementar la proclividad genética. Estos polimorfismos son frecuentes en la población general. Habitualmente se refieren antecedentes de una infección en los 3 meses anteriores al inicio de la enfermedad; múltiples estudios han fracasado en el empeño de señalar un microorganismo causante. Predominan los signos constitucionales y los síntomas de las vías respiratorias superiores, pero un tercio de los pacientes describieron antecedente de síntomas digestivos. Los estreptococos del grupo A, las infecciones de las vías respiratorias superiores, las digestivas, el virus Coxsackie B, el toxoplasma, el enterovirus, el parvovirus B19 y muchos otros microorganismos se han propuesto como posibles patógenos en la etiología de la DMJ. A pesar de ello, los resultados de las pruebas de detección de anticuerpos séricos y la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa de la sangre y el tejido muscular en busca de múltiples enfermedades infecciosas han sido infructuosos. Podrían contribuir los factores ambientales, junto al agrupamiento geográfico y estacional descrito. Se han informado aumentos a corto plazo del índice UV antes del inicio de la enfermedad; sin embargo, no se ha formulado ninguna teoría clara sobre la etiología.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de DMJ es aproximadamente de 3 casos/millón de niños/año sin predilección racial. La edad máxima de inicio está entre 4 y 10 años. Hay un segundo máximo de inicio al final de la edad adulta (45-64 años), pero la dermatomiositis de inicio adulto parece ser una entidad claramente distinta en cuanto al pronóstico y la etiología. En Estados Unidos, la proporción de niñas frente a niños con DMJ es de 2:1. Son poco frecuentes varios casos de miositis en una sola familia, pero las enfermedades autoinmunitarias familiares pueden aumentar en aquellas con niños que tienen DMJ, lo que no ocurre en familias con niños sanos. No se han confirmado informes de una asociación estacional, aunque pueden aparecer grupos de casos.

PATOGENIA

El interferón (IFN) aumenta la expresión de genes críticos en la regulación inmunitaria y de la clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), activa los linfocitos citolíticos naturales (NK) y apoya la maduración de las células dendríticas (CD). En los pacientes con dermatomiositis hay una mayor expresión de los productos génicos controlados por los interferones del tipo I, lo que podría correlacionarse con la actividad de la enfermedad, y pueden ser prometedores como biomarcadores clínicos.

Parece que los niños con predisposición genética a la DMJ (HLA-DQA1*0501, HLA-DRB*0301) pueden exponerse de forma prolongada a células químéricas maternas y a un desencadenante ambiental desconocido. Una vez desencadenado el proceso, una cascada inflamatoria con una respuesta del IFN de tipo I estimula la expresión del MHC de la clase I y la

Capítulo 184

Dermatomiositis juvenil

Angela Byun Robinson y Ann M. Reed

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es la miositis inflamatoria más frecuente en los niños y se distingue por una debilidad muscular proximal y por un exantema característico. Las infiltraciones de células inflamatorias provocan una *inflamación vascular*, el problema subyacente en este trastorno.

ETILOGÍA

Las pruebas indican que la etiología de la DMJ es multifactorial, basada en una predisposición genética y en un desencadenante ambiental desconocido. Los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) como el B8, DRB1*0301, DQA1*0501 y DQA1*0301 se asocian a una mayor tendencia a la DMJ en poblaciones seleccionadas. El microquimerismo materno puede participar en su etiología al provocar una enfermedad de injerto contra huésped (EICH) o un fenómeno autoinmunitario. Se han encontrado células maternas persistentes en la sangre y en muestras de tejido de niños con DMJ. Un mayor número de estas células maternas es HLA-DQA1*0501, lo que podría ser útil para la transferencia o la persistencia de estas células híbridas.

maduración de las CD. La expresión aumentada del MHC de la clase I aumenta las moléculas de adhesión, lo que influye en la migración de los linfocitos y da lugar a la infiltración inflamatoria del músculo. En un asa de retroalimentación autorreguladora, la inflamación muscular incrementa la respuesta del IFN del tipo I, lo que regenera el ciclo de la inflamación. Las células implicadas en la cascada inflamatoria son los linfocitos NK (CD56), subgrupos de linfocitos T (CD4, CD8, Th17), los monocitos/macrófagos (CD14) y las CD plasmacitoides. La neopterina, la proteína 10 inducible por el IFN, la proteína quimiotáctica del monocito, la proteína de resistencia del mixovirus y el factor de von Willebrand, así como otros marcadores de la inflamación vascular, pueden estar elevados en los pacientes con DMJ que tienen una inflamación activa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños con DMJ presentan exantema, debilidad progresiva o ambos. Habitualmente, en el momento del diagnóstico se describen fiebre, disfagia o disfonía, artritis, debilidad muscular y astenia ([tablas 184.1 y 184.2](#)).

El exantema es el primer síntoma en el 50% de los casos y aparece simultáneamente con la astenia solo en el 25% de las ocasiones. Los niños suelen mostrar una fotosensibilidad extrema al exponerse a la luz ultravioleta, con eritema generalizado en las zonas expuestas al sol. Si está sobre el tórax y el cuello, a este eritema se le conoce como «**signo del chal**». El eritema suele aparecer en las rodillas y los codos. El **exantema heliotropo** característico es un cambio de color azul-violeta en los párpados que puede asociarse a edema periorbitario ([fig. 184.1](#)). También es muy frecuente el eritema facial que cruza los pliegues nasolabiales, en contraste con el exantema malar que no afecta a la zona nasolabial típico del lupus eritematoso sistémico (LES). Las clásicas **pápulas de Gottron** son placas engrosadas o atróficas brillantes de color rosa luminoso o pálido sobre las articulaciones interfalangicas proximales, las articulaciones interfalangicas distales y ocasionalmente en las rodillas, los codos, las articulaciones pequeñas de los dedos de los pies y los maléolos de los tobillos ([fig. 184.2](#)). El exantema de la DMJ algunas veces se confunde con un ecema o psoriasis. Raramente aparece un exantema eritematoso grueso y con escamas en las palmas de las manos de un niño (conocido como **manos de mecánico**) y en la planta del pie a lo largo de los tendones flexores, que se asocia con los anticuerpos anti-Jo-1.

A menudo son visibles signos de inflamación de los vasos pequeños en los pliegues ungueales y en las encías en forma de asas capilares engrosadas, tortuosas o ausentes ([fig. 184.3C](#)). Las telangiectasias pueden ser visibles a simple vista, pero se visualizan con más facilidad con capilaroscopía o con una lupa (p. ej., oftalmoscopio). Una inflamación vascular acentuada provoca úlceras cutáneas en los dedos de los pies, de las manos, las axilas o los epicontos.

La debilidad asociada a la DMJ suele ser gradual y difícil de diferenciar de la astenia al principio. Es característicamente simétrica y afecta a la parte proximal de músculos como los flexores del cuello, la cintura escapular y los flexores de la cadera. Los padres pueden referir dificultad para subir las escaleras, peinarse y levantarse de la cama. La exploración revela la incapacidad de incorporarse, de que el niño mantenga la cabeza erguida

días después del periodo de lactante y el **signo de Gower** (apoyar las manos sobre los muslos para levantarse desde la posición de sedestación). Los pacientes con DMJ pueden rodar sobre uno de sus lados en lugar de alzarse rectos desde la posición de decúbito para compensar la debilidad del tronco. Aproximadamente la mitad de los niños muestra debilidad muscular como resultado de la inflamación muscular.

Tabla 184.2 Manifestaciones clínicas de la dermatomiositis juvenil durante el curso de la enfermedad

MANIFESTACIÓN	%
Debilidad muscular	90-100
Disfagia o disfonía	13-40
Atrofia muscular	10
Dolor muscular espontáneo y a la presión	30-75
Lesiones cutáneas	85-100
Exantema heliotropo en los párpados	66-95
Pápulas de Gottron	57-95
Exantema eritematoso de zona malar/facial	42-100
Cambios capilares periungueales	80-90
Exantema fotosensible	5-42
Úlceras	22-30
Calcinosis	12-30
Lipodistrofia	11-14
Fenómeno de Raynaud	2-15
Artritis y artralgias	22-58
Contracturas articulares	26-27
Fiebre	16-65
Signos y síntomas digestivos	8-37
Enfermedad pulmonar restrictiva	4-32
Enfermedad pulmonar intersticial	1-7
Afectación cardiaca	0-3

De Rider LG, Lindsley CB, Cassidy JT: Juvenile dermatomyositis. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors, *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Saunders (Table 24.20, p 410).

Tabla 184.1 Criterios diagnósticos de la dermatomiositis juvenil	
Exantema clásico	Exantema heliotrópico en los párpados Pápulas de Gottron
Más 3 de los siguientes:	
Debilidad	Simétrica Proximal
Elevación de las enzimas musculares (≥ 1)	Creatina-cinasa Aspartato transaminasa Ácido láctico deshidrogenasa Aldolasa
Cambios electromiográficos	Potenciales de unidad motora cortos y polifásicos pequeños Fibrilaciones Ondas afiladas positivas Irritabilidad a la inserción Descargas repetitivas de frecuencia alta y extrañas
Biopsia muscular	Necrosis Inflamación



Fig. 184.1 Exantema facial de la dermatomiositis juvenil. Hay eritema sobre el puente de la nariz y las zonas malares con cambios de color violáceo (heliotrópicos) en los párpados superiores.

También se ven afectados los músculos esofágicos y respiratorios, lo que provoca insuficiencia respiratoria y aspiración. Es esencial evaluar la presencia de disfonía o voz nasal, elevación palatina con reflejo nauseoso, disfagia y reflujo gastroesofágico mediante la anamnesis, la exploración física y un estudio de la deglución, si hay síntomas. La debilidad muscular respiratoria puede ser una urgencia médica y llevar a una insuficiencia respiratoria. Los niños con debilidad muscular respiratoria no manifiestan los síntomas típicos de la insuficiencia respiratoria inminente con un aumento del trabajo respiratorio, y muestran **hipercapnia** en lugar de hipoxemia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la dermatomiositis requiere la presencia del exantema característico, así como al menos tres signos de inflamación y debilidad muscular (v. tabla 184.1). Los criterios diagnósticos elaborados en 1975 preceden al uso de la RM y no se han validado en los niños. El diagnóstico suele retrasarse a causa de la naturaleza gradual del inicio de la enfermedad.

La electromiografía (EMG) muestra signos de miopatía (aumento de la actividad de inserción, fibrilaciones y ondas afiladas), así como necrosis

de la fibra muscular (disminuyen la amplitud y la duración del potencial de acción). Los estudios de la conducción nerviosa suelen ser normales a menos que exista atrofia y necrosis muscular grave. Es importante que la EMG se realice en un centro con experiencia en EMG pediátrica y en su interpretación. La biopsia muscular suele estar indicada cuando el diagnóstico es dudoso o para clasificar la gravedad de la enfermedad (fig. 184.3A). La biopsia de los músculos afectados revela necrosis focal y fagocitosis de las fibras musculares, regeneración de la fibra, proliferación del endomisio, infiltrados celulares inflamatorios y vasculitis, y cuerpos de inclusión tubuloreticulares dentro de las células endoteliales. La observación de estructuras linfáticas y vasculopatía puede augurar una enfermedad más grave.

Algunos niños tienen el exantema clásico, pero no debilidad muscular aparente ni inflamación; esta variación se llama **DMJ amiopática** o **dermatomiositis sin miositis**. No está claro si estos niños tienen una enfermedad cutánea aislada o una inflamación muscular leve sin detectar, por lo que corren el riesgo de progresar a una afectación muscular más grave con secuelas a largo plazo como la calcinosis y la lipodistrofia si no son tratadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial depende de los síntomas presentes. Si solo se refiere debilidad sin exantema ni enfermedad atípica, deberían considerarse otras causas de miopatía, como la polimiositis, la miositis relacionada con una infección (gripe A y B, virus Coxsackie B y otras enfermedades víricas), las distrofias musculares (p. ej., Duchenne, Becker), la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré, las endocrinopatías (hipertiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, trastornos paratiroides), las miopatías mitocondriales, síndrome periódico asociado al receptor de TNF (SPART) y los trastornos metabólicos (glucogenosis o lipidosis). Las infecciones asociadas a síntomas musculares prominentes son la triquinosis, la infección por *Bartonella*, la toxoplasmosis y la pionomiositis estafilocócica. La contusión y las lesiones por compresión pueden conducir a una rabdomiólisis transitoria con mioglobinuria. La miositis en los niños también puede asociarse a las vacunas, los fármacos, la hormona de crecimiento y la EICH. El exantema de la DMJ puede confundirse con eccema, dishidrosis, psoriasis, eritema nodoso, exantema malar del LES, telangiectasias capilares del fenómeno de Raynaud y otras enfermedades reumáticas. La inflamación muscular aparece también en los niños con LES, artritis idiopática juvenil, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, enfermedad inflamatoria intestinal y vasculitis con anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo. Las miopatías necrotizantes inmunomediatas se



Fig. 184.2 Exantema de la dermatomiositis juvenil. La piel sobre las articulaciones metacarpofalangicas e interfalangicas proximales puede estar hipertrófica y tener un color rojo pálido (pápulas de Gottron).

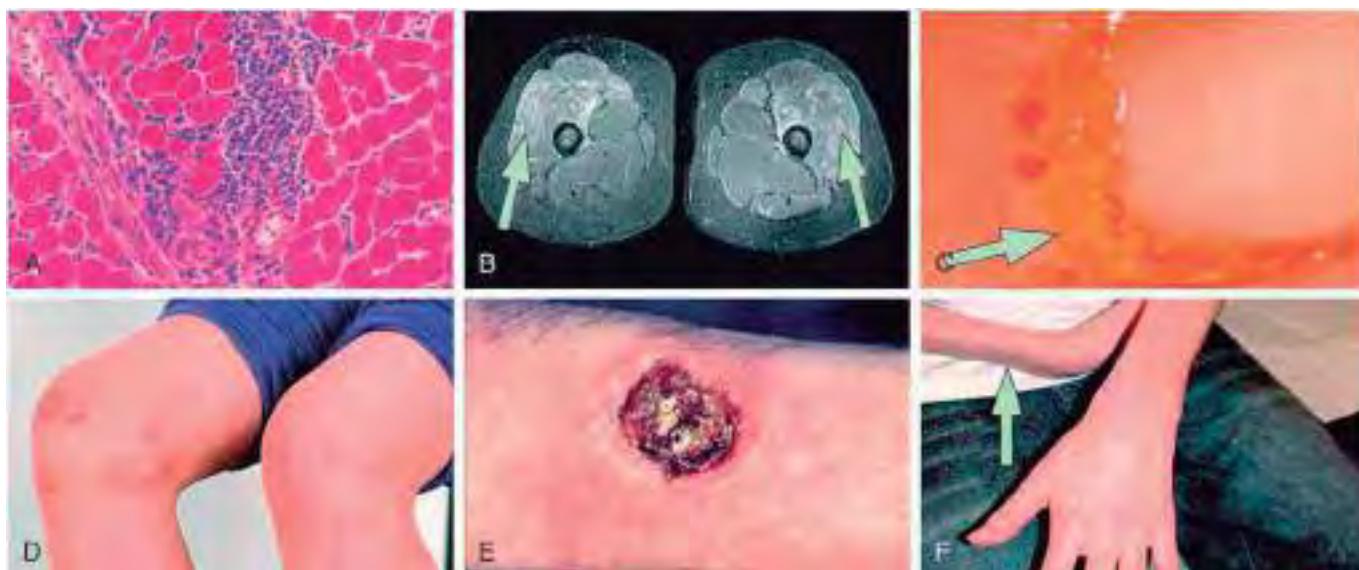


Fig. 184.3 Características de la dermatomiositis juvenil. **A**, Infiltrados inflamatorios perivasculares y perifasciculares con fibras necróticas, atrofia perifascicular y regeneración en una biopsia muscular. **B**, La RM es un indicador sensible de miositis. Las áreas inflamadas aparecen brillantes en las secuencias «short tau inversion recovery (STIR)» (flechas). **C**, Los capilares son con más frecuencia anormales cuando se observan en el pliegue ungual. Se observan cambios típicos de dilatación con extravasación adyacente (flecha). **D**, Alrededor del 30% de los pacientes con dermatomiositis juvenil (DMJ) tienen calcinosis distrófica. **E**, Ulceración cutánea con necrosis central, costra y eritema circundante en el codo de un niño de 10 años con DMJ grave. **F**, Lipotrofia del antebrazo (flecha) en un niño con DMJ. (De Feldman BM, Rider LG, Reed AM, Pachman LM: Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood, Lancet 371:2201-2212, 2008, Fig 3, p 2205.)

Tabla 184.3 Características fenotípicas de los subgrupos clínicos de miositis juvenil

Manifestación	FRECUENCIA DE APARICIÓN (%)		
	DMJ	PMJ	Miositis de solapamiento
Debilidad progresiva muscular proximal	82-100	100	100
Cansancio fácil	80-100	85	84
Pápulas de Grotton	57-91	0	74-80
Exantema heliotropo	66-87	0	40-59
Exantema eritematoso del área malar/facial	42-100	0-6	20-51
Cambios capilares en el pliegue periumbral	25-91	33	67-80
Dolor o sensibilidad muscular	25-83	61-66	55
Pérdida de peso	33-36	52	53
Episodios de caída	40	59	29
Artritis	10-65	0-45	69-80
Fiebre	16-65	0-41	0-49
Linfadenopatía	8-75	0-12	20-22
Disfagia o disfonía	15-44	39	40
Contracturas articulares	9-55	17-42	57-60
Exantema en signo de V o en forma de chal	19-29	3-6	8-14
Disnea de esfuerzo	5-43	17-42	40
Síntomas digestivos	5-37	9-33	6-53
Exantema fotosensible	5-51	0-6	22-40
Fenómeno de Raynaud	9-28	0-24	41-60
Edema	11-34	15	20
Gingivitis	6-30	9	0-37
Ulceración cutánea	5-30	3	20-22
Calcinosis	3-34	6	24
Afectación cardiaca	2-13	36	19
Enfermedad pulmonar intersticial	5	15	26
Lipodistrofia	4-14	3	0-6
Ulceración o sangrado digestivo	3-4	3	4-10

DMJ, dermatomiositis juvenil; PMJ, polimiositis juvenil.

De Rider LG, Lindsley CB, Miller FW: Juvenile Dermatomyositis. En Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, editors: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier, Table 26.4.

caracterizan por necrosis muscular sin infiltración linfocítica. Los anticuerpos contra la partícula de reconocimiento de señal (PRS) o la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) distinguen dos tipos de cada uno de ellos y de DMJ. La tabla 184.3 compara otros trastornos con miositis inflamatoria idiopática juvenil: DMJ, polimiositis juvenil y miositis de tejido conectivo juvenil.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La elevación de las concentraciones séricas de las enzimas derivadas del músculo (creatina cinasa [CK], aldolasa, aspartato transaminasa, alanina transaminasa [ALT], lactato deshidrogenasa) reflejan la inflamación del músculo. No todas las concentraciones de enzimas aumentan con la inflamación en un sujeto en particular; la ALT se eleva con frecuencia en la presentación inicial, mientras que la concentración de CK puede ser normal. La velocidad de sedimentación globular (VSG) suele ser normal y el factor reumatoide (FR) es típicamente negativo. Con la enfermedad crónica



Fig. 184.4 Calcificaciones en la dermatomiositis. **A**, Efectos cutáneos de la calcificación. **B**, Signos radiográficos de calcificación.

puede haber anemia. Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en >80% de los niños con DMJ. Los resultados de las pruebas serológicas están divididos en 2 grupos: **anticuerpos asociados a miositis (AAM)** y **anticuerpos específicos de miositis (AEM)**. Los AAM se asocian a DMJ pero no son específicos y pueden verse tanto en condiciones solapadas como en otras enfermedades reumáticas. Los AEM son específicos de miositis. La presencia de AAM, así como de SSA, SSB, Sm, ribonucleoproteína (RNP) y ADN bicatenario puede aumentar la probabilidad de superposición de enfermedades o de miositis del tejido conectivo. Los anticuerpos frente a Pm/Scl identifican un subgrupo pequeño y distinto de miopatías, con una evolución prolongada de la enfermedad a menudo complicada con fibrosis intersticial pulmonar y afectación cardíaca. Similar a lo visto en los adultos, la presencia de AEM en la DMJ como los anti-Jo-1, anti-Mi-2, anti-p155/140, anti-NXP2 y otros autoanticuerpos específicos de la miositis ayudan a distinguir los diferentes subgrupos clínicos y pueden predecir la aparición de complicaciones, aunque sigue habiendo diferencias en ciertos aspectos como las neoplasias malignas entre los adultos y los niños. Los anticuerpos anti-p155/140, también conocidos como TIF-1-γ, se encuentran en el 23-30% de los niños con DMJ y están asociados con exantemas fotosensibles, ulceración y lipodistrofia. A diferencia de los adultos, este anticuerpo no está asociado a malignidad en niños con DMJ. Los anticuerpos anti-MJ, también conocidos como NXP2, se encuentran en el 12-23% de los niños con DMJ y se asocian a calambres, atrofia muscular, contracturas y disfonía. Los anticuerpos anti-MDA5 se han encontrado recientemente en el 7-33% de los niños con DMJ, y están relacionados con el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial.

Los estudios radiográficos ayudan al diagnóstico y al tratamiento médico. La RM potenciada en T2 y supresión grasa (fig. 184.3B) identifica las zonas activas de la enfermedad, lo que reduce el error de muestreo y aumenta la sensibilidad de la biopsia muscular y de la EMG, cuyos resultados no son diagnosticados en el 20% de los casos si el procedimiento no está dirigido por la RM. Podemos encontrar un exantema extenso y unos resultados anómalos en la RM, a pesar de unas concentraciones séricas normales de las enzimas musculares. La biopsia muscular suele demostrar pruebas de la actividad y cronicidad de la enfermedad que no se sospechan solo a partir de las concentraciones séricas de las enzimas.

Un estudio con contraste de la deglución puede demostrar la disfunción palatina y el riesgo de aspiración. Las pruebas de función pulmonar detectan un defecto restrictivo que es compatible con la insuficiencia respiratoria y una reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono por la fibrosis alveolar asociada a otras enfermedades del tejido conjuntivo. La medida seriada de la capacidad vital o de la fuerza de inspiración negativa puede confirmar cambios en la insuficiencia respiratoria, especialmente en un grupo de enfermos hospitalizados. La calcinosis se ve fácilmente en las radiografías, a lo largo de los planos fasciales y dentro de los músculos. (figs. 184.3D y 184.4)

TRATAMIENTO

Es esencial la ayuda de un reumatólogo pediátrico con experiencia para establecer un curso apropiado de tratamiento en un niño con DMJ. Antes de la llegada de los corticoides, un tercio de los pacientes mejoraba espontáneamente, un tercio tenía una evolución crónica y persistente, y un tercio moría por la enfermedad. Los corticoides alteran el curso de la misma, lo que rebaja la morbilidad y la mortalidad. El metotrexato disminuye la duración del tratamiento con corticoides y, por tanto, reduce la morbilidad de los efectos tóxicos esteroideos. Las gammaglobulinas intravenosas (i.v.) se usan frecuentemente como un complemento del tratamiento de la enfermedad

grave y pueden darse a 2 g/kg (máximo 70 g) cada dos semanas en 3 dosis, después cada 4 semanas cuando se necesite. Los planes de tratamiento consensuados para guiar el tratamiento de los niños de Norteamérica con DMJ están disponibles de la **Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance** en la red a través de PubMed.

Los corticoides siguen siendo la piedra angular del tratamiento. En un niño clínicamente estable sin astenia debilitante se suele empezar con 2 mg/kg/día de prednisona oral (máx. 60 mg diarios). Los niños con afectación digestiva absorben peor los corticoides orales y requieren la administración i.v. En los casos más graves, con insuficiencia respiratoria o bucofaríngea, se emplean pulsos de dosis altas de metilprednisolona (30 mg/kg/día durante 3 días, dosis máxima 1 g/día) con administración i.v. semanal o mensualmente junto a corticoides orales diarios si es necesario. La dosis de corticoides disminuye progresiva y lentamente durante un periodo de 12 meses, después de que se normalicen los marcadores de la inflamación (enzimas musculares) y se recupere la fuerza.

El metotrexato semanal oral, i.v. o subcutáneo (dosis menor de 1 mg/kg o 15 mg/m², máxima de 40 mg) se usa con frecuencia como un fármaco ahorrador de corticoides en la DMJ. El uso simultáneo del metotrexato reduce a la mitad la dosis acumulativa de corticoides necesaria para controlar la enfermedad. Los riesgos del metotrexato son la inmunosupresión, las discrasias en el hemograma, la hepatitis química, la toxicidad pulmonar, las náuseas y vómitos y la teratogenicidad. El ácido fólico suele administrarse con el metotrexato empezando con una dosis de 1 mg al día para reducir la toxicidad y los efectos adversos de la inhibición del folato (afas bucales, náuseas, anemia). Los niños que están tomando fármacos inmunosupresores, como el metotrexato, deberían evitar las vacunas con virus vivos, aunque se recomienda la vacuna inactivada de la gripe una vez al año. Un ensayo internacional descubrió que la combinación de metotrexato más corticoides fue mejor que el uso de corticoides solamente y con menos efectos secundarios que los corticoides más ciclosporina A.

La hidroxicloroquina tiene un riesgo de toxicidad menor y se usa como un fármaco secundario que modifica la enfermedad para reducir el exantema y mantener la remisión. Suele administrarse en dosis de 4-6 mg/kg/día por vía oral en forma de comprimidos o líquido. Se recomienda el seguimiento oftalmológico 1-2 veces al año para vigilar que no se produzca la toxicidad retiniana. Otros efectos adversos son la hemólisis en los pacientes con deficiencias en la glucosa-6-fosfato, la intolerancia digestiva y la decoloración de la piel y el pelo.

El uso del rituximab en un ensayo de pacientes dependientes de los esteroides con miopatías inflamatorias resistentes, incluida la DMJ, no logró el criterio principal del estudio de demostrar una diferencia en el tiempo de mejoría entre los individuos que recibieron rituximab en el momento basal o a las 8 semanas, pero, en general, el 83% de todos los pacientes cumplieron la definición de mejora en el ensayo. Los informes del uso de otras sustancias biológicas se basan en casos clínicos con resultados mixtos.

Otros fármacos para la enfermedad grave que no responde son las inmunoglobulinas i.v., el micofenolato mofetilo, la ciclosporina y la ciclofosfamida. Los niños con insuficiencia faríngea pueden necesitar alimentación nasogástrica o gastrostomía para evitar la aspiración, mientras que los que tienen vasculitis digestiva necesitan un reposo absoluto del intestino. Con poca frecuencia, los niños con insuficiencia respiratoria grave requieren un respirador e incluso una traqueostomía hasta que la insuficiencia respiratoria mejore.

La **fisioterapia** y la **terapia ocupacional** son partes integrales del programa de tratamiento, al principio para el fortalecimiento pasivo al comienzo de la enfermedad y después para dirigir el reacondicionamiento directo de los músculos para recuperar la fuerza y la amplitud de movimiento. El tratamiento puede mejorar las medidas de la fuerza muscular y la forma cardiovascular. El reposo en cama no está indicado, porque el apoyo en carga mejora la densidad ósea y evita las contracturas. Los asistentes sociales y los servicios psicológicos pueden facilitar la adaptación al deterioro físico en un niño previamente activo y ayudar en los trastornos del sueño y la enfermedad reumática asociada.

Todos los niños con DMJ deberían evitar exponerse al sol y usar todos los días una crema solar con un factor de protección solar (FPS) alto, incluso los días nublados y de invierno. La vitamina D y los complementos de calcio están indicados en todos los niños que se someten a un tratamiento a largo plazo con corticoides, para reducir la osteopenia y la osteoporosis producidas por los fármacos.

COMPLICACIONES

La mayoría de las complicaciones de la DMJ están relacionadas con la debilidad prolongada y grave por la atrofia muscular, las calcificaciones y la cicatrización o la atrofia cutánea y la lipodistrofia. También son

frecuentes las complicaciones secundarias a los tratamientos médicos. Los niños con una debilidad aguda y grave corren el riesgo de sufrir una neumonía por aspiración e insuficiencia respiratoria, y en ocasiones requieren alimentación nasogástrica y respiración mecánica hasta que mejore la debilidad. Raramente, se desarrolla **vasculitis** del tracto digestivo en niños con DMJ grave. El dolor por los cólicos y la hemorragia digestiva oculta pueden indicar una vasculitis de la pared intestinal y llevar a la isquemia, la hemorragia digestiva y la perforación si no se trata con reposo intestinal completo y un tratamiento intensivo de la inflamación subyacente. Siempre que sea posible debería evitarse la cirugía, porque la vasculitis digestiva es difusa y no se trata fácilmente con una intervención quirúrgica. La TC con contraste puede mostrar una dilatación o engrosamiento de la pared intestinal, aire intraluminal o signos de necrosis intestinal.

Se ha encontrado afectación del músculo cardíaco con pericarditis, miocarditis y defectos de conducción con arritmias, así como la reducción de las funciones diástólica y sistólica relacionadas con la actividad de la enfermedad en curso.

Se cree que la **lipodistrofia** y la **calcinosis** están asociadas con una enfermedad de larga duración o sin tratamiento (fig. 184.3D-F). La acumulación distrófica de cristales de fosfato de calcio, hidroxiapatita o fluoroapatita se produce en placas o nódulos subcutáneos, lo que resulta en una ulceración dolorosa de la piel con extrusión de cristales o líquido calcificado. La calcificación se encuentra en hasta el 40% de las grandes cohortes de niños con DMJ.

Las calcificaciones patológicas pueden relacionarse con la gravedad de la enfermedad y un retraso prolongado del tratamiento, y posiblemente con polimorfismos genéticos del TNF α -308. Los depósitos de calcio tienden a formarse en el tejido subcutáneo y junto al músculo. Algunos se ulceran a través de la piel y drenan un líquido cálcico fino, y otros aparecen como nódulos compactos junto a las superficies extensoras o embebidos a lo largo del músculo. Las lesiones que drenan sirven de nido a la celulitis o la osteomielitis. Los nódulos provocan una inflamación cutánea que puede imitar a la celulitis. Los depósitos de calcio pueden remitir espontáneamente, pero no existen recomendaciones basadas en pruebas para el tratamiento de la calcinosis. Algunos expertos recomiendan el tratamiento agresivo de la miositis subyacente. Otros han recomendado bifosfonatos, inhibidores del TNF y tiosulfato de sodio, pero no hay evidencia basada en ensayos para esta condición.

La lipodistrofia se manifiesta en el 10-40% de pacientes con DMJ y puede ser difícil de reconocer. La lipodistrofia produce la pérdida progresiva de grasa subcutánea y visceral, típicamente en la cara y parte superior del cuerpo, y podría estar asociada con un síndrome metabólico similar al síndrome del ovario poliquístico, con resistencia a la insulina, hirsutismo, acantosis, hipertrigliceridemia y tolerancia anormal a la glucosa. La lipodistrofia puede ser generalizada o localizada.

Los niños que reciben un tratamiento prolongado con corticoides son propensos a las complicaciones como cese del crecimiento lineal, aumento de peso, hirsutismo, supresión suprarrenal, inmunosupresión, estrías, depósito cushingoides de la grasa, cambios de humor, osteoporosis, cataratas, necrosis avascular y miopatía esteroidea. Debería aconsejarse a las familias sobre los efectos de los corticoides y recomendarles el uso de una identificación de alerta médica y que consulten a un nutricionista sobre una dieta pobre en grasa y en sodio con un aporte adecuado de vitamina D y calcio.

Se ha observado una asociación con malignidad al inicio de la enfermedad en los adultos con dermatomiositis pero con muy poca frecuencia en niños.

PRONÓSTICO

La mortalidad en la DMJ ha disminuido desde que se emplean los corticoides de un 33% a aproximadamente un 1% actualmente; se sabe poco sobre las consecuencias a largo plazo de la inflamación vascular persistente. El periodo de los síntomas activos ha disminuido desde aproximadamente 3,5 años a <1,5 años gracias a un tratamiento inmunosupresor más intensivo; los síntomas vasculares, cutáneos y musculares de los niños con DMJ suelen responder bien al tratamiento. A los 7 años de seguimiento, el 75% de los pacientes tiene una incapacidad residual o muy pequeña, pero el 25% continúa padeciendo una debilidad crónica y el 40% tiene un exantema crónico. Más de un tercio puede necesitar medicamentos de forma prolongada para controlar su enfermedad. Los niños con DMJ parecen capaces de reparar el daño inflamatorio muscular y del sistema vascular, pero existe cierta preocupación emergente acerca de los efectos a largo plazo en el riesgo cardiovascular.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 185

Esclerodermia y fenómeno de Raynaud

Heather A. Van Mater y C. Eglia Rabinovich

La esclerodermia juvenil abarca una variedad de trastornos que tienen en común la presencia de fibrosis en la piel. La esclerodermia juvenil se divide en 2 categorías principales: la **esclerodermia localizada juvenil (ELJ)**, conocida también como **morfia**), que se limita en gran parte a la piel, y la **esclerosis sistémica juvenil (ESJ)**, con afectación orgánica multisistémica. La enfermedad localizada es el tipo predominante en la población pediátrica (>95%), pero la esclerosis sistémica se asocia a mortalidad y morbilidad multiorgánica grave.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se desconoce la etiología de la esclerodermia, pero el mecanismo mediante el cual aparece la enfermedad parece una combinación de vasculopatía, autoinmunidad, activación inmunitaria y fibrosis. Los desencadenantes son un traumatismo, una infección y posiblemente la reacción de injerto contra huésped subclínica por la persistencia de células de origen materno (*microquimerismo*) y que dañan las células vasculares endoteliales, lo que provoca un aumento de la expresión de moléculas de adhesión. Estas moléculas atrapan plaquetas y células inflamatorias, lo que causa cambios vasculares con manifestaciones como el fenómeno de Raynaud (FR) y la hipertensión pulmonar. Las células inflamatorias infiltran la zona de la lesión vascular inicial, lo que provoca un mayor daño vascular y da lugar al engrosamiento de las paredes de la arteria y la disminución del número de capilares. Entonces los macrófagos y otras células inflamatorias migran a los tejidos afectados y segregan citocinas que inducen a los fibroblastos a reproducirse y sintetizar cantidades excesivas de colágeno, lo que provoca fibrosis y las subsiguientes lipoatrofia y fibrosis dérmica, con pérdida de

glandulas sudoríparas y folículos pilosos. En las fases finales, toda la dermis puede ser reemplazada por fibras compactas de colágeno.

Se cree que la **autoinmunidad** es un proceso clave en la patogenia de las esclerodermitas sistémica y localizada, debido al alto porcentaje de niños afectados con autoanticuerpos. Los niños con la enfermedad localizada suelen tener un resultado positivo en la prueba de los anticuerpos antinucleares (ANA) (42%), y el 47% de este subgrupo tiene anticuerpos antihistona. Los niños con ESJ tienen mayores frecuencias de ANA (80,7%) y pueden tener anticuerpos anti-Scl 70 (34%, antitopoisomerasa I). La relación entre los autoanticuerpos específicos y las distintas formas de esclerodermia no se conoce bien, y los resultados de todas las pruebas de los anticuerpos pueden ser negativos, sobre todo en la ELJ.

CLASIFICACIÓN

La esclerodermia localizada es distinta de la sistémica y no suele progresar hacia esta última. La categoría de la ELJ incluye diversos subtipos que se diferencian por la distribución de las lesiones y la profundidad de la afectación ([tablas 185.1 y 185.2](#)). Más del 15% de los niños tiene una combinación de 2 o más subtipos.

EPIDEMIOLOGÍA

La esclerodermia juvenil es poco frecuente, con una prevalencia estimada de 1 cada 100.000 niños. La EL es mucho más habitual que la ES en los niños, con un cociente de 10:1, con la **esclerodermia lineal** como el subtipo más frecuente. La EL es una enfermedad predominantemente pediátrica, y el 65% de los pacientes se diagnostica antes de los 18 años. Después de los 8 años de edad la proporción mujer:varón en la EL y la ES es aproximadamente de 3:1, mientras que en los pacientes de menos de 8 años no hay predilección de sexo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esclerodermia localizada

El principio de la esclerodermia es generalmente gradual, y las manifestaciones varían dependiendo del subtipo de enfermedad. Las manifestaciones cutáneas iniciales de la enfermedad localizada suelen ser un eritema o un color azulado alrededor de una zona de endurecimiento cerúleo; un eritema sutil puede ser el único signo de presentación ([fig. 185.1](#)). Al edema y eritema

Tabla 185.1 Clasificación de la esclerodermia pediátrica (morfia)

ESCLERODERMIA LOCALIZADA	
Placa de morfea	Morfea profunda Afecta a las capas más profundas e incluye el panículo, la fascia y los músculos; mayor probabilidad de ser bilateral
Limitada a la dermis, a veces afecta al panículo superficial Zona circular bien circunscrita de endurecimiento, a menudo con una zona central de color vainilla, cerúlea, rodeada de un halo violáceo; unilateral	Morfea subcutánea: Afecta principalmente al panículo o al tejido subcutáneo Las placas son hiperpigmentadas y simétricas
Morfea generalizada Afecta principalmente a la dermis, a veces al panículo Se define como la confluencia de placas individuales de morfea o lesiones en 3 o más lugares anatómicos; mayor probabilidad de ser bilateral	Fascitis eosinofílica: Fascitis con eosinofilia sanguínea destacada La fascia es la zona primaria de afectación; afecta típicamente a las extremidades La descripción clásica es «piel de naranja» o textura de piel de naranja, pero la enfermedad temprana se manifiesta con un edema (v. fig. 185.2)
Morfea vesicular Lesiones vesiculares que pueden aparecer en cualquier subtipo de morfea	Morfea profunda: Lesión profunda que se extiende hacia la fascia y algunas veces al músculo, pero puede estar limitada a una sola placa, a menudo en el tronco
Esclerodermia lineal Las lesiones lineales pueden extenderse a través de la dermis, el tejido subcutáneo y el músculo hasta el hueso subyacente; mayor probabilidad de ser unilateral	Morfea panesclerótica incapacitante de la infancia: Grosor completo generalizado que afecta a la piel del tronco, la cara y las extremidades, y está limitada a la punta de los dedos de las manos y los dedos de los pies
Extremidades/tronco: Una o más vetas lineales en las extremidades o el tronco La contractura por flexión se produce cuando las lesiones se extienden sobre una articulación; diferencias en la longitud de las extremidades	ESCLEROSIS SISTÉMICA
Lesión en golpe de sable: Afecta al cuero cabelludo y a la cara; las lesiones pueden extenderse al sistema nervioso central, lo que produce secuelas neurológicas, con mayor frecuencia convulsiones y cefaleas	Difusa El tipo más frecuente en la infancia Engrosamiento y endurecimiento simétrico de la piel (esclerosis) con cambios degenerativos y fibrosos de las vísceras
Síndrome de Parry Romberg: Atrofia hemifacial sin una lesión claramente definible como en la lesión en golpe de sable; también puede haber afectación neurológica	Limitsada Poco frecuente en la infancia Conocida anteriormente como el síndrome CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, alteración esofágica, esclerodactilia y telangiectasias)

Tabla 185.2 Criterios provisionales para la clasificación de la esclerosis sistémica juvenil (ESJ)

CRITERIO PRINCIPAL (NECESARIO)*

Esclerosis cutánea proximal/endurecimiento de la piel proximal a articulaciones metacarpofalangicas o metatarsofalangicas

CRITERIOS SECUNDARIOS (DOS COMO MÍNIMO)

Cutáneos: esclerodactilia

Vasculares periféricos: fenómeno de Raynaud, anomalías capilares en los pliegues ungueales (telangiectasias), úlceras en las puntas de los dedos

Digestivos: disfagia, reflujo gastroesofágico

Cardiacos: arritmias, insuficiencia cardiaca

Renales: crisis renal, hipertensión arterial de comienzo nuevo

Respiratorios: fibrosis pulmonar (radiografía/TC de alta resolución), disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, hipertensión arterial pulmonar

Neurológicos: neuropatía, síndrome del túnel carpiano

Osteomusculares: rozamientos por fricción de los tendones, artritis, miosis

Serológicos: anticuerpos antinucleares: autoanticuerpos selectivos de la ES (anticentrómero, antitopoisomerasa I [Scl-70], antifibrilarina, anti-PM/Scl, antifibrilina o anti-ARN polimerasa I o III)

*El diagnóstico exige al menos 1 criterio principal y al menos 2 secundarios.

De Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al: The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 57:203-212, 2007.



Fig. 185.1 Niño con morfea generalizada. Se observa una lesión circular activa (puntas de flecha) con un borde circundante de eritema. La lesión más grande tiene zonas de hiperpigmentación postinflamatoria y hundimiento con una zona de eritema en la derecha. La lesión pequeña (flecha) muestra un hundimiento causado por la lipoatrofia.



Fig. 185.2 Esclerodermia lineal inactiva que presenta una lesión hiperpigmentada con zonas de piel normal (lesiones salteadas).

les siguen lesiones endurecidas, atróficas, hipopigmentadas o hiperpigmentadas (fig. 185.2). El tamaño de la EL varía de unos pocos centímetros a toda la longitud de la extremidad, con una profundidad diferente. Los pacientes podrían tener artralgias, sinovitis o contracturas en flexión (fig. 185.3). Los niños también padecen diferencias de longitud en las extremidades causadas por deficiencias del crecimiento debidas a la afectación de los músculos y los huesos. Los niños con **lesiones en golpe de sable** pueden tener síntomas



Fig. 185.3 Niño con esclerodermia lineal sin tratar que provoca una contractura en la rodilla, la inmovilidad del tobillo, la rotura de la cicatriz en la cara externa de la rodilla y zonas con hipopigmentación e hiperpigmentación. La pierna afectada es 1 cm más corta.



Fig. 185.4 Niño con una lesión en golpe de sable en el cuero cabelludo que se extiende hacia la frente. Antes del tratamiento, la piel del cuero cabelludo estaba hundida con una herida cutánea crónica. Se observa una zona de hipopigmentación que se extiende por debajo de la frente (flechas).

de afectación única del sistema nervioso central (SNC), como convulsiones, atrofia hemifacial, uveítis ipsilateral y cambios en el aprendizaje y el comportamiento (fig. 185.4).

Más del 25% de los niños con EL presenta manifestaciones extracutáneas, con mayor frecuencia artritis (47%) y síntomas neurológicos (17%) asociados a lesiones en golpe de sable.

Esclerodermia sistémica

La ES también tiene un principio gradual con una evolución prolongada caracterizada por períodos de remisión y exacerbación, que acaban en remisión o, con mayor frecuencia, incapacidad crónica y muerte.

Las **manifestaciones cutáneas** de la ES son una fase temprana con un edema que se extiende en sentido proximal desde el dorso de las manos y los dedos, y afecta a la cara. A la disminución final del edema le siguen endurecimiento y fibrosis de la piel, lo que finalmente resulta en una pérdida de la grasa subcutánea, las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos. Más tarde, la piel atrófica se vuelve brillante y de aspecto cerúleo. A medida que las lesiones se extienden en sentido proximal, aparecen contracturas en flexión en los codos, las caderas y las rodillas asociadas a la debilidad muscular secundaria y la atrofia. En la cara, este proceso produce un estoma oral pequeño con una disminución de la abertura de la boca. Las úlceras cutáneas sobre los puntos de presión, como los codos, pueden asociarse a calcificaciones subcutáneas. El **fenómeno de Raynaud** (FR) intenso provoca úlceras en las puntas de los dedos con la subsiguiente pérdida de la pulpa tisular, y los dedos adquieren un aspecto afilado (**esclerodactilia**) (fig. 185.5). Puede producirse la reabsorción de las suturas distales de la parte distal de las falanges (**acroosteólisis**). Los cambios postinflamatorios hiperpigmentados rodeados de una despigmentación atrófica dan un aspecto en sal y pimienta. A lo largo de los años, la reestructuración de las lesiones provoca algunas veces una mejoría focal del engrosamiento cutáneo.

La **enfermedad pulmonar** es la manifestación visceral más frecuente de la ES y consiste en una afectación arterial e intersticial (alveolitis). Los síntomas varían de la enfermedad asintomática a la intolerancia al ejercicio, la disnea en reposo y la insuficiencia cardiaca derecha. La **hipertensión pulmonar arterial** es un signo de mal pronóstico que aparece como consecuencia de la enfermedad pulmonar o independientemente como parte de la vasculopatía. Las manifestaciones clínicas de la hipertensión arterial pulmonar en los niños aparecen al final de la evolución, son sutiles y abarcan la tos y la disnea de esfuerzo. La evaluación pulmonar debería incluir unas pruebas funcionales respiratorias (PFR) como la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), un lavado broncoalveolar (LBA) y una tomografía computarizada

toráctica de alta resolución (TCAR). Las PFR revelan una disminución en la capacidad vital y de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, mientras que la neutrofilia y la eosinofilia en el LBA indican una alveolitis activa. La TC torácica es mucho más sensible que las radiografías de tórax, que suelen ser normales, y muestra anomalías típicas basilares en vidrio esmerilado, opacidades reticulares lineales, nódulos, cambios en panel de abeja y adenopatía mediastínica.

La **enfermedad en el tubo digestivo** se da en el 25% de los niños con ES. Las manifestaciones más frecuentes son la dismotilidad esofágica e intestinal que provoca disfagia, reflujo, dispepsia, gastroparesia, proliferación bacteriana excesiva, dilatación yseudoobstrucción de las asas intestinales y caries dental, así como malabsorción y retraso del crecimiento. La enfermedad arterial renal puede provocar hipertensión crónica o episódica grave; a diferencia de la enfermedad de los adultos, las crisis renales son infrecuentes. La fibrosis **cardíaca** se asocia a arritmias, hipertrofia ventricular y disminución de la función cardíaca. La mortalidad por la ESJ suele ser el resultado de una enfermedad cardiopulmonar. Un sistema de puntuación ayuda a establecer la gravedad de la afectación multiorgánica ([tabla 185.3](#)).



Fig. 185.5 Esclerodactilia y úlceras en los dedos en un paciente con esclerosis sistémica que no seguía bien el tratamiento.

Fenómeno de Raynaud

El FR es el síntoma inicial más frecuente en la esclerosis sistémica pediátrica, y se presenta en el 70% de los niños afectados meses o años antes que otras manifestaciones. El FR se refiere a la clásica secuencia trifásica de blanqueo, cianosis y eritema de los dedos inducida por la exposición al frío y por estrés emocional. El FR típicamente es independiente de una enfermedad reumática subyacente (enfermedad de Raynaud), pero puede ser resultado de enfermedades reumáticas como la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo ([fig. 185.6](#)). Los cambios de color se deben a 1) la vasoconstricción inicial arterial, que provoca hipoperfusión y palidez (blanqueo), 2) la insuficiencia venosa (cianosis) y 3) la vasodilatación refleja provocada por los factores liberados en la fase isquémica (eritema).

Tabla 185.3 Escala de gravedad de la esclerosis sistémica de Medsger*

SISTEMA ORGÁNICO	0 (NORMAL)	1 (LEVE)	2 (MODERADA)	3 (GRAVE)	4 (ESTADIO FINAL)
General	Pérdida de peso del <5% Hct 37%+ Hb 12,3+ g/dl	Pérdida de peso del 5-10% Hct 33-37% Hb 11,0-12,2 g/dl	Pérdida de peso del 10-15% Hct 29-33% Hb 9,7-10,9 g/dl	Pérdida de peso del 15-20% Hct 25-29% Hb 8,3-9,6 g/dl	Pérdida de peso del 20%+ Hct 25% Hb <8,3 g/dl
Vascular periférico	No FR; FR que no requiere vasodilatadores	FR que requiere vasodilatadores	Cicatrices digitales	Úlceras en la punta de los dedos	Gangrena digital
Piel	PPT 0	PPT 1-14	PPT 15-29	PPT 30-39	PPT 40+
Articulación/tendón	DDF 0-0,9 cm	DDF 1,0-1,9 cm	DDF 2,0-3,9 cm	DDF 4,0-4,9 cm	DDF 5,0+ cm
Muscular	Fuerza muscular proximal normal	Debilidad proximal leve	Debilidad proximal moderada	Debilidad proximal grave	Requiere ayuda para deambular
Tracto digestivo	Esofagograma normal; serie normal del intestino delgado	Hipoperistaltismo esofágico distal; serie del intestino delgado anormal	Antibióticos necesarios para el sobrecrecimiento bacteriano	Síndrome de malabsorción; episodios de pseudoobstrucción	Hiperalimentación requerida
Pulmón	DLCO 80%+ CVF 80%+ Sin fibrosis en radiografía PAP <35 mmHg	DLCO 70-79% CVF 70-79% Estertores basales; fibrosis en la radiografía PAP 35-49 mmHg	DLCO 50-69% CVF 50-69% PAP 50-64 mmHg	DLCO <50% CVF <50% PAP 65+ mmHg	Se requiere oxígeno
Corazón	ECG normal FEVI 50%+	Defecto de conducción en ECG FEVI 45-49%	Arritmia en ECG FEVI 40-44%	Arritmia en ECG que precisa de tratamiento FEVI 30-40%	ICC FEVI <30%
Riñón	Sin historia de CRE con creatinina sérica de <1,3 mg/dl	Historia de CRE con creatinina sérica de <1,5 mg/dl	Historia de CRE con creatinina sérica de 1,5-2,4 mg/dl	Historia de CRE con creatinina sérica de 2,5-5,0 mg/dl	Historia de CRE con creatinina sérica de >5,0 mg/dl o requiere diálisis

*Se incluyen 2 elementos para un grado de gravedad, solo se requiere 1 para que el paciente sea calificado como que presenta una enfermedad de ese nivel de gravedad.

CRE, crisis renal por esclerodermia; CVF, capacidad vital forzada, % del predicho; DDF, distancia dedo-palma en flexión; DLCO, capacidad de difusión de monóxido de carbono, % del predicho; ECG, electrocardiograma; FEVI, fracción de eyeción del ventrículo izquierdo; FR, fenómeno de Raynaud; Hb, hemoglobina; Hct, hematocrito; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; PAP, presión arterial pulmonar estimada por eco-Doppler; PPT, puntuación de piel total.

Modificada de Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, et al: Assessment of disease severity and prognosis, *Clin Exp Rheumatol* 21(3 Suppl 29):S51, 2003 (Table 1, p S-43).

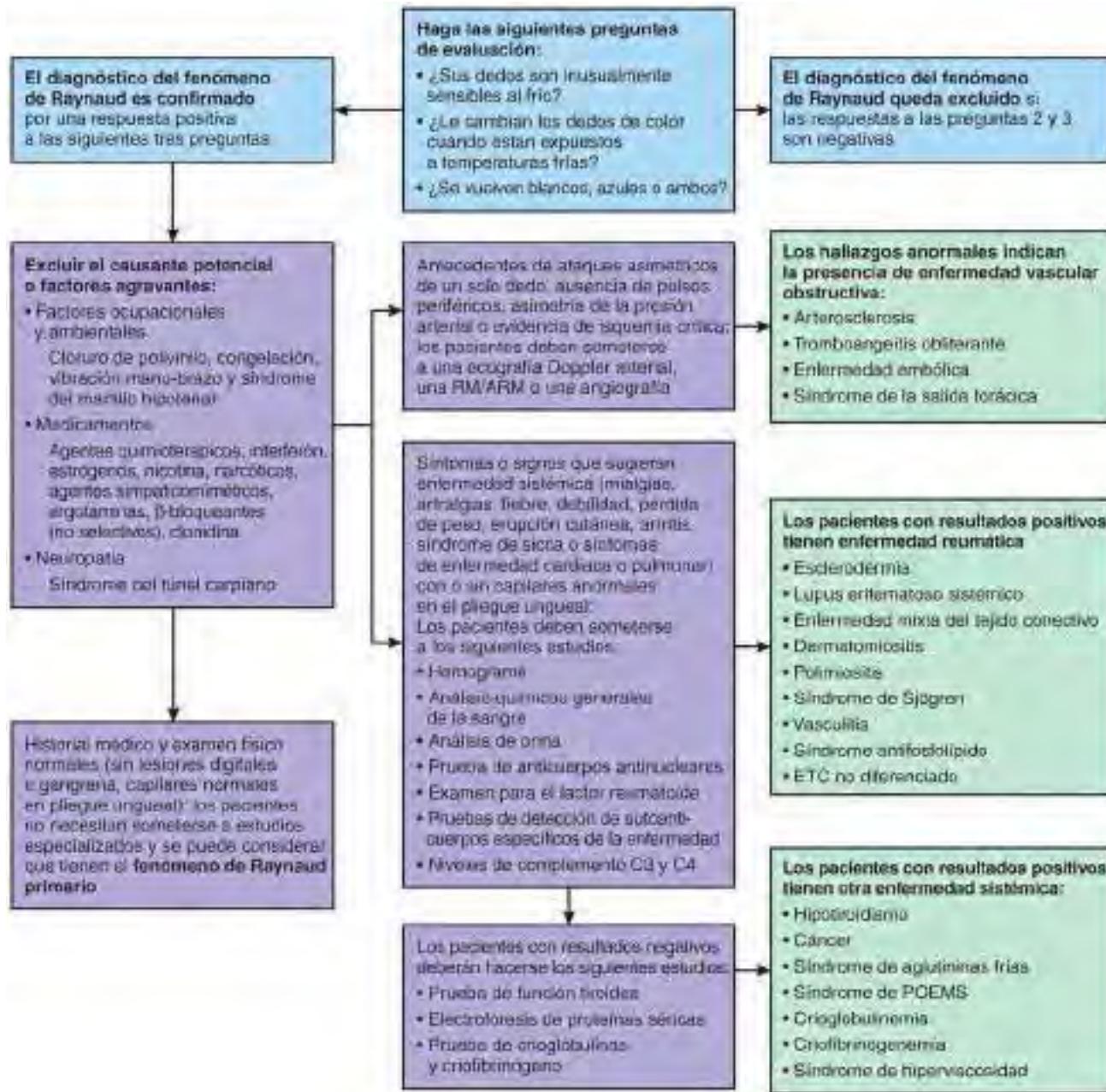


Fig. 185.6 Algoritmo diagnóstico del fenómeno de Raynaud. ARM, angiografía por resonancia magnética; ETC, enfermedad del tejido conectivo; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammopathia monoclonal y cambios en la piel. (De Firestein GS, Budd, RC, Gabriel SE, et al, editors: Kelley & Firestein's textbook of rheumatology, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 84-3.)

El cambio de color se reproduce de manera clásica introduciendo las manos en agua helada y se revierte calentándolas. Durante la fase de blanqueo, hay una perfusión inadecuada del tejido en la zona afectada, asociada al dolor y a las parestesias, y se produce un daño isquémico solo cuando se asocia a una enfermedad reumática. El blanqueo afecta generalmente a la parte distal de los dedos de las manos, pero puede afectar también a los pulgares, los dedos de los pies, las orejas y la punta de la nariz. La zona afectada suele estar bien demarcada y es uniformemente blanca. Las úlceras de los dedos asociadas al FR son indicativas de una enfermedad reumática subyacente.

La **enfermedad de Raynaud** suele empezar durante la adolescencia y se caracteriza por la manifestación simétrica, la ausencia de necrosis del tejido y gangrena, y por la falta de manifestaciones de una enfermedad reumática subyacente. Los niños tienen capilares normales en los pliegues ungueales (ausencia de telangiectasias periungueales). Hay que establecer una distinción entre el FR y la acrocanosis y el eritema pernio. La **acrocanosis** es un trastorno vasospástico que provoca frío, insensibilidad y un cambio de color azulado en las manos y a veces en los pies, a pesar de la perfusión normal del tejido. Puede exacerbarse con los fármacos estimulantes empleados para tratar el trastorno de déficit de atención. El **eritema pernio** es

una enfermedad con cambios episódicos de color y desarrollo de nódulos relacionados con una exposición intensa al frío y daño vascular y tisular inducido por el espasmo; esta se ha asociado al LES.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ELJ se basa en la distribución y la profundidad de las lesiones características. La biopsia es útil para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico de la ESJ exige la esclerosis o endurecimiento de la parte proximal de la piel, así como la presencia de 2 de 20 criterios menores (v. tabla 185.2).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El trastorno más importante que hay que diferenciar de la ELJ es la ESJ. Las contracturas y la sinovitis de la artritis juvenil pueden diferenciarse de las causadas por la esclerodermia lineal por la ausencia de cambios cutáneos. Otras enfermedades que hay que considerar son la enfermedad esclerodermodoide inducida por sustancias químicas, la queiroartropatía diabética, la seudoesclerodermia y el escleredema. La **seudoesclerodermia** está compuesta por un grupo de enfermedades no relacionadas caracterizadas por una fibrosis cutánea parcheada o difusa sin las demás manifestaciones de

la esclerodermia. Estas enfermedades son la fenilcetonuria, el síndrome de envejecimiento prematuro y la fibrosis idiopática localizada. El **escleredema** es una enfermedad autolimitada y transitoria que afecta a niños y adultos; tiene un inicio repentino después de una enfermedad febril (especialmente infecciones estreptocócicas) y se caracteriza por lesiones esclerodermatosas parcheadas en el cuello y los hombros, que se extienden hacia la cara, el tronco y los brazos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay estudios de laboratorio diagnósticos de la EL ni de la ES. Aunque los resultados de los hemogramas completos, los análisis bioquímicos del suero y los análisis de orina sean normales, los niños pueden tener la velocidad de sedimentación globular elevada, eosinofilia o hipergammaglobulinemia, las cuales se normalizan con un tratamiento. Las elevaciones de las enzimas musculares, particularmente la aldolasa, pueden aparecer en la afectación muscular. Los pacientes con ESJ pueden tener anemia, leucocitosis y eosinofilia y anticuerpos (ANA, anti-Scl 70). Los estudios radiográficos trazan la zona afectada y pueden usarse para seguir la progresión de la enfermedad. La RM es útil en la lesión en golpe de sable y en el síndrome de Parry Romberg (hemiatrofia facial) para determinar la afectación orbitalia y del SNC. La termografía infrarroja usa la variación de temperatura entre las zonas de la enfermedad cutánea activa e inactiva para ayudar a diferenciar la enfermedad activa de la lesión. La función de la ecografía de estudiar la actividad de la lesión está en fase de evolución. La TCAR, las PFR, las ecocardiografías y la manometría son herramientas útiles en el diagnóstico y el seguimiento de la afectación visceral de la ESJ.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la esclerodermia varía en función del subtipo y la gravedad. La morfea superficial puede beneficiarse de los corticoides tópicos o del tratamiento ultravioleta. Para las lesiones que afectan a estructuras más profundas se recomienda un tratamiento sistémico. La combinación de *metotrexato* y *corticoides* es eficaz en el tratamiento de la ELJ, ya que impide que la lesión se extienda y produce un reblanecimiento cutáneo significativo y una mejoría de la amplitud del movimiento de las articulaciones afectadas. El plan terapéutico de la ELJ comprende: 1) metotrexato subcutáneo semanal en dosis de 1 mg/kg (dosis máxima: 25 mg); 2) metotrexato subcutáneo semanal (1 mg/kg; máximo 25 mg) más 3 meses de dosis altas intravenosas de corticoides (30 mg/kg, máximo: 1.000 mg) durante 3 días consecutivos un mes o corticoides semanales a la misma dosis durante 3 meses, o 3) corticoides orales diarios en dosis altas (2 mg/kg/día, máximo: 60 mg) con un descenso gradual lento en 48 semanas. El *micofenolato mofetilo* (MMF) es un fármaco de segunda línea en la enfermedad recalcitrante. El tratamiento ocupacional y la fisioterapia son complementos importantes al tratamiento farmacológico. La fascitis eosinofílica suele responder bien a los corticoides y el metotrexato.

Los tratamientos para la ESJ están dirigidos a las manifestaciones específicas de la enfermedad. El **FR** se trata evitando la exposición al frío y los procedimientos farmacológicos se reservan para casos de enfermedad más grave. El tratamiento con antagonistas del calcio (30-60 mg de nifedipino de liberación lenta una vez al día, 2,5-10 mg de amlodipino una vez al día) son los procedimientos farmacológicos más frecuentes. Otros posibles tratamientos del FR son el losartán, la prazosina, el bosentán y el sildenafilo. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (captopril, enalapril) se recomiendan para la hipertensión asociada a una enfermedad renal. El metotrexato o el MMF pueden ser beneficiosos para las manifestaciones cutáneas. La ciclofosfamida y el MMF se emplean para tratar la alveolitis pulmonar y evitar la fibrosis. Los corticoides deberían usarse con precaución en la esclerosis sistémica debido a su asociación a crisis renales. A los adultos con ES se les ha tratado con éxito con dosis altas de ciclofosfamida, globulina antitimocítica y trasplante autólogo de células madre.

El tratamiento del **FR** empieza evitando los estímulos fríos, el uso de calentadores para las manos y los pies y evitando llevar bolsas por las asas (enterpecen la circulación). El nifedipino (10-20 mg tres veces al día para adultos) reduce, pero no elimina el número ni la gravedad de los episodios. Los efectos adversos son la cefalea, el enrojecimiento y la hipotensión. Los nitratos tópicos pueden provocar una vasodilatación en los dedos y reducir la intensidad de un episodio.

PRONÓSTICO

La ELJ es generalmente autolimitada, con una fase inflamatoria inicial seguida de un periodo de estabilización y después de reblanecimiento en una enfermedad con una duración media de 3-5 años; pero hay publicaciones sobre enfermedades activas que duran más de 20 años. La actividad prolongada de la enfermedad se asocia principalmente a los subtipos de enfermedad lineal y profunda. La ELJ, especialmente los subtipos lineal y

profundo, puede dar lugar a una morbilidad significativa, al desfiguramiento y a la incapacidad debido a las contracturas articulares, la atrofia muscular, el acortamiento de los miembros, la asimetría facial y la hiperpigmentación y la hipopigmentación. Se ha comunicado la muerte por la lesión en golpe de sable con un declive neurológico.

La ESJ tiene un pronóstico más variable. Aunque muchos niños tienen una evolución lenta y gradual, otros presentan una forma que progresa rápidamente con una insuficiencia orgánica temprana y muerte. Las manifestaciones cutáneas suelen ablandarse años después del inicio de la enfermedad. En conjunto, el pronóstico de la ESJ es mejor que el de la forma adulta, con una supervivencia en los niños a los 5, 10 y 15 años del 89%, el 80-87% y el 74-87%, respectivamente. La causa más frecuente de muerte es la insuficiencia cardiaca causada por la fibrosis miocárdica y pulmonar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 186

Enfermedad de Behcet

Seza Özen

La enfermedad de Behcet (EB) se clasifica como una *vasculitis variable*, lo que subraya la afectación de cualquier tamaño y tipo (arterial, venoso) de vaso sanguíneo. La EB también se considera una enfermedad autoinflamatoria. Originalmente se describió con úlceras orales recurrentes, uveítis y alteraciones cutáneas, pero el espectro es mucho más amplio.

EPIDEMIOLOGÍA

La EB tiene una prevalencia alta en los países situados a lo largo de la *ruta de seda*, extendiéndose desde Japón hasta el este del Mediterráneo. Cada vez se observa más entre las personas de origen europeo. La EB tiene una prevalencia de 5-7 por 100.000 adultos, lo que la convierte en una vasculitis más frecuente que otras como la granulomatosis con polivasculitis (enfermedad de Wegener). El mayor reconocimiento de la enfermedad podría haber intervenido en las prevalencias crecientes así como las inmigraciones del siglo xx. La prevalencia en los niños probablemente no es más del 10% de la de sus correlatos adultos en los países del Mediterráneo oriental. Niños y niñas se ven afectados por igual. Hay algún antecedente familiar de EB en aproximadamente el 20% de los casos. El comienzo en los niños es a los 8-12 años de edad; los recién nacidos de las madres afectadas tienen síntomas demostrados de EB.

ETILOGÍA Y PATOGENIA

La EB es un trastorno autoinflamatorio poligénico. La contribución genética a la EB es evidente a través de asociaciones bien conocidas al HLA-B5101, los casos familiares, la recurrencia en hermanos y gemelos, la frecuencia específica de la enfermedad entre las personas de la ruta de la seda, las pruebas de la anticipación genética y el análisis pangénomico. Los estudios de análisis pangénomico realizados en pacientes turcos y japoneses con EB confirman la asociación notable al HLA-B5101. Otras asociaciones significativas son a los genes de la interleucina (IL) 10 y de la IL-23R/IL-12R β2. Otros posibles locus de predisposición en la cohorte turca muestran asociaciones en STAT4 (un factor de transcripción en la vía transmisora de señales relacionada con citocinas tales como la IL-12, los interferones del tipo I y la IL-23) y ERAP1 (una aminopeptidasa que se expresa en el retículo endoplásmico y actúa en el procesamiento de péptidos para la clase I del complejo principal de histocompatibilidad).

La naturaleza autoinflamatoria de la EB la indica su naturaleza episódica, la activación prominente del sistema inmunitario innato, la ausencia de autoanticuerpos identificables y la coasociación al gen MEFV (fiebre mediterránea). Un microorganismo infeccioso puede ser responsable de la inducción de ataques aberrantes del sistema inmunitario innato en el anfitrión con una predisposición genética. Se ha implicado a varios microorganismos infecciosos, entre los que se encuentran los estreptococos, el virus del herpes simple del tipo 1 y el parvovirus B19.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El curso de la EB se caracteriza por exacerbaciones y remisiones. Hay además una heterogeneidad acentuada en la manifestación morbosa (**tabla 186.1**).

Tabla 186.1

Clasificación consensuada de la enfermedad de Behçet pediátrica

CRITERIO	DESCRIPCIÓN
Oral recurrente	Al menos tres episodios/año
Úlceras genitales o aftosis	Típicamente con cicatriz
Afectación de la piel	Foliculitis necrótica, lesiones acneiformes, eritema nudoso
Afectación ocular	Uveítis anterior, uveítis posterior o vasculitis retiniana
Signos neurológicos	Con la excepción de cefaleas aisladas
Signos vasculares	Trombosis venosa, trombosis arterial, aneurisma arterial

De Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, et al, for PEDBD group: Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD, Ann Rheum Dis 75:958-964, 2016.



Fig. 186.1 Gran úlcera aftosa oral en un paciente con enfermedad de Behçet. (De Summers SA, Tilakaratne WM, Fortune F, Ashman N: Renal disease and the mouth. Am J Med 120:568-573, 2007.)

La media de edad del primer síntoma se sitúa entre los 8 y los 12 años. El síntoma inicial más frecuente es la **úlcera oral** dolorosa (fig. 186.1). Las úlceras orales suelen ser recurrentes, pueden ser únicas o múltiples, medir de 2 a 10 mm y estar en cualquier lugar de la cavidad oral. Son a menudo muy dolorosas. Las úlceras orales duran 3-10 días y curan sin cicatriz. Por el contrario, las úlceras genitales curan con cicatriz. Se observan cicatrices genitales en el 60-85% de los pacientes, habitualmente después de la pubertad, y se ven en los labios, el escroto, el pene o la zona anal.

Otra manifestación clave de la EB que tiene una morbilidad significativa es la afectación ocular bilateral que se observa en el 30-60% de los pacientes pediátricos. Los principales síntomas de la **uveítis anterior** son la visión borrosa, el enrojecimiento, el dolor periorbitario o global y la fotofobia. Aunque a menudo existe en forma de panuveítis, puede verse una uveítis anterior en las mujeres. La uveítis es más frecuente en general en los hombres. La vitreítis y la vasculitis retiniana son las manifestaciones más prominentes de la afectación posterior. Las complicaciones de la uveítis son la ceguera (inusual con tratamiento), el glaucoma y las cataratas. La vasculitis retiniana, el desprendimiento de retina y la neuritis retrobulbar (neuritis óptica) son manifestaciones menos frecuentes de la EB.

Las **lesiones cutáneas** de la EB van desde el eritema nudoso (en aproximadamente el 50% de los pacientes) hasta las lesiones acneiformes papulopustulosas (85%), la foliculitis, la púrpura y las úlceras. La **patergia** (en el 50%) es otra manifestación cutánea asociada a EB que consiste en una reacción pustulosa que aparece 24-48 horas después de una punción con una aguja estéril o la inyección de una solución salina; no es patognomónica de la EB.

La **vasculitis** de la EB implica una trombosis arterial y venosa y la formación de aneurismas u oclusiones o estenosis en arterias de cualquier tamaño. En los niños, la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores es la manifestación vasculítica más frecuente. Si la vena hepática se trombosa puede producirse un síndrome de Budd-Chiari. Los aneurismas pulmonares son la manifestación de mayor gravedad de la EB pediátrica, y se asocian a la mayor mortalidad. Los aneurismas de arteria coronaria pueden confundir la EB con la enfermedad de Kawasaki. Puede observarse la afectación microvascular en los capilares del lecho ungual.

Las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) (aproximadamente 10%) en los niños son la meningoencefalitis (cefalea, meningismo, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo), la encefalomielitis, el seudotumor cerebral, la trombosis de senos durales venosos y los trastornos psiquiátricos orgánicos (psicosis, depresión, demencia). La **trombosis de los senos durales** es la manifestación más frecuente del SNC en los niños.

La afectación digestiva (en el 10-30%) se manifiesta con dolor abdominal, diarrea y úlceras intestinales, sobre todo en la región ileocecal. La EB digestiva puede ser difícil de distinguir de la enfermedad inflamatoria intestinal. La **artritis/artralgia** oligoarticular está presente en más del 50% de los pacientes y puede ser recurrente, pero no es deformante. Otras manifestaciones frecuentes son la orquitis, la vasculitis renal, la glomerulonefritis o la amiloidosis y la afectación cardiaca.

Los criterios del **International Study Group for Behçet Disease (ISG)** son los más usados y exigen la presencia de úlceras orales (al menos 3 veces al año) junto a otras 2 manifestaciones importantes, como las úlceras genitales, una prueba positiva de patergia, la uveítis y las lesiones cutáneas características (v. tabla 186.1). Si solo está presente 1 de los criterios junto a las úlceras orales, se aplica el término de *enfermedad de Behçet incompleta o parcial*. No hay pruebas de laboratorio específicas. Los reactantes de fase aguda están a menudo ligeramente elevados. El diagnóstico se apoya en la constelación de síntomas y en la exclusión de otras causas.

Se han sugerido criterios de clasificación para los niños mediante el uso de una cohorte observacional prospectiva internacional. Según estos criterios, la EB se diagnostica cuando están presentes 3 de los siguientes criterios: aftas orales recurrentes, úlceras genitales, afectación de la piel (foliculitis necrótica, lesiones acneiformes, eritema nudoso), afectación ocular, afectación neurológica y afectación vascular (trombosis venosa, trombosis arterial, aneurisma arterial). Estos criterios tuvieron un mejor desempeño que los criterios del ISG en la cohorte pediátrica.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La **azatioprina** se recomienda vivamente para tratar la enfermedad ocular inflamatoria. Debe considerarse el tratamiento con antifactor de necrosis tumoral (TNF) e interferón (IFN)- α para enfermedad ocular refractaria. Para las úlceras orales y genitales se recomienda un tratamiento tópico (sucralfato, corticoides). Un estudio controlado con placebo ha mostrado que **apremilast**, un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 oral, es eficaz en el tratamiento de úlceras orales en la EB. La **colchicina** se recomienda para el eritema nudoso o la artritis en los hombres y en las mujeres, y para las úlceras genitales en las mujeres. No hay ningún tratamiento que se apoye en pruebas de la afectación digestiva, pero se han recomendado la talidomida, la sulfasalazina, los corticoides, la azatioprina y los fármacos anti-TNF. Para la afectación del SNC y la vasculitis se indican los esteroides, la azatioprina, la ciclofosfamida, el IFN- α y, en los casos refractarios, los fármacos anti-TNF. No existe consenso sobre el beneficio de la anticoagulación en el tratamiento de la trombosis venosa en la EB.

En los pacientes sin afectación orgánica importante, la colchicina mejora de forma significativa las úlceras orales y genitales, las manifestaciones cutáneas y la actividad de la enfermedad. En los pacientes pediátricos con afectación vascular con trombosis venosa se han usado los corticoides y la azatioprina. A los pacientes con afectación arterial pulmonar o cardiaca normalmente se les trata al principio con ciclofosfamida. Los pacientes tratados con fármacos anti-TNF han mostrado respuestas persistentes en el 90, el 89, el 100 y el 91% de los casos de afectación mucocutánea, ocular, digestiva y nerviosa central resistentes, respectivamente.

La mortalidad en los niños con EB es baja excepto en el caso de los aneurismas pulmonares. Sin embargo, la EB es una enfermedad crónica asociada a una morbilidad significativa. El diagnóstico temprano y el tratamiento eficaz mejoran el pronóstico de la EB.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 187

Síndrome de Sjögren

C. Eglia Rabinovich

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria y crónica caracterizada por la infiltración celular linfocítica y plasmática progresiva de las glándulas exocrinas, especialmente de las salivales y las lagrimales, con posibles manifestaciones sistémicas. Es infrecuente en los niños y afecta sobre todo a las mujeres de mediana edad con los síntomas clásicos de sequedad ocular (**queratoconjuntivitis seca**) y oral (**xerostomía**).

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Sjögren se suele manifestar a los 35-45 años y el 90% de los casos son mujeres, pero no suele reconocerse en la infancia, a pesar de que los síntomas comienzan a menudo en ella. Es infrecuente en el grupo de edad pediátrica. La media de edad en la que se diagnostica en los niños es 9-10 años; el 75% son niñas. La enfermedad puede aparecer como un trastorno aislado, al que nos referimos como síndrome de Sjögren **primario (complejo sicca)**, o como síndrome de Sjögren **secundario** asociado a otros trastornos reumáticos, como el lupus eritematoso sistémico (LES), la esclerodermia o la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, que generalmente precede durante años a la enfermedad autoinmunitaria asociada.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La etiología del síndrome de Sjögren es compleja e incluye la predisposición genética y posiblemente un desencadenante infeccioso. Los linfocitos y las células plasmáticas infiltran las glándulas salivales y así forman focos periductales y periacinares claros que llegan a confluir y pueden reemplazar la estructura epitelial. Varios genes que regulan la apoptosis influyen en la cronicidad de la infiltración linfocítica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han establecido criterios de clasificación internacionales para el diagnóstico del síndrome de Sjögren en los pacientes adultos, pero estos criterios se ajustan mal a los niños. Aunque se han propuesto criterios diagnósticos en los niños, aún no se han validado (tabla 187.1). El aumento de tamaño recurrente de la glándula parótida y la parotiditis son las manifestaciones más frecuentes en los niños (>70%), mientras que el **síndrome sicca** (boca seca, mucosa dolorosa, sensibilidad a alimentos picantes, halitosis, caries dentales generalizadas) predomina en los adultos. En un estudio transversal de niños con síndrome de Sjögren, las manifestaciones fueron la parotiditis (72%), los síntomas de sequedad (38%), la poliartritis (18%), la vulvovaginitis (12%), la hepatitis (10%), el fenómeno de Raynaud (10%), la fiebre (85), la acidosis tubular renal (9%), la linfadenopatía (85) y la afectación del sistema nervioso central (SNC) (5%).

Los síntomas subjetivos de la xerostomía son relativamente infrecuentes en los casos juveniles, lo que quizás indique que el síndrome de Sjögren es una enfermedad que progresa lentamente; no obstante, se observa un aumento de la caries dental en los niños. Los marcadores serológicos (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos frente a Ro [SSA] y La [SSB]) y las manifestaciones articulares son significativamente más frecuentes en los adultos. Las cifras publicadas de los ANA, anti-SSA y anti-SSB en los niños son del 78, el 75 y el 65%, respectivamente, y el factor reumatoide está presente en el 67%. Hay otras manifestaciones clínicas debidas a diversos patrones de afectación orgánica como disminución del olfato, ronquera, otitis media crónica, vasculitis leucocitoclástica (púrpura) y afectación exocrina de órganos internos que afecta a los pulmones (linfocitosis intersticial difusa), el páncreas, el sistema hepatobiliar, el aparato digestivo, los riñones (acidosis tubular renal), el sistema osteomuscular (artritis y artralgias), el sistema hematológico (citopenias), el sistema nervioso periférico (neuropatía sensitiva y autónoma) y el SNC (neuritis óptica, mielitis transversa, meningoencefalitis).

Las manifestaciones no exocrinas del síndrome de Sjögren pueden estar relacionadas con la enfermedad vascular inflamatoria (en piel, músculo y articulaciones, superficies serosas y sistema nervioso periférico y SNC), la enfermedad vascular no inflamatoria (fenómeno de Raynaud), la enfermedad inducida por mediadores (citopenias sanguíneas, astenia y fiebre) y la endocrinopatía autoinmunitaria (tiroiditis).

Tabla 187.1

Criterios propuestos del síndrome de Sjögren pediátrico*

- I. Síntomas clínicos
 - 1. Orales: parotiditis o aumento de tamaño recurrente de la glándula parótida, boca seca (xerostomía)
 - 2. Oculares: ojos secos (xeroftalmia), conjuntivitis recurrente sin causa alérgica no infecciosa obvia, queratoconjuntivitis seca
 - 3. Otras mucosas: vaginitis recurrente
 - 4. Sistémicos: fiebre, artralgias no inflamatorias, parálisis hipopotasémica, dolor abdominal
- II. Anomalías inmunitarias
 - Presencia de al menos 1 de los siguientes anticuerpos: anti-SSA, anti-SSB, título alto de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide
- III. Otras alteraciones o estudios
 - 1. Bioquímicas: elevación de la amilasa sérica
 - 2. Hematológicas: leucopenia, aumento de la velocidad de sedimentación
 - 3. Inmunitarias: hiperimmunoglobulinemia policlonal
 - 4. Renales: acidosis tubular renal
 - 5. Pruebas histológicas de infiltrado linfocítico de las glándulas salivales o de otros órganos (p. ej., el hígado)
 - 6. Registro objetivo de sequedad ocular (prueba del Rosa de Bengala o prueba de Schirmer)
 - 7. HALLAZGO positivo en la gammagrafía de la glándula parótida
- IV. Exclusión de otras enfermedades autoinmunitarias

*El diagnóstico exige ≥4 criterios.

De Bartunkova J. Primary Sjögren syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria, *Clin Exp Rheumatol* 17:381-386, 1999.

DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de **parotiditis** recurrente o tumefacción recurrente de las glándulas parótidas en un niño o un adolescente es característica y debe suscitar la sospecha de síndrome de Sjögren. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, apoyado por la biopsia de las glándulas salivales o parótidas que muestra focos de infiltración linfocítica, el estándar diagnóstico actual. Los niños tienen más probabilidades de tener biopsias anómalas de las glándulas salivales menores y las parótidas. Las alteraciones de laboratorio a favor son la crioglobulinemia, la elevación de la velocidad de sedimentación globular, la hipergammaglobulinemia, el factor reumatoide positivo y la detección de anticuerpos frente a SSA y SSB. Los autoanticuerpos frente a β -fodrina, dirigidos contra un producto de escisión apoptótica de la α -fodrina, son un marcador diagnóstico útil del síndrome de Sjögren juvenil. La **prueba de Schirmer** detecta una producción anómala de lágrimas (≤ 5 mm de humedad en la tira de papel de filtro en 5 minutos). La **prueba del Rosa de Bengala** detecta células epiteliales oculares conjuntivales y corneales dañadas. Los estudios de imagen, entre ellos la RM, la gammagrafía con 99m Tc y la sialografía, son útiles para la evaluación diagnóstica (fig. 187.1).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren en los niños se encuentra la **parotiditis juvenil recidivante**, caracterizada por un edema parotídeo intermitente unilateral que suele durar solo unos días. Se asocia con frecuencia a la fiebre y puede remitir con la pubertad. A diferencia del síndrome de Sjögren, existe predominio masculino, la parotiditis juvenil recidivante se ve en niños más pequeños (3-6 años) y carece de infiltrados linfocíticos focales en la biopsia tisular. Otras enfermedades presentes en el diagnóstico diferencial son los trastornos alimentarios, la parotiditis infecciosa (virus de la parotiditis, estreptococos, estafilococos, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, VIH, parainfluenza, gripe, enterovirus) y el traumatismo local de la mucosa bucal. En casos infrecuentes, la enfermedad parotídea poliquística, los tumores y la sarcoidosis pueden presentarse con tumefacción parotídea recurrente. En estas enfermedades no suele haber síndrome sicca, exantema, artralgia ni ANA.

TRATAMIENTO

El tratamiento sintomático del síndrome de Sjögren consta del uso de lágrimas artificiales, los masajes de las parótidas, los colutorios y los líquidos para limitar el efecto lesivo de la disminución de secreciones. Los corticoides, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y la hidroxicloroquina se encuentran entre los fármacos más usados en el tratamiento, con informes

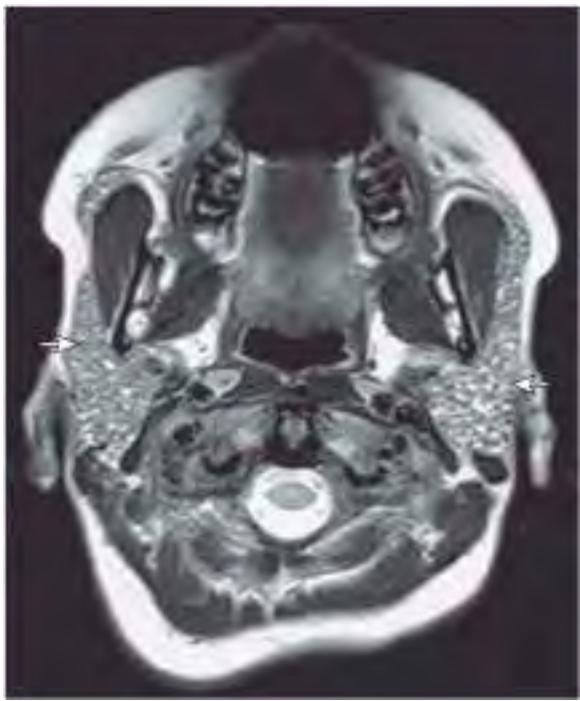


Fig. 187.1 RM potenciada en T2 de niño con síndrome de Sjögren que muestra una parotiditis (flechas).

del uso del metotrexato y el etanercept en el tratamiento de la artritis. Las sustancias inmunosupresoras, como la ciclosporina y la ciclofosfamida, se reservan para los trastornos funcionales graves y las complicaciones que pongan en peligro la vida.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Los síntomas de la enfermedad de Sjögren aparecen y progresan lentamente. La disminución del flujo salival permanece típicamente constante durante años. Debido a que la enfermedad provocada por linfocitos B monoclonales se origina principalmente de los focos linfocitarios en el interior de las glándulas salivales o de los órganos internos parenquimatosos, existe un mayor riesgo de linfoma del tejido linfático asociado a mucosas. El síndrome de Sjögren materno puede ser un antecedente del síndrome de **lupus neonatal** (v. cap. 183.1).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 188

Síndromes hereditarios con fiebre periódica y otras enfermedades autoinflamatorias sistémicas

James W. Verbsky

Los síndromes hereditarios con fiebre periódica son un grupo de enfermedades monogénicas que se presentan con brotes recurrentes de fiebre e inflamación pleural o peritoneal asociadas, artritis y varios tipos de erupción cutánea. Una serie de trastornos identificables se presentan con episodios recurrentes de inflamación, aunque las fiebres pueden no ser una característica común. Por lo tanto, el término de **enfermedades autoinflamatorias sistémicas**, incluye todas las enfermedades que se presentan como episodios de inflamación sin motivo aparente, y sin los títulos altos de autoanticuerpos ni linfocitos T específicos frente a抗原os que suelen verse en enfermedades autoinmunitarias. Mientras que las enfermedades autoinmunitarias son trastornos del sistema inmunitario *adaptativo*, impulsado por linfocitos B y T efectores, las enfermedades autoinflamatorias constituyen en gran medida trastornos del sistema inmunitario *innato*, que es el más primitivo en la filogenia, mediado por células efectoras mielocíticas y receptores codificados en línea germinal. Las enfermedades autoinflamatorias presentan inflamación episódica o persistente caracterizada por una respuesta de fase aguda con elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y el amiloide sérico A. En algunos pacientes, los trastornos autoinflamatorios no tratados a lo largo del tiempo desarrollan una amiloidosis por amiloide A (AA) (v. cap. 189).

Es importante tener en cuenta que los trastornos autoinflamatorios son raros, mientras que la fiebre en la infancia causada por enfermedades inocuas es muy común. El enfoque para un niño con fiebre debe incluir una anamnesis detallada, examen físico y pruebas de laboratorio limitadas para descartar otras afecciones que conducen a la fiebre, incluidos trastornos autoinmunes y tumores malignos (tabla 188.1). Si hay evidencia de infecciones recurrentes con fiebre, se podría considerar y evaluar una inmunodeficiencia. Si el estudio es tranquilizador, los episodios inflamatorios se resuelven y el niño está bien sin hallazgos físicos inusuales, a menudo se justifica la observación, porque es probable que estos episodios se resuelvan a medida que el sistema inmunitario del niño madure.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS AUTOINFLAMATORIOS

Dado el número rápidamente creciente de trastornos autoinflamatorios y su variada presentación clínica, puede resultar difícil agrupar estos trastornos de una forma útil. Algunos trastornos autoinflamatorios se presentan con fiebres prominentes y se conocen como **síndromes hereditarios con fiebre periódica**. Estos comprenden 2 trastornos con un modo autosómico recesivo de herencia, la fiebre mediterránea familiar (FMF; MIM249100) y el síndrome con fiebre periódica e hiperinmunoglobulinemia D (hiper-IgD) (SHID; MIM260920). Los síndromes hereditarios con fiebre periódica con un modo autosómico dominante de herencia son el síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral (TNF) (SPARF; MIM191190) y un espectro de trastornos conocidos como síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC), o criopirinopatías. Del más leve al de mayor gravedad, los SPAC comprenden el síndrome autoinflamatorio por frío familiar (SAFF1; MIM120100), el síndrome de Muckle-Wells (SMW; MIM191100) y la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN; MIM607115) (también conocida como síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico, o CANIC) (tabla 188.2).

Varios *trastornos autoinflamatorios* mendelianos pueden presentar fiebre destacada o no y no se consideran síndromes con fiebre periódica, pero presentan episodios continuados o repetidos de inflamación espontánea con características clínicas únicas. Entre ellos están el síndrome de la artritis piógena con pioderma gangrenoso y acné (APPA; MIM604416), la

Tabla 188.1

Diagnóstico diferencial de la fiebre periódica

HEREDITARIA

V. tabla 188.2

NO HEREDITARIA

A. Infecciosas

1. Foco infeccioso oculto (p. ej., fistula aortoentérica, secuestro pulmonar)
2. Infección recurrente/reinfección (p. ej., meningococcemia crónica, inmunodeficiencia)
3. Infección específica (p. ej., enfermedad de Whipple, malaria)

B. Trastorno inflamatorio no infeccioso

1. Enfermedad de Still de inicio en el adulto
2. Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
3. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis
4. Síndrome de Schnitzler
5. Síndrome de Behçet
6. Enfermedad de Crohn
7. Sarcoidosis

C. Neoplasias

1. Linfoma (p. ej., enfermedad de Hodgkin, linfoma angioinmunoblastico)
2. Tumor sólido (p. ej., feocromocitoma, mixoma, carcinoma de colon)
3. Trastornos histiocíticos

D. Vascular (p. ej., embolia pulmonar recurrente)

E. Hipotalámico

F. Fiebre periódica psicogéna

G. Fácticio o fraudulento

Adaptada de Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders (Table 97-2).

deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina 1 (IL-1) (**DARI**; MIM612852), el **síndrome de Blau** (también conocido como *sarcoidosis de comienzo temprano*; MIM186580), la autoinflamación con deficiencia de anticuerpos asociada a la fosfolipasa C γ y alteración de la regulación inmunitaria (**ADAAFARI**; MIM614878) y la deficiencia de adenosina desaminasa 2 (**DADA2**). Otros trastornos son la anemia sideroblástica congénita con inmunodeficiencia de linfocitos B, las fiebres periódicas y retraso del crecimiento (**SIFD**) debida a mutaciones del gen *TRNT1* (MIM616084), la autoinflamación con enterocolitis infantil causada por mutaciones en *NLRC4* (**AIFEC**; MIM616060), síndrome autoinflamatorio familiar por frío (**SAFF**) tipo 2 causado por mutaciones en el *NLRP12* (**SAFF**; MIM611762), **CARD14** (MIM607211) y deficiencia en el antagonista del receptor para IL-36 (**DARI**; 614204).

Además de los trastornos autoinflamatorios anteriores, varios trastornos se caracterizan por una **expresión inapropiada de interferón** (IFN), las **interferonopatías**. Los IFN tipo 1 (p. ej., IFN- α , IFN- β) son citocinas expresadas por muchas células en respuesta a infecciones virales. Los trastornos que se producen por la producción espontánea de IFN y manifestaciones inflamatorias incluyen vasculopatía de la infancia asociada a STING (**VIAS**; MIM615934) y dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada (**DNCALTE**; MIM256040).

Hay además varios trastornos autoinflamatorios con un modo de herencia complejo. Entre ellos están el síndrome de la fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (**FPEAFA**) y la osteomielitis multifocal recurrente crónica (**OMRC**; MIM259680). Otros trastornos con una herencia genética compleja que se consideran a veces autoinflamatorios son la **artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico** (v. cap. 180), la **enfermedad de Behçet** (v. cap. 186) y la **enfermedad de Crohn** (v. cap. 362). Puede ser difícil distinguir un trastorno de otro porque su presentación puede variar, y pueden presentar similitudes. Algunos trastornos tienen patrones de fiebre característicos (fig. 188.1), mientras que otros tienen hallazgos característicos de la piel que pueden ayudar en el diagnóstico (tabla 188.3). Otros pueden tener rasgos físicos característicos o afectación de órganos. Algunos de estos trastornos tienen afectación ósea (tabla 188.4). Otras características clínicas también pueden ser útiles, como el origen étnico, la edad de inicio, los desencadenantes, las pruebas de laboratorio y la respuesta al tratamiento (tabla 188.5). Los paneles genéticos se utilizan cada vez más para detectar la mayoría de estos defectos, si no todos, en una sola prueba, en lugar de la evaluación genética individual basada en hallazgos clínicos.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS CON FIEBRES PERIÓDICAS O PROMINENTES

Las primeras descripciones de los trastornos autoinflamatorios se centraron en enfermedades genéticas que presentaban fiebres prominentes, los síndromes de fiebre periódica. A medida que se descubrieron nuevas enfermedades autoinflamatorias, quedó claro que pueden darse varios trastornos inflamatorios en ausencia de fiebre.

Fiebre mediterránea familiar

La FMF es una enfermedad autoinflamatoria de herencia recesiva caracterizada por episodios autolimitados recurrentes de fiebre de corta duración (1-3 días), serositis, artritis monoarticular o pauciarticular o un exantema erisipeloide, complicado a veces con una amiloidosis AA. La mayoría de los pacientes con FMF presentan síntomas en la infancia, y un 90% de los pacientes debutan antes de los 20 años. Las manifestaciones clínicas de la FMF pueden ser la fiebre, la serositis que debuta como dolor torácico pleurítico o dolor abdominal intenso, la artritis y el exantema. El dolor pleural suele ser unilateral, mientras que el dolor abdominal (peritonitis estéril) puede ser generalizado o localizarse en un cuadrante, como otras formas de peritonitis. La artritis asociada a la FMF se produce sobre todo en las articulaciones grandes, puede acompañarse de derrames grandes ricos en neutrófilos y no suele ser erosiva ni destructiva. El hallazgo cutáneo característico es un exantema eritematoso erisipeloide que se sitúa en el tobillo o el dorso del pie (fig. 188.2). Otros hallazgos clínicos son el dolor escrotal causado por la inflamación de la túnica vaginal del testículo, la mialgia febril, las mialgias inducidas por el ejercicio (particularmente frecuentes en los niños) y una asociación a varias formas de vasculitis, como la púrpura de Henoch-Schönlein en hasta el 5% de los pacientes pediátricos. Los episodios de FMF pueden desencadenarlos el estrés, las menstruaciones o las infecciones. Entre las crisis, los pacientes están generalmente asintomáticos, pero pueden tener elevaciones persistentes de sus marcadores inflamatorios. La frecuencia de las crisis puede variar entre semanal y 1-2 al año. La tabla 188.6 enumera los criterios diagnósticos de FMF

La FMF es causada por mutaciones autosómicas recesivas en *MEFV*, un gen que codifica una proteína de 781 aminoácidos denominada *pirina* (del griego antiguo, *pyr* «fuego, fiebre»). La pirina se expresa en granulocitos, monocitos y células dendríticas (CD) y en fibroblastos peritoneales, sanguíneos y dérmicos. Los aproximadamente 90 aminoácidos N-terminales de pirina son el prototipo de un motivo (el dominio PYRIN) que media las interacciones proteína-proteína y se encuentra en >20 proteínas humanas diferentes que regulan la inflamación y la apoptosis. Muchas de las mutaciones asociadas a FMF en la pirina se encuentran en el dominio C-terminal B30.2 de la pirina, codificada por el exón 10 de *MEFV*. Más de 50 de estas mutaciones de FMF se enumeran en una base de datos en línea (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>), las cuales son casi todas sustituciones sin sentido. La homocigosis para la mutación M694V puede estar asociada con una edad más temprana de aparición, artritis y un mayor riesgo de amiloidosis. La sustitución de glutamina por ácido glutámico en el residuo 148 (E148Q) se considera una mutación leve o un polimorfismo funcional en la proteína pirina. La frecuencia de portadores de mutaciones en FMF entre varias poblaciones mediterráneas es muy alta, lo que sugiere la posibilidad de una ventaja de la heterocigosis.

La FMF se produce principalmente entre grupos étnicos de ascendencia mediterránea, con mayor frecuencia judíos, turcos, armenios, árabes e italianos. Debido a una mayor frecuencia de la mutación M694V, la FMF es más grave y se reconoce más fácilmente en la población judía sefardí (norteáfricana) que en la población judía asquenazi (Europa del Este). Con la llegada de las pruebas genéticas, la FMF con mutación positiva se ha documentado en todo el mundo, aunque con menor frecuencia que en la cuenca del Mediterráneo y Oriente Medio.

A través de las interacciones en el dominio PYRIN, la pirina puede activar la **caspasa-1**, la enzima que convierte la molécula pro-IL-1 β de 31 kDa en la IL-1 β de 17 kDa biológicamente activa, que es un mediador importante de la fiebre y la inflamación. Las mutaciones de FMF conducen a una activación con aumento de la actividad de la inflamación dependiente de caspasa-1 e IL-1 β , con un efecto de dosificación génica. Estos resultados pueden explicar por qué hasta el 30% de los portadores heterocigotos de mutaciones FMF tienen evidencia bioquímica de inflamación.

La colchicina oral profiláctica diaria reduce la frecuencia, duración e intensidad de las crisis de FMF. Este régimen también evita el desarrollo de la amiloidosis AA sistémica. La colchicina se tolera generalmente bien y es segura en los niños, y los efectos adversos más frecuentes son la diarrea y otras molestias digestivas. Algunos pacientes presentan una intolerancia a la lactosa mientras toman colchicina. Los efectos adversos digestivos pueden minimizarse comenzando el tratamiento con una dosis baja (en niños

Tabla 188.2 Trastornos autoinflamatorios

ENFERMEDAD	DEFECTO GENÉTICO/ PRESUNTA PATOGENÉSIS	HERENCIA	CÉLULAS AFFECTADAS	DEFECTOS FUNCIONALES	CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS
Fiebre mediterránea familiar	Mutaciones de <i>MEFV</i> (producen ganancia de función de la pirina, resultando en una producción inadecuada de IL-1 β)	AR	Granulocitos maduros, monocitos activados por citocinas	La producción disminuida de pirina permite el procesamiento de la IL-1 inducida por ASC y la inflamación después de una lesión serosa subclínica; disminución de la apoptosis de los macrófagos	Fiebre recurrente, serositis e inflamación que responden a la colchicina. Predispone a vasculitis y enfermedad inflamatoria intestinal
Deficiencia de mevalonato cinasa (síndrome de hiper IgD)	Mutaciones de <i>MVK</i> conducen a un bloqueo en la vía del mevalonato). La interleucina-1 β media el fenotipo inflamatorio	AR		Síntesis de colesterol afectada; la patogenia de la enfermedad no está clara	Fiebre periódica y leucocitosis con niveles altos de IgD
Síndrome de Muckle-Wells	Las mutaciones de <i>NLRP3</i> (también llamadas PYPAF1 o NALP3) conducen a la activación del inflamasoma NLRP3	AD	PMN, monocitos	Defecto en la cripotirina, implicado en la apoptosis de leucocitos y la señalización de NF- κ B y el procesamiento de IL-1	Urticaria, PAS, amiloidosis
Síndrome autoinflamatorio familiar por frío	Mutaciones de <i>NLRP3</i> (ver arriba) Mutaciones de <i>NLRP12</i>	AD	PMN, monocitos	Lo mismo que arriba	Urticaria sin prurito, artritis, escalofríos, fiebre y leucocitosis después de la exposición al frío
Enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN) o síndrome cutáneo articular neurológico infantil crónico (CANIC)	Mutaciones de <i>NLRP3</i> (ver arriba)	PMN, condroocitos	Lo mismo que arriba		Exantema de aparición neonatal, meningitis crónica y atropatía con fiebre e inflamación
Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (SPARF)	Mutaciones de <i>TNFRSF1A</i> (dando como resultado un aumento de la señalización inflamatoria de TNF)	AD	PMN, monocitos	Las mutaciones del receptor de TNF de 55 kDa conducen a la retención del receptor intracelular o al receptor de citocina soluble disminuido disponible para unirse al TNF	Fiebre recurrente, serositis, exantema e inflamación ocular o articular
Síndrome de la artritis piógena estéril con pioderma gangrenoso y acné (APPa)	Mutaciones de <i>PSTPIP1</i> (también llamado C2BP1) (afecta a la pirina y la proteína tiroxina fosfatasa para regular las respuestas inmunes innatas y adaptativas)	AD	Tejidos hematopoyéticos, regulación aumentada en linfocitos T activados	Reorganización de la actina desordenada que conduce a una señalización fisiológica comprometida durante la respuesta inflamatoria	Artritis destructiva, erupción cutánea inflamatoria, miostitis
Síndrome de Blau	Mutaciones de <i>NOD2</i> (también llamado CARD15) (involucrado en varios procesos inflamatorios)	AD	Monocitos	Mutaciones en el sitio de unión a nucleótidos de CARD15, posiblemente interrumriendo las interacciones con lipopolisacáridos y la señalización de NF- κ B	Uvetis, sinovitis granulomatosa, campodactilia, erupción cutánea y neuropatías craneales, el 30% desarrollo de enfermedad de Crohn
Osteomielitis multifocal crónica recurrente y anemia diseritropoyética congénita (síndrome de Majeed)	Mutaciones de <i>LPN12</i> (aumento de la expresión de los genes proinflamatorios)	AR	Neutrófilos, células de la médula ósea	Indefinido	Osteomielitis multifocal crónica recurrente, anemia dependiente de transfusiones, trastornos inflamatorios cutáneos
Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano	Mutaciones en <i>IL-10</i> (produce el aumento de muchas citocinas proinflamatorias)	AR	Monocitos/macrófagos, linfocitos T activados	La deficiencia de IL-10 conduce al aumento de TNF γ y otras citocinas proinflamatorias	Enterocolitis, fistulas entéricas, abscesos perianales, foliculitis crónica
Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano	Mutaciones en <i>IL-10RA</i> (ver arriba)	AR	Monocitos/macrófagos, linfocitos T activados	La mutación en el receptor alfa de IL-10 conduce al aumento de TNF γ y otras citocinas proinflamatorias	Enterocolitis, fistulas entéricas, abscesos perianales, foliculitis crónica
Enfermedad inflamatoria intestinal de inicio temprano	Mutaciones en <i>IL-10RB</i> (ver arriba)	AR	Monocitos/macrófagos, linfocitos T activados	La mutación en el receptor beta de IL-10 conduce al aumento de TNF γ y otras citocinas proinflamatorias	Enterocolitis, fistulas entéricas, abscesos perianales, foliculitis crónica

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; NF- κ B, factor nuclear- κ B; PAS, pérdida auditiva sensorial; PMN, neutrófilo polimorfonuclear; TNF, factor de necrosis tumoral.
 De Verbsky JW, Routes JR: Recurrent fever, infections, immune disorders, and autoinflammatory diseases. En Kliegman RM, Lyse PS, Bordini BJ, et al, editors. Nelson pediatric symptom-based diagnosis. Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 41-5.

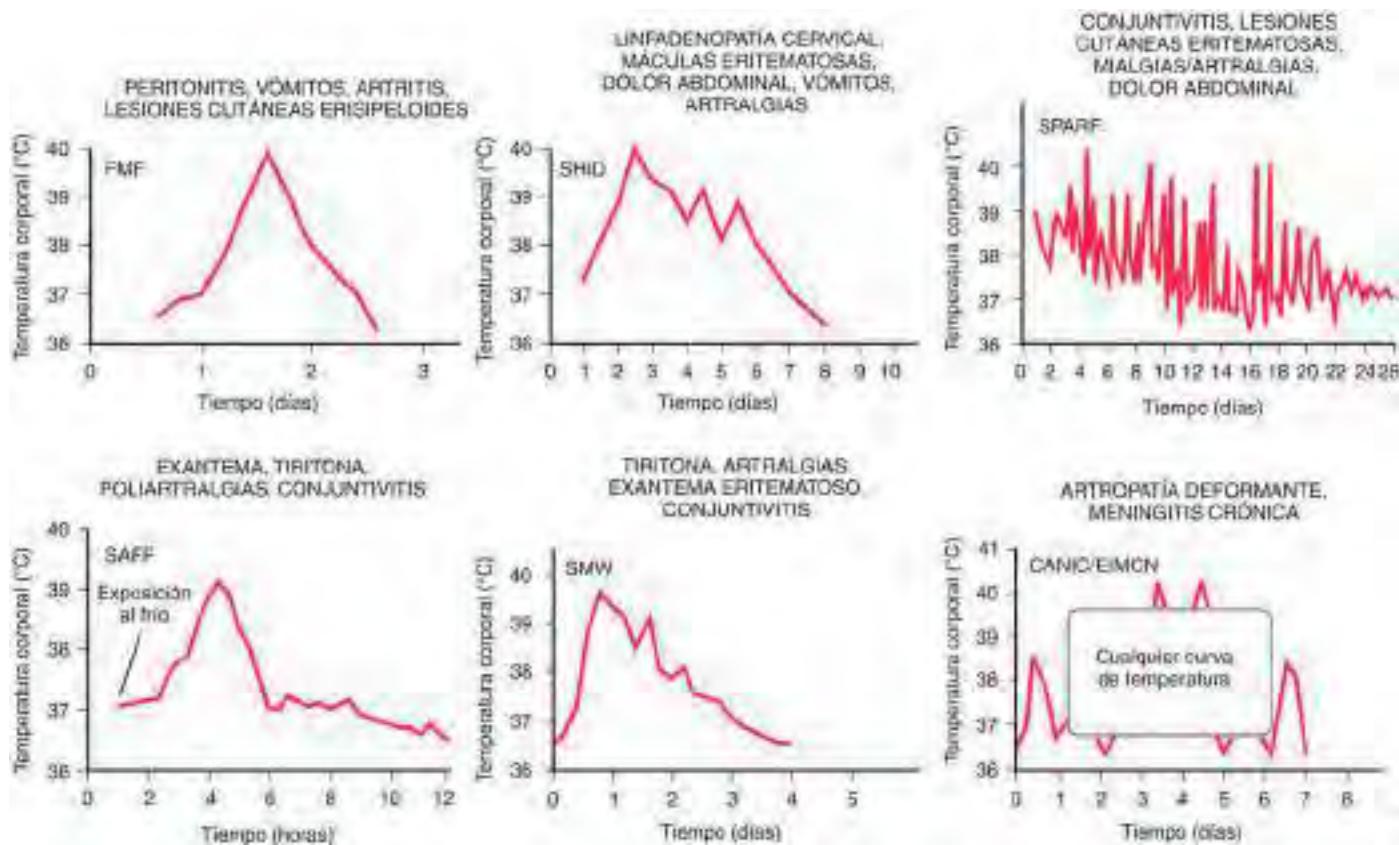


Fig. 188.1 Patrones característicos de la temperatura corporal durante las crisis inflamatorias en los síndromes autoinflamatorios familiares. La variabilidad interindividual de cada síndrome es considerable, incluso dentro de cada paciente individual, y el patrón de la fiebre puede variar mucho de un episodio a otro. Obsérvese las diferentes escalas temporales en los ejes x. CANIC/EIMCN, síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico/enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal; FMF, fiebre mediterránea familiar; SAFF, síndrome autoinflamatorio familiar por frío; SHID, síndrome de hiperimmunoglobulinemia D; SMW, síndrome de Muckle-Wells; SPARF, síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral. (De Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: *Familial autoinflammatory syndromes*. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 97-1.)

Tabla 188.3 Agrupación clínica de las enfermedades autoinflamatorias por manifestaciones cutáneas

<p>1. Urticaria neutrofílica (las criopirinopatías)</p> <p>Crisis de fiebre recurrente de corta duración (habitualmente <24 h)</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPAC/SAFF: síndrome autoinflamatorio por frío familiar • SPAC/SMW: síndrome de Muckle-Wells • FCAS2/NLRP12 <p>Febrícula continua</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPAC/EIMCN: enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN)/síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CANIC) <p>2. Lesiones cutáneas granulomatosas y crisis de febrícula o fiebre baja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Blau/sarcoidosis de comienzo temprano (artritis granulomatosa pediátrica) <p>3. Erupción cutánea pustulosa y fiebre</p> <p>Con enfermedad ósea inflamatoria</p> <ul style="list-style-type: none"> • DARI: deficiencia de agonista del receptor para la interleucina 1 • Síndrome de Majeed 	<p>Con artritis piógena</p> <ul style="list-style-type: none"> • APPA: síndrome de artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné <p>Sin otra afectación orgánica</p> <ul style="list-style-type: none"> • DITRA: deficiencia de antagonista del receptor para la interleucina 36 • CAMPS: psoriasis mediada por CARD14 <p>4. Dermatosis neutrofílica atípica con infiltrado de tipo histiocítico</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADAAFARI: síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma <p>5. Livedo reticularis, vasculopatía con ulceraciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • VIAS: vasculopatía de la infancia asociada a STING <p>6. Livedo racemosa, vasculitis con ulceraciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA2: deficiencia de adenosina deaminasa-2
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

SPAC, síndromes periódicos asociados a criopirina.

Modificada de Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R: Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations, *Clin Immunol* 147:155-174, 2013 (Table 1).

pequeños, 0,3 mg/día) y aumentándola lentamente. También puede observarse una aumento de transaminasas relacionado con la dosis; pocas veces se ve una supresión medular con las dosis recetadas en la FMF. Los pacientes pediátricos pueden precisar dosis de colchicina similares a las necesarias en los adultos (1-2 mg/día), reflejo del hecho de que los niños metabolizan el fármaco con mayor rapidez que los adultos. No siempre es posible encontrar una dosis tolerada de colchicina con la que se supriman todos los síntomas, pero alrededor del 90% de los pacientes obtiene una mejora notable de los síntomas relacionados con la enfermedad.

Un pequeño porcentaje de los pacientes con FMF no responde o no tolera las dosis terapéuticas de colchicina. En función del papel de la pirina en la activación de la IL-1 β , un ensayo demostró la seguridad y eficacia del *rilronacept*, un inhibidor de la IL-1, en la FMF, y se han publicado casos de la eficacia de la *anakinra*, un antagonista biotecnológico del receptor para la IL-1 (*RIL-1*).

La **amiloidosis** es la complicación de mayor gravedad de la FMF, y sin ella los pacientes con FMF pueden vivir una vida normal. La amiloidosis puede surgir cuando el amiloide AA, un reactante de fase aguda

Tabla 188.4 Trastornos óseos autoinflamatorios

	OMRC	SÍNDROME DE MAJEEED	DARI	QUERUBINISMO	RATONES CMO Y LUPO
Etnia	Mundial, pero sobre todo europeos	Árabe	Europeo, puertorriqueño, árabe	Mundial	Ocurre en varias etnias
Fiebre	Infrecuente	Frecuente	Infrecuente	No	No evaluado
Zonas de afectación ósea	Metáfisis de huesos largos > vértebras, clavícula, esternón, pelvis, otros	Similar a OMRC	Extremos anteriores de las costillas, metáfisis de los huesos largos, vértebras, otros	Mandíbula > maxilar Pocas veces costillas	Parte posterior de las vértebras > antepié
Manifestaciones extraóseas	PPP, psoriasis, EII, otros	Anemia diseritropoyética, síndrome de Sweet, HSM, retraso del crecimiento	Pustulosis generalizada, cambios ungueales, enfermedad pulmonar, vasculitis	Linfadenopatía cervical	Dermatitis, hematopoyesis extramedular, esplenomegalia
Antecedente familiar de trastornos inflamatorios	Psoriasis, PPP, artritis, EII, otros	Psoriasis en algunos portadores obligados	Sin asociaciones conocidas	Sin asociaciones conocidas	Heterocigotos normales
Herencia	No está clara	Autosómica recesiva	Autosómica recesiva	Autosómica dominante; penetrancia incompleta	Autosómica recesiva
Defecto genético	Desconocido	<i>LPIN2</i>	<i>IL1RN</i>	<i>SH3BP2 >> PTPN11</i>	<i>PstPIP2</i>
Nombre de la proteína	?	Lipin2	IL-1Ra	SH3BP2	PSTPIP2 (MAYP)
Función de la proteína	?	Metabolismo lipídico: (actividad enzimática PAP), ↑ mensaje al estrés oxidativo, ¿función en mitosis?	Antagonista del receptor para IL-1	↑ Respuesta de células mielocíticas a M-CSF y RANKL, ↑ expresión de TNFα en macrófagos	Proliferación de macrófagos, reclutamiento de macrófagos en lugares de inflamación, función citoesquelética
Anomalías citocínicas	↑ Suero TNFα	No probadas	↑ IL-1α, IL-1β, MIP-1α, TNFα, IL-8, IL-6 ex vivo en análisis de monocito; la piel revela ↑ de tinción de IL-17	↑ TNFα en el suero en modelo mûrido	cmo: ↑ IL-6, MIP-1α, TNFα, CSF-1, IP-10 séricas Lupo: ↑ MIP-1α, IL-4, RANTES, TGF-β séricas

CSF, factor estimulante de colonias; DARI, deficiencia de antagonista del receptor para la interleucina 1; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; HSM, hepatoesplenomegalia; IL, interleucina; IL-1Ra, antagonista del receptor para la interleucina 1; IP-10, proteína inducible por el interferón 10; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; MIP-1α, proteína inflamatoria del macrófago 1α; OMRC, osteomielitis multifocal crónica recurrente; PAP, fosfatidato-fosfatasa; PPP, pustulosis palmoplantar; PSTPIP2, proteína que interacciona con prolina-serina-treonina-fosfatasa; RANKL, ligando del receptor activador para el factor nuclear κB; RANTES, citocina expresada y secretada por el linfocito T normal en función de su grado de activación; SH3BP2, proteína ligadora de SH3 2; TGF, factor de crecimiento transformador; TNFα, factor de necrosis tumoral alfa.

De Ferguson PJ, Laxer RM: Autoinflammatory bone disorders. En Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, editors: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2010, Saunders (Table 44-2).



Fig. 188.2 Eritema erisipeloide característico asociado a la fiebre mediterránea familiar. Este exantema aparece durante una reactivación y se sitúa en el tobillo o el dorso del pie.

que se encuentra en concentraciones sumamente elevadas en la sangre durante las crisis de FMF, es escindido para producir un fragmento de 76 aminoácidos que se pliega mal y se deposita en lugares inadecuados,

normalmente en los riñones, el tubo digestivo, el bazo, los pulmones, los testículos, el tiroides y las suprarrenales. Pocas veces aparece una amiloidosis cardiaca; la macroglosia y la neuropatía amiloidea no suelen verse en la amiloidosis de la FMF. El signo de presentación más frecuente de la amiloidosis AA es la proteinuria. El diagnóstico se confirma entonces habitualmente mediante una biopsia rectal o renal. Se han publicado algunos casos, sobre todo en Oriente Medio, en los que la amiloidosis puede en realidad preceder a las crisis francas de FMF, probablemente debido a una inflamación subclínica.

Los factores de riesgo para el desarrollo de la amiloidosis en la FMF son la homocigosis respecto a la mutación M694V *MEFV*, los polimorfismos del gen *serum AA* (que codifica la AA), la falta de cumplimiento del tratamiento con colchicina, el sexo masculino y un antecedente familiar de amiloide AA. Por razones poco claras, el país de origen también es un factor de riesgo importante de amiloidosis en la FMF, de modo que los pacientes que han crecido en Oriente Medio tienen un riesgo mucho mayor que los pacientes con un genotipo idéntico criados en Occidente. La supresión intensiva a lo largo de la vida de los reactantes de fase aguda debe ser el objetivo en los pacientes con amiloidosis FMF, y se han registrado casos que muestran que esto puede dar lugar a la reabsorción de los depósitos amiloides. La evolución natural de la amiloidosis no tratada en la FMF es la progresión inexorable a la insuficiencia renal, a menudo en 3-5 años.

Tabla 188.5	Indicios que pueden ayudar a diagnosticar los síndromes autoinflamatorios
EDAD DE COMIENZO	
En el nacimiento	EIMCN, DARI, SMW
Lactancia y 1. ^{er} año de vida	SHID, SAFF, NLRP12
Lactantes mayores	FPEAFA
Final de la infancia	APPA
El síndrome autoinflamatorio que con mayor frecuencia empieza en la vida adulta	SPARF, DITRA
Variable (sobre todo en la infancia)	Todos los demás
ETNIA Y GEOGRAFÍA	
Armenios, turcos, italianos, judíos sefarditas	FMF
Árabes	FMF, DITRA (tunecinos árabes)
Holandeses, franceses, alemanes, europeos occidentales	SHID, SMW, NLRP12
Estados Unidos	SAFF
Puede aparecer en sujetos de raza negra (origen africano occidental)	SPARF
Este de Canadá, Puerto Rico	DARI
Todo el mundo	Todos los demás
DESENCADENANTES	
Vacunas	SHID
Exposición al frío	SAFF, NLRP12
Estrés, menstruación	FMF, SPARF, SMW, APPA, DITRA
Traumatismo leve	APPA, SMW, SPARF, SHID
Ejercicio	FMF, SPARF
Embarazo	DITRA
Infecciones	Todos, especialmente DITRA
DURACIÓN DE LA CRISIS	
<24 h	SAFF, FMF
1-3 días	FMF, SMW, DITRA (fiebre)
3-7 días	SHID, FPEAFA
>7 días	SPARF, APPA
Casi siempre «en crisis»	EIMCN, DARI
INTERVALO ENTRE CRISIS	
3-6 semanas	FPEAFA, SHID
>6 semanas	SPARF
En su mayor parte impredecibles	Todas las demás
Verdaderamente periódicas	FPEAFA, neutropenia cíclica
PRUEBAS DE LABORATORIO ÚTILES	
Los reactantes de fase aguda deben ser normales entre las crisis	FPEAFA
Ácido mevalónico en orina	SHID
IgD > 100 mg/dl	SHID
Proteinuria (amiloidosis)	FMF, SPARF, SMW, EIMCN
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	
Espectacular a los corticoides	FPEAFA
Parcial a los corticoides	SPARF, SAFF, SMW, EIMCN, APPA*
Colchicina	FMF, FPEAFA (30% de eficacia)
Cimetidina	FPEAFA (30% de eficacia)
Etanercept	SPARF, artritis de FMF
Espectacular a anti-IL-1	DARI (anakinra), SAFF, SMW, EIMCN, FPEAFA
Sobre todo a anti-IL-1	SPARF, FMF
Parcial a anti-IL-1	SHID, APPA

*Para corticoides intraarticulares.

APP, síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso, acné; DARI, deficiencia de antagonista del receptor para la IL-1; DITRA, deficiencia de antagonista del receptor para la IL-36 (psoriasis pustular generalizada); EIMCN, enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal; FMF, fiebre地中海ánea familiar; FPEAFA, fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis; IL, interleucina; NLRP, familia del receptor similar al dominio de oligomerización, dominio pirina; SAFF, síndrome autoinflamatorio familiar al frío; SHID, síndrome de hiper-IgD; SMW, síndrome de Muckle-Wells; SPARF, síndrome periódico asociado a receptor para factor de necrosis tumoral.

De Hashkes PJ, Toker O: Autoinflammatory syndromes, *Pediatr Clin North Am* 59:447-470, 2012 (Table 2).

Tabla 188.6	Criterios diagnósticos para la fiebre mediterránea familiar (FMF*)
CRITERIOS MAYORES	
1. Ataques típicos [†] con peritonitis (generalizada) 2. Ataques típicos con pleuritis (unilateral) o pericarditis 3. Ataques típicos con monoartritis (cadera, rodilla, tobillo) 4. Ataques típicos con fiebre sola 5. Ataque abdominal incompleto	
CRITERIOS MENORES	
1. Ataques incompletos [‡] que implican dolor en el pecho 2. Ataques incompletos que implican monoartritis 3. Dolor de piernas por esfuerzo. 4. Respuesta favorable a la colchicina	

*Los requisitos para el diagnóstico de FMF son ≥1 criterio mayor o ≥2 criterios menores.

[†]Los ataques típicos se definen como recurrentes (≥3 del mismo tipo), febres (≥38 °C) y cortos (que duran entre 12 h y 3 días).

[‡]Los ataques incompletos se definen como ataques dolorosos y recurrentes que no cumplen los criterios para un ataque típico.

De Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al: Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever, *Arthritis Rheum* 40: 1879-1885, 1997.



Fig. 188.3 Exantema polimórfico en las manos, los brazos y las piernas de un paciente con el síndrome de hiper-IgD (SHID). (De Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, et al: Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome, *Arthritis Rheum* 48:2646, 2003.)

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D con fiebre periódica

El SHID, también conocido como **deficiencia de mevalonato-cinasa (MK)**, se describió en un principio en una cohorte de pacientes holandeses y aparece sobre todo en pacientes procedentes del norte de Europa. El SHID se hereda de forma recesiva y se debe a mutaciones de MVK, un gen que codifica la MK. Las manifestaciones clínicas del SHID aparecen generalmente en los primeros 6 meses de vida. Las crisis de fiebre duran entre 3 y 7 días con dolor abdominal que se acompaña a menudo de diarrea, náuseas y vómitos. Otras manifestaciones clínicas son la linfadenopatía cervical, el exantema maculoso difuso, las úlceras aftosas, las cefaleas y la esplenomegalia ocasional (figs. 188.3 a 188.5). Puede haber artritis o artralgias en un patrón oligoarticular o poliarticular. También se han descrito la enfermedad del tipo inflamatorio y la presentación similar a la enfermedad de Kawasaki. Las crisis las precipitan a menudo enfermedades intercurrentes, vacunaciones y operaciones quirúrgicas. Las familias con frecuencia refieren reactivaciones en los cumpleaños, los días de fiesta y las vacaciones familiares. Los síntomas del SHID pueden persistir durante años, pero tienden a ser menos prominentes en la vida adulta. Los pacientes con SHID tienen habitualmente una vida de duración normal. Al contrario que la FMF y el SPARF, la incidencia de amiloidosis AA es muy baja. La deficiencia completa de MK produce una aciduria mevalónica, que se presenta con retraso mental grave, ataxia, miopatía, cataratas y falta de crecimiento (v. cap. 103).

La MK se expresa en múltiples tejidos y cataliza la conversión de ácido mevalónico en ácido 5-fosfomevalónico en la biosíntesis de colesterol



Fig. 188.4 Petequias en la pierna de un paciente con un síndrome de hiper-IgD durante una crisis febril. (De Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: *Familial autoinflammatory syndromes*. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 97-7.)



Fig. 188.5 Úlcera aftosa detectada en la lengua de un paciente con síndrome de hiper-IgD. (Por cortesía del Dr. K. Antila, North Carelian Central Hospital, Joensuu, Finland; from Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: *Familial autoinflammatory syndromes*. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 97-8.)

e isoprenoides. Los pacientes con mutaciones asociadas a SHID tienen una actividad enzimática MK muy reducida, pero no ausente. Los pacientes con SHID generalmente tienen niveles de colesterol sérico bajos-normales, pero la deficiencia de isoprenoides puede causar un aumento en la producción de IL-1 β por la activación aberrante de la pequeña guanosina trifosfatasa Rac1. El aumento de la temperatura puede exacerbar aún más este proceso mediante una inhibición más completa de la actividad de MK, lo que lleva a un posible bucle de retroalimentación positiva.

El diagnóstico de SHID puede confirmarse ya sea por 2 mutaciones en MVK (aproximadamente el 10% de los pacientes con enfermedad aparentemente típica tienen solo una única mutación identificable) o por niveles elevados de mevalonato en la orina durante los ataques agudos. Las mutaciones asociadas a SHID se distribuyen por toda la proteína MK, pero las 2 mutaciones más comunes son la sustitución de valina por isoleucina en el residuo 377 (V377I), una variante que es bastante común en la población holandesa, y la sustitución de isoleucina por treonina en el residuo 268 (I268T). La elevación en los niveles de IgD en suero no está presente de forma universal, especialmente en niños pequeños; los niveles de IgA también pueden ser elevados. Por el contrario, los niveles séricos de IgD pueden aumentar en otros trastornos autoinflamatorios, así como en algunas infecciones crónicas. Durante los ataques, con frecuencia están presentes leucocitosis y niveles séricos aumentados de reactantes de fase aguda y citocinas proinflamatorias. La tabla 188.7 enumera los criterios de diagnóstico para SHID.

Los tratamientos estándar para el SHID están evolucionando. Muy pocos pacientes responden a la colchicina y la enfermedad más leve puede responder a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los corticoides tienen una utilidad limitada. Pequeños ensayos con etanercept y anakinra intermitente o diaria en el SHID han resultado prometedores.

Tabla 188.7

Indicadores diagnósticos del síndrome de hiper-IgD

EN EL MOMENTO DE LOS ATAQUES

1. Velocidad de sedimentación globular elevada y leucocitosis
2. Inicio repentino de fiebre ($\geq 38.5^\circ\text{C}$)
3. Ataques recurrentes
4. Linfadenopatía (especialmente cervical)
5. Afectación abdominal (p. ej., vómitos, diarrea, dolor)
6. Manifestaciones cutáneas (p. ej., Máculas y pápulas eritematosas)
7. Artralgias y artritis
8. Esplenomegalia

PRESENTE DE FORMA CONSTANTE

1. IgD elevada (por encima del límite superior de lo normal) medida en 2 ocasiones con al menos 1 mes de separación*
2. IgA elevada ($\geq 2.6 \text{ g/l}$)

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS

1. Mutaciones en el gen de la mevalonato cinasa
2. Disminución de la actividad de la enzima mevalonato cinasa

*Las concentraciones séricas extremadamente altas de IgD son características pero no obligatorias.

De Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editors: *Kelly & Firestein's textbook of rheumatology*, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 97-4, p 1674).

Síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral

El SPARF se caracteriza por fiebres recurrentes e inflamación localizada y se hereda de forma autosómica dominante. El SPARF tiene varias características clínicas e inmunológicas especiales. El SPARF se observó por primera vez en pacientes de origen irlandés y se denominó fiebre hiberniana familiar para diferenciarla de la FMF, pero la nomenclatura actual se propuso cuando se descubrieron mutaciones en TNFRSF1A no solo en la familia irlandesa original sino en familias con varios orígenes étnicos. TNFRSF1A codifica el receptor de 55 kDa (denominado p55, TNFR1, o CD120a) para el TNF que se expresa ampliamente en varios tipos de células. Un segundo receptor de 75 kDa está restringido en gran medida a los leucocitos.

Los pacientes con SPARF suelen debutar en la primera década de la vida con reactivaciones que se dan con una frecuencia variable, pero la duración es a menudo bastante mayor que la de las reactivaciones de la FMF o del SHID. Los episodios febriles del SPARF duran al menos 3 días y pueden persistir durante semanas. Puede haber una afectación pleural o peritoneal. A veces los pacientes acuden con signos de abdomen agudo; en la exploración tales pacientes tienen una *peritonitis estéril*, a veces con adherencias por episodios previos. Los pacientes también pueden tener náuseas y con frecuencia refieren estremimiento al comienzo de la crisis, que progresa a diarrea a la conclusión. Los signos oculares son el edema periorbitario y la conjuntivitis. Los pacientes con SPARF también pueden experimentar mialgias intensas y en las pruebas de imagen los grupos musculares pueden tener zonas de edema. Pueden observarse varios exantemas en los pacientes con SPARF, pero el más frecuente es el exantema maculoso eritematoso, que en la biopsia contiene infiltrados superficiales y perivasculares profundos de células mononucleares. Los pacientes refieren a menudo que el exantema migra en sentido distal por una extremidad durante su curso con una mialgia subyacente y que puede parecer una celulitis. Otros exantemas son las placas anulares eritematosas, así como el exantema serpiginoso (fig. 188.6). Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con SPARF pueden sufrir amiloidosis AA; la presencia de mutaciones de la cisteína y el antecedente familiar son factores de riesgo de esta complicación. Si no aparece la amiloidosis, los pacientes con SPARF tienen una esperanza de vida normal. La tabla 188.8 enumera los criterios diagnósticos.

Casi todas las mutaciones asociadas a SPARF se encuentran en el dominio extracelular de la proteína TNFR1, y aproximadamente un tercio implica la sustitución de otro aminoácido por un residuo de cisteína altamente conservado, lo que altera los enlaces disulfuro y conduce al plegamiento incorrecto de proteínas. Se ha demostrado que varias otras mutaciones sin sentido que no implican residuos de cisteína tienen un efecto similar en el plegamiento de la proteína TNFR1. El TNFR1 mal plegado se agrega intracellularmente y conduce a la señalización a través de proteínas cinasas activadas por mitógeno o factor nuclear (NF- κ B), lo que resulta en la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y TNF α .

La sustitución de glutamina por arginina en el residuo 92 (R92Q) y la sustitución de leucina por prolina en el residuo 46 (P46L) se observan en $> 1\%$



Fig. 188.6 Manifestaciones cutáneas del síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral. **A**, Flanco derecho de un paciente con la mutación T50M. **B**, Exantema serpiginoso que afecta a la cara, el cuello, el tórax y las extremidades superiores de un niño con una mutación C30S. **C**, Placas eritematosas maculosas con costras en la superficie flexora del brazo derecho de un paciente con la mutación T50M. (De Hull KM, Drewe, Aksentijevich I, et al: *The TNF receptor-associated periodic syndrome [TRAPS]: emerging concepts of an autoinflammatory syndrome*, Medicine (Baltimore) 81:349-368, 2002.)

Tabla 188.8 Indicadores diagnósticos del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (SPARF)

1. Episodios recurrentes de síntomas inflamatorios que abarcan >6 meses de duración (varios síntomas generalmente ocurren de forma simultánea)
 - a. Fiebre
 - b. Dolor abdominal
 - c. Mialgia (migratoria)
 - d. Exantema (exantema macular eritematoso ocurre con mialgia)
 - e. Conjuntivitis o edema periorbitario
 - f. Dolor de pecho
 - g. Artralgia o sinovitis monoarticular
2. Los episodios duran >5 días de promedio (aunque es variable)
3. Responde a los glucocorticoides pero no a la colchicina
4. Afecta a los miembros de la familia en un patrón autosómico dominante (aunque puede no estar siempre presente)
5. Cualquier etnia puede verse afectada

De Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al: *The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder*, Medicine (Baltimore) 81:349-368, 2002.

Síndromes con fiebre periódica asociados a la criopirina

El SPAC constituye un espectro de trastornos clínicos que incluye el SAFF, el SMW y la EIMCN. Aunque se han definido 3 diagnósticos clínicos distintos, hay que subrayar que las **criopirinopatías** son en realidad un espectro continuo de la gravedad de la enfermedad. Este espectro de enfermedades se debe a mutaciones en *NLRP3* (antes llamado *CIAS1*), que codifica una proteína denominada **criopirina**. Se han enumerado >100 mutaciones de *NLRP3* asociadas a enfermedad en la base de datos en línea *Infevers*. Los avances en la secuenciación de la siguiente generación han permitido también la identificación de sujetos sintomáticos con mosaicismo somático respecto a *NLRP3*.

NLRP3 es una proteína con un dominio PIRINA que se expresa mucho en las células mielocíticas y en menor grado en otros tejidos. Es una parte del complejo macromolecular denominado *inflamasoma NLRP3* que activa a la pro-IL-1 β para pasar a su forma madura en respuesta a varios patrones moleculares asociados al peligro y a microorganismos patógenos. Los pacientes con criopirinopatías tienen *mutaciones con ganancia de función* en *NLRP3* que dan lugar a una activación constitutiva o fácil de desencadenar del inflamasoma *NLRP3*.

Las criopirinopatías se caracterizan por fiebre recurrente y un exantema urticarial que aparece pronto en la lactancia (fig. 188.7). El estudio histopatológico revela un infiltrado neutrofílico perivascular sin los mastocitos ni la desgranulación mastocítica que se observan en la verdadera urticaria. En los pacientes con SAFF, las crisis febres empiezan generalmente 1-3 horas después de una exposición generalizada al frío. Los pacientes con SAFF también experimentan poliartralgias en las manos, las rodillas y los tobillos, y puede aparecer también una conjuntivitis durante las crisis. Los episodios de SAFF son autolimitados y suelen resolverse en menos de 24 horas. Pocas veces aparece una amiloidosis AA en el SAFF. La tabla 188.9 enumera los criterios diagnósticos de SAFF.

Al contrario que el SAFF, los episodios febres de SMW no son inducidos por el frío, aunque se caracterizan por el mismo exantema urticarial observado en el SAFF (fig. 188.8). Muchos pacientes con SMW sufren también una hipoacusia neurosensitiva progresiva y, si no se trata, aproximadamente el 30% de los pacientes con SMW sufren una amiloidosis AA. Los pacientes con EIMCN debutan en el período neonatal con un exantema urticarial difuso, fiebres diarias y características dismórficas (fig. 188.9). Pueden aparecer deformidades articulares significativas, en particular en las rodillas, debido a crecimientos óseos de las epífisis de los huesos largos (fig. 188.10). Los pacientes con EIMCN también sufren una meningitis aséptica crónica que



Fig. 188.7 Exantema similar a la urticaria. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (EIMCN), que es la forma más grave de síndrome periódico asociado a la criopirina (SPAC), y en la deficiencia de antagonista del receptor para la interleucina 1 (DARL). Este exantema no es realmente urticarial, y ocurre por la infiltración neutrofílica en la piel. (De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes, Annu Rev Med 65:223-244, 2014, Fig 2.)



Fig. 188.8 Erupción cutánea similar a la urticaria en un paciente con el síndrome de Muckle-Wells. (Por cortesía del Dr. D. L. Kastner, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland; de Simon A, van der Meer JWM, Drenth JPH: Familial autoinflammatory syndromes. En Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, et al, editores: Kelley's textbook of rheumatology, ed 9, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 97-14.)



Fig. 188.9 Niña de 3 años con EIMCN/CANIC. Obsérvense las manos muy deformadas, el exantema, la prominencia frontal y la cabeza grande. (De Padeh S: Periodic fever syndromes, Pediatr Clin North Am 52:577-560, 2005.)

lleva a un aumento de la presión intracranal, edema de papila, alteraciones visuales, hipacusia neurosensitiva progresiva e incapacidad intelectual (fig. 188.11).

El tratamiento dirigido con anakinra, un antagonista recombinante del RIL-1, ha cambiado la vida de los pacientes con EIMCN, no solo en el control de la fiebre y el exantema, sino también en la prevención de la lesión del órgano final. La anakinra, el rilonacept y el canakinumab, son eficaces en el SAFF y el SMW, y la U.S. Food and Drug Administration (FDA) los ha aprobado en ambos trastornos. El bloqueo intensivo de la IL-1 ha atenuado la amiloidosis en las criopirinopatías.

OTRAS ENFERMEDADES

AUTOINFLAMATORIAS MENDELIANAS

Síndrome de artritis piógena con pioderma gangrenoso y acné

El síndrome APPA es un trastorno autosómico dominante infrecuente causado por mutaciones en *PSTPIP1*, un gen que codifica la proteína citoesquelética que interacciona con la fosfatasa de la prolina, la serina y la treonina (PSTPIP). La proteína PSTPIP1 interactúa con varias moléculas

con importancia inmunitaria, como la CD2, la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) y la pirina. Las mutaciones de *PSTPIP1* asociadas al APPA aumentan mucho su afinidad por la pirina y la producción de IL-1 β .

Las manifestaciones clínicas del síndrome APPA comienzan al principio de la infancia con episodios recurrentes de artritis piógena estéril que conducen a erosiones y destrucción articular, y que parecen desarrollarse de forma espontánea o después de un traumatismo leve. La fiebre no es una característica dominante. Las manifestaciones cutáneas tienden a aparecer en la adolescencia, momento en el que los pacientes tienden a sufrir un acné quístico acentuado. Además, los pacientes con APPA suelen presentar

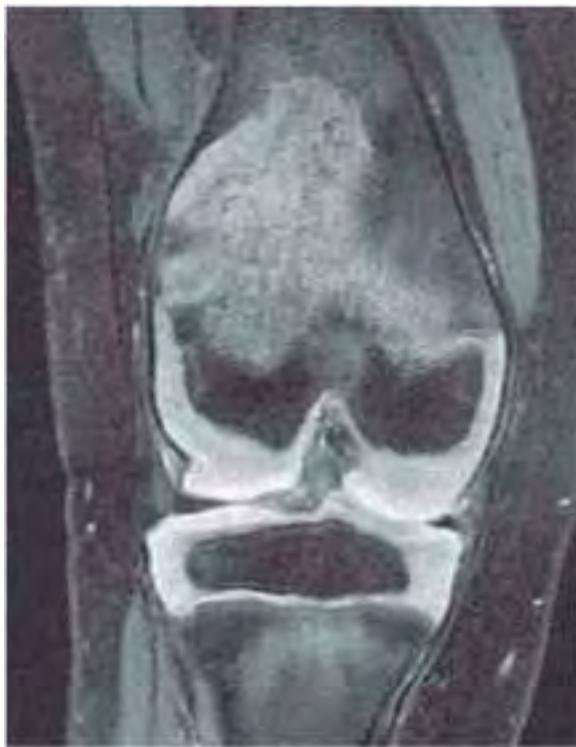


Fig. 188.10 Crecimiento metafisario acentuado. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la EIMCN, que es la forma grave de SPAC, y en la DARI. (De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes, Annu Rev Med 65:223-244, 2014, Fig 2.)



Fig. 188.12 Lesiones de pioderma gangrenoso en un paciente con síndrome APPA y la mutación A230T en *PSTPIP1*. Obsérvese la cicatrización difusa indicativa de lesiones previas en la parte superior de la espalda.



Fig. 188.13 Exantema pustuloso. Manifestaciones clínicas inflamatorias y lesión orgánica en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la EIMCN (forma grave de SPAC) y en la DARI. (De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes, Annu Rev Med 65:223-244, 2014, Fig 2.)

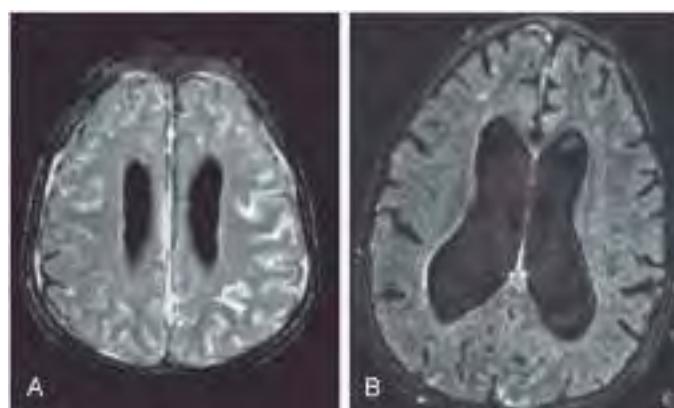


Fig. 188.11 A, Realce leptomenígeo; B, hidrocefalia y atrofia cerebral. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la EIMCN (forma grave de SPAC) y en DARI. (De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes, Annu Rev Med 65:223-244, 2014, Fig 2.)

en la enfermedad cutánea. Hay que tener cuidado al prescribir sulfamidas, porque algunos pacientes con APPA presentan pancitopenia.

Deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina-1

La DARI es una enfermedad autoinflamatoria autosómica recesiva que es distinta de las criopirinopatías. La DARI se presenta típicamente en el período neonatal con inflamación sistémica y una pustulosis neutrofílica, una osteomielitis multifocal estéril, un ensanchamiento de los extremos anteriores de las costillas, una periostitis y una osteopenia ([figs. 188.13](#) y [188.14](#)). Aunque la fiebre no es una manifestación destacada, los pacientes tienen una elevación llamativa de los reactantes de fase aguda. Puede darse fallo multiorgánico y fibrosis pulmonar intersticial y puede ser fatal.

La DARI es causada por mutaciones de pérdida de función en IL1RN, que codifica el antagonista de IL-1R. Debido a la falta de actividad antagonista, las células son hiperreactivas a la estimulación con IL-1 β . Se han probado numerosos tratamientos para DARI, incluidos AINE, glucocorticoides, inmunoglobulina intravenosa (IGIV), metotrexato, ciclosporina y etanercept. Sin embargo, *anakinra* es el tratamiento de elección, esencialmente

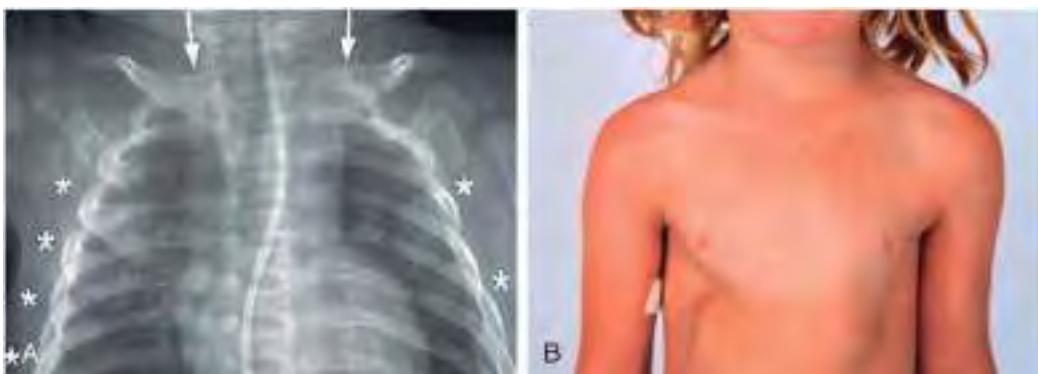


Fig. 188.14 A, Ensanchamiento de múltiples costillas (*) y de las clavículas (flechas) en la osteomielitis DARI; B, deformidad torácica. Manifestaciones clínicas inflamatorias y daño orgánico en las enfermedades mediadas por la IL-1, en la EIMCN (forma grave de los SPAC) y en la DARI. (De Jesus AA, Goldbach-Mansky R: L-1 blockade in autoinflammatory syndromes, Annu Rev Med 65:223-244, 2014, Fig 2.)

reemplazando la proteína perdida y dando como resultado una respuesta clínica rápida. Anakinra se dosifica diariamente, con la dosis ajustada para lograr una PCR normal. Ahora hay agentes anti-IL-1 de acción más prolongada, canakinumab y rilonacept, que son efectivos y requieren una dosificación menos frecuente que la anakinra.

Síndrome de Blau

El síndrome de Blau es un trastorno autosómico dominante infrecuente, que se manifiesta en forma de artritis granulomatosa, uveítis y exantema de comienzo temprano (<5 años). La artritis puede afectar a los tobillos y las muñecas, y puede dar lugar a contracturas en flexión de los dedos de las manos y de los pies (camptodactilia). La **sarcoidosis de comienzo temprano** se presenta con un cuadro clínico similar, a veces con afectación visceral, y ambos trastornos se deben a mutaciones en el dominio de reclutamiento de caspasa 15 (CARD15), también conocido como proteína 2 de dominio de oligomerización ligador de nucleótidos (NOD2). NOD2 es un detector intracelular de productos bacterianos en las CD, las células mielomonocíticas y las células de Paneth. Las mutaciones en el dominio de oligomerización NACHT de esta proteína producen un síndrome de Blau/sarcoidosis de comienzo temprano, mientras que las variantes que afectan sobre todo al dominio de repetición rico en leucina se asocian a la predisposición a la **enfermedad de Crohn**. Los corticoides han sido la piedra angular del tratamiento del síndrome de Blau. Se han publicados varios casos clínicos con los efectos beneficiosos de los inhibidores del TNF α en el síndrome de Blau.

Autoinflamación con deficiencia de anticuerpos asociada a la fosfolipasa C γ 2 y alteración de la regulación inmunitaria

La ADAAFARI es un trastorno autosómico dominante caracterizado por lesiones cutáneas ampollosas recurrentes, bronquiolitis, artralgias, inflamación ocular, enterocolitis, ausencia de autoanticuerpos e inmunodeficiencia leve. El exantema es la primera manifestación de ADAAFARI, que se describe como un exantema similar a la epidermolisis ampollosa de cuerpo completo. Con el tiempo, esta erupción cambia a placas recurrentes y lesiones vesiculopustulares que se desencadenan por el calor y la luz solar. La colitis también se presenta en la infancia antes de los 5 años. Las manifestaciones oculares comienzan antes de la edad de 1 año e incluyen ulceraciones y erosiones corneales, así como cataratas. Las manifestaciones inmunitarias incluyen una notable disminución de linfocitos B de memoria, lo que provoca niveles bajos de IgM e IgA.

Los pacientes con ADAAFARI muestran una mutación sin sentido de ganancia de función en la región autoinhibitoria de fosfolipasa C γ 2 (PLC γ 2), lo que lleva a una mayor actividad de mediadores posteriores y la estimulación de linfocitos. A pesar de la señalización aumentada, las poblaciones resultantes de células inmunes tienen una función deficiente. Curiosamente, una mutación diferente en el complejo PLC γ 2 conduce a un síndrome conocido como **deficiencia de anticuerpos asociada a PLC γ 2 y de la regulación inmunitaria (DAAFARI)**, caracterizado por urticaria inducida por frío, hipogammaglobulinemia que produce susceptibilidad a la infección.

Debido al bajo número de pacientes afectados descritos, no existen regímenes de tratamiento acordados para ADAAFARI. Los pacientes han sido tratados con AINE y los corticoides pueden ser efectivos, pero los efectos

secundarios limitan su uso a largo plazo. Los inhibidores de TNF α y los inhibidores de IL-1 se han utilizado con cierto éxito.

Deficiencia de adenosina desaminasa 2

La DADA2 es un trastorno autoinflamatorio causado por mutaciones con pérdida de función en CECRL, que codifica la DADA2. DADA2 se presenta con fiebres recurrentes y un espectro de manifestaciones vasculares que incluye la lividez en racimo, los accidentes cerebrovasculares isquémicos de comienzo temprano y las vasculitis sistémicas de vasos laterales medios similar a la **poliarteritis nodosa**. Los accidentes cerebrovasculares lacunares, que generalmente afectan los núcleos cerebrales profundos y el tronco encefálico, suceden antes de los 5 años y generalmente ocurren durante episodios inflamatorios. El exantema livedoide también es una característica destacada durante los episodios inflamatorios, y las biopsias demuestran un predominio de neutrófilos y macrófagos, así como vasculitis en vasos de tamaño mediano. Los reactantes de fase aguda son típicamente elevados. Otras características incluyen afectación oftalmológica, diversos grados de linfopenia, hipogammaglobulinemia (generalmente IgM), hepatosplenomegalia, hipertensión portal y neutropenia. Los pacientes pueden cumplir los criterios de poliarteritis nodosa y pueden presentar necrosis de los dedos y fenómeno de Raynaud.

La ADA2 es producida principalmente por monocitos y macrófagos, se encuentra en el plasma y parece actuar como un factor de crecimiento y diferenciación para un subconjunto de macrófagos inflamatorios. Se han probado numerosos antiinflamatorios en pacientes con DAD2, incluidos glucocorticoides y ciclofosfamida. Los inhibidores de TNF α (etanercept o adalimumab) son la base del tratamiento, y ciertos informes han demostrado un beneficio de la anakinra. Los macrófagos y los monocitos son las principales fuentes de ADA2, lo que aumenta la posibilidad de lograr una cura permanente mediante el trasplante de médula ósea.

Anemia sideroblástica con inmunodeficiencia, fiebre y retraso en el desarrollo

El SIFD es un síndrome caracterizado por inflamación sistémica, fiebre, enteritis y anemia sideroblástica y causado por mutaciones bialélicas en TRNT1. El SIFD se presenta en la infancia con fiebre, marcadores inflamatorios elevados, gastroenteritis y anemia. Las biopsias de médula ósea demuestran sideroblastos anillados. Otras características incluyen hipogammaglobulinemia, linfopenia de células B, retraso del desarrollo y degeneración variable del desarrollo neurológico, convulsiones y pérdida auditiva neurosensorial. La imagen cerebral muestra atrofia cerebelosa, retraso en la mielinización de la sustancia blanca y disminución de la perfusión. Otras características clínicas aisladas incluyen nefrocalcinosis, aminoaciduria, piel ictiótica, cardiomiopatía y retinitis pigmentosa. La TRNT1 es una ARN polimerasa necesaria para la maduración de los ARN de transferencia citosólicos y mitocondriales, mediante la adición de 2 citosinas y 1 adenosa a los extremos del ARNt.

El tratamiento sintomático con transfusiones de sangre regulares y terapia de reemplazo de inmunoglobulina es la base del tratamiento del SIFD. La sobrecarga de hierro por las transfusiones a menudo requiere terapia con quelantes. La anakinra alivió los episodios febriles en un paciente, pero no afectó a las otras manifestaciones clínicas. Los pacientes con SIFD tienen una alta tasa de mortalidad. Un paciente se sometió a un trasplante de médula

ósea hematopoyética a los 9 meses de edad, lo que resultó en la corrección de las anomalías hematológicas e inmunológicas.

Deficiencia de antagonista del receptor de interleucina-36 (DITRA)

La DITRA se caracteriza por episodios de exantema pustuloso eritematoso difuso (psoriasis pustulosa generalizada), fiebres, malestar general e inflamación sistémica. Los ataques pueden ser provocados por eventos como infecciones, el embarazo o la menstruación o pueden ocurrir al azar. Se ha determinado que la etiología genética subyacente son mutaciones autosómicas recesivas en el gen *IL36RN*, que codifica para un antagonista del IL-36R. La IL-36 está relacionada y actúa de manera similar al antagonista del IL-1R, evitando la producción de citocinas inflamatorias como la IL-8. Curiosamente, el exantema de DITRA es similar al exantema de DARI (deficiencia de IL-1R; ver anteriormente), pero la DITRA está limitada en gran medida en la piel. La DITRA ha sido tratada con varias modalidades, incluyendo análogos de vitamina A, ciclosporina, metotrexato e inhibidores de TNF α . El uso de anakinra se ha descrito en casos y produce alivio de los síntomas.

Síndrome autoinflamatorio familiar por frío tipo 2

Las mutaciones en *NLRP12* conducen a un síndrome de fiebre periódica caracterizado por fiebres $>40^{\circ}\text{C}$, artralgias y mialgias que duran de 2 a 10 días. Este trastorno se llama SAFF2 porque estos episodios pueden ser precipitados por el frío. Los hallazgos clínicos pueden incluir un exantema similar a la urticaria, dolor abdominal y vómitos, úlceras aftosas y linfadenopatía. Al igual que con el SMW, se ha descrito hipoacusia neurosensorial y neuritis óptica. NALP12 es un miembro de la familia de proteínas CATERPILLAR, que son importantes en la inmunidad innata. Similar a los receptores *Toll-like* (TLR), que actúan para reconocer los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), NLRP12 también detecta los PAMP y puede conducir a la activación del inflamasoma y la generación de IL-1 β . El tratamiento de las mutaciones de *NALP12* fue difícil hasta la llegada de los agentes anti-IL-1 (p. ej., anakinra), que son el tratamiento de elección en SAFF2 y dan como resultado la resolución notable de los síntomas. La colchicina puede ser parcialmente efectiva, y los glucocorticoides sistémicos pueden reducir la duración de los ataques.

Autoinflamación con enterocolitis

Se ha descrito un trastorno causado por mutaciones en *NLRCA4* con enterocolitis de inicio neonatal, fiebre y episodios autoinflamatorios. Los marcadores inflamatorios suelen estar elevados, incluidos la PCR y la ferritina. El síndrome de activación de macrófagos, caracterizado por pancitopenia, hipertrigliceridemia y coagulopatías, es común durante los brotes agudos, que pueden precipitarse por el estrés emocional y físico. Las mialgias recurrentes con episodios febres a menudo también ocurren. Este trastorno es causado por mutaciones sin sentido con aumento de función en el receptor C4 similar a NOD (*NLRCA4*), que normalmente ayuda en la activación del inflamasoma. La proteína resultante conduce a la producción de IL-1. La base del tratamiento son los agentes anti-IL-1 como anakinra, canakinumab y rilonacept. Antes de su diagnóstico, los pacientes con mutaciones *NLRCA4* habían sido tratados con colchicina y glucocorticoides orales, con un éxito variable.

Síndrome de Majeed

El síndrome de Majeed es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *LPIN2* (v. tabla 188.4). La manifestación clínica del síndrome de Majeed comienza en la infancia con fiebres recurrentes, osteomielitis estéril, anemia diseritropoyética congénita (ADC), dermatosis neutrofílica, retraso del crecimiento y hepatomegalia. El tratamiento del síndrome de Majeed incluye AINE, corticosteroides y antagonista de IL-1R. Se desconoce cómo las mutaciones en *LPIN2* conducen a un trastorno autoinflamatorio.

Interferonopatías

Los IFN tipo 1 (IFN- α e IFN- β) son la primera línea de defensa contra las infecciones virales y son producidos por varios tipos de células. Durante las infecciones virales, el virus elabora una variedad de productos, que incluyen ARNm, ARNbc y ADN que contiene CpG, y son reconocidos por sensores intracelulares. Estos sensores inducen la producción de IFN tipo 1 que activa los receptores de IFN y activa los genes que responden a IFN para ayudar a controlar la propagación del virus hasta que el sistema inmunitario adaptativo pueda activarse para eliminar el virus. La activación inadecuada de estas vías conduce a la producción de IFN e interferonopatías.

Dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada

El síndrome de DN CALTE, también conocido como síndrome autoinflamatorio asociado al proteasoma (SAAP) o síndrome de contracturas articulares, atrofia muscular, lipodistrofia inducida por paniculitis (JMP), es una enfermedad autosómica recesiva. Los pacientes presentan al inicio de la vida fiebres recurrentes e inflamación sistémica; afectación de la piel, que incluye eritema anular, paniculitis similar al eritema nodoso, o dermatosis neutrofílica; pequeñas contracturas articulares; lipodistrofia; atrofia muscular o miositis; hinchaón de los párpados violáceos, y anemia. La conjuntivitis, la meningitis aséptica y la organomegalia son comunes. Los reactantes de fase aguda y el recuento de plaquetas están elevados. Puede darse autoinmunidad, incluida la anemia hemolítica Coombs positiva y el hipotiroidismo. La inteligencia y el desarrollo generalmente se salvan, aunque se han informado retrasos leves en el desarrollo. La DN CALTE es causada por mutaciones de pérdida de función en *PSMB8*, el gen que codifica la subunidad β 5i del proteasoma. Los proteasomas son importantes en la degradación de las proteínas ubiqüinadas para garantizar una homeostasis proteica adecuada, y los defectos en los proteasomas provocan estrés celular y liberación de citocinas inflamatorias, incluidos los IFN tipo 1.

No existe un tratamiento establecido para DN CALTE, aunque se han intentado múltiples modalidades de tratamiento, que incluyen colchicina, dapsona, ciclosporina, infliximab y etanercept, todo con un éxito mínimo. Los glucocorticoides y el metotrexato han proporcionado una ligera mejoría en los síntomas. Anakinra no ha tenido éxito, mientras que los agentes bloqueantes de IL-6 han mostrado algún beneficio. Dado que los receptores de IFN utilizan la vía JAK/STAT para señalizar, los inhibidores de JAK (tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib) son prometedores.

Vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia

La VASI es un trastorno raro que se presenta en la infancia. Está causada por mutaciones en el gen *TMEM173*, que codifica el estimulador de genes de IFN (STING). La inflamación sistémica es una manifestación temprana, con fiebre y marcadores inflamatorios elevados. La afectación de la piel incluye un exantema neutrofílico, así como lesiones violáceas de los dedos de manos y pies, nariz, mejillas y orejas. Estas lesiones empeoran con el tiempo y pueden volverse necróticas con oclusión vascular. La histología de las lesiones revela inflamación dérmica con vasculitis leucocitoclástica y angiopatía microtrombótica. Dado que STING también se expresa en el epitelio pulmonar, los pacientes con VASI también desarrollaron complicaciones pulmonares, que incluyen adenopatías paratraqueales, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis.

STING es una proteína adaptadora de la maquinaria de detección de ADN intracelular y media la producción de IFN- β . El IFN- β luego señaliza a través del receptor de IFN activando la ruta de señalización JAK/STAT y los genes que responden a IFN posteriores, incluidos IL-6 y TNF α . Las mutaciones en STING que causan VASI son mutaciones de ganancia de función de novo, que activan la producción espontánea de IFN- β .

Las opciones de tratamiento para pacientes con VASI son limitadas en este momento, aunque los datos recientes con inhibidores de JAK (tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib) han demostrado ser prometedores para bloquear la señalización del receptor de IFN- β y la activación de los genes de respuesta a IFN.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS CON MECANISMOS GÉNICOS COMPLEJOS Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis

La FPEAFA es el síndrome con fiebre recurrente más frecuente en los niños. Se presenta habitualmente entre los 2 y los 5 años de edad con episodios recurrentes de fiebre, malestar, amigdalitis de aspecto exudativo con cultivos faríngeos negativos, linfadenopatía cervical, aftas orales y, con menor frecuencia, cefalea, dolor abdominal y artralgias. Los episodios duran 4-6 días, independientemente del tratamiento antipirético o antibiótico, y ocurren a menudo con una regularidad de reloj en ciclos de 3-6 semanas. Los hallazgos durante los episodios pueden incluir una hepatosplenomegalia leve, una leucocitosis leve y un aumento de los reactantes de fase aguda. Tanto la frecuencia como la intensidad de los episodios disminuyen con el aumento de la edad. La etiología y la patogenia de la FPEAFA siguen sin conocerse.

La mayoría de los pacientes muestran una respuesta llamativa a una sola dosis oral de prednisona (0,6-2 mg/kg), aunque este método no impide la recurrencia y puede en realidad acortar el intervalo entre las crisis. La

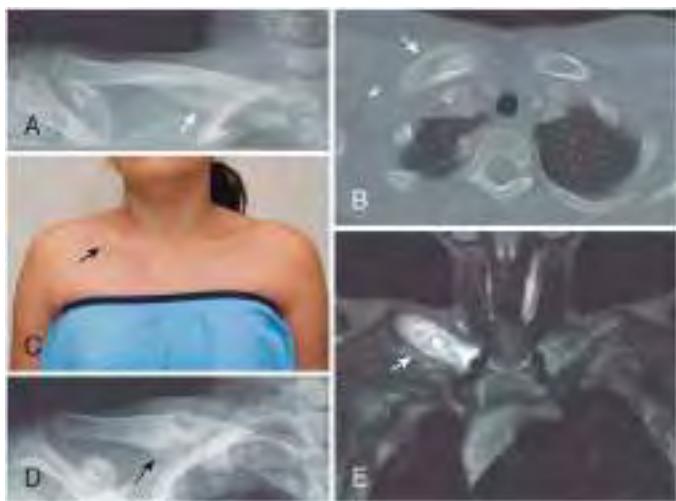


Fig. 188.15 Afectación clavicular en osteomielitis crónica recurrente multifocal. Mujer adolescente con afectación clavicular unilateral. **A**, La radiografía simple de la clavícula derecha en la presentación revela un ensanchamiento de los dos tercios mediales, con reacción periótica asociada. **B**, La TC correspondiente de la clavícula derecha demuestra la expansión de la clavícula medial con áreas de esclerosis aumentada acompañadas de una reacción periótica circundante (flecha). **C**, Brote de la enfermedad 18 meses después que muestra un mayor agrandamiento clavicular (foto clínica). **D**, La radiografía simple de la clavícula derecha en ese momento muestra un marcado intervalo de esclerosis y engrosamiento. **E**, La RM al mismo tiempo muestra una mayor intensidad de señal en las imágenes potenciadas con contraste en T1 con supresión de grasa de la clavícula medial derecha, compatibles con la inflamación continua. (Imagenes por cortesía de Dr. Paul Babyn, University of Saskatchewan and Saskatchewan Health Authority, Saskatchewan, Canada.)

cimetidina en 20-40 mg/kg/día evita las recurrencias en aproximadamente un tercio de los casos. Pequeñas series han demostrado que la anakinra puede ser efectiva durante un brote, pero debido a que los corticoides son efectivos, este puede no ser un enfoque coste-efectivo. La colchicina puede extender el tiempo entre brotes. Se ha publicado la resolución completa después de la amigdalectomía, aunque el manejo médico debe ser el primer objetivo.

Osteomielitis multifocal recurrente crónica

La OMRC es una forma de enfermedad ósea inflamatoria que se observa sobre todo en los niños (v. tabla 188.4). Desde el punto de vista histológico y radiográfico, la OMRC es prácticamente indistinguible de la osteomielitis infecciosa (fig. 188.15). Los pacientes suelen presentarse con dolor óseo y pueden tener además fiebre, tumefacción de partes blandas y aumento de los reactantes de fase aguda. Los cultivos son estériles. Los huesos típicamente afectados incluyen el fémur distal, la tibia proximal o el peroné, la columna vertebral y la pelvis. Pueden darse lesiones metafisarias y epifisarias; puede desarrollarse el cierre prematuro de la fosa. Los huesos menos frecuentemente involucrados incluyen la clavícula y la mandíbula. El diagnóstico diferencial incluye osteomielitis infecciosa, histiocitosis y neoplasias (neuroblastoma, linfoma, leucemia, sarcoma de Ewing). **SAPHO** (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) puede ser equivalente a OMRC en un adulto. La etiología de la OMRC esporádica es desconocida. La OMRC se ve en el síndrome de Majeed asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y a enfermedades cutáneas inflamatorias como la pustulosis palmoplantar. El primer tratamiento son los AINE. Los tratamientos de segunda línea son los corticoides, los inhibidores del TNF y los bifosfonatos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 189 Amiloidosis

Karyl S. Barron y Amanda K. Ombrello

La amiloidosis comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por un depósito extracelular de proteínas de amiloide fibrosas e insolubles en diferentes tejidos corporales.

ETIOLOGÍA

La amiloidosis es una enfermedad causada por un mal plegado de las proteínas. Estas proteínas mal plegadas infiltran, se agregan y forman fibrillas insolubles que pueden afectar a la función normal de varios órganos vitales.

En la nomenclatura de la amiloidosis se hace una distinción entre la amiloidosis que surge de mutaciones en la *propia proteína fibrilar amiloide* y la amiloidosis asociada a una mutación genética en las proteínas no amiloideas. Estas últimas se denominan **amiloidosis hereditarias**; entre los ejemplos de ellas están mutaciones en los genes de la transtiretina y la apolipoproteína A, ambas infrecuentes en los niños pequeños. Esto contrasta con la **amiloidosis por amiloide A (AA)**, que surge en pacientes con estados inflamatorios crónicos. Se calcula que, en todo el mundo, aproximadamente el 45% de todos los casos de amiloide son amiloidosis AA. En el pasado, las infecciones crónicas como la tuberculosis, el paludismo, la lepra y la osteomielitis crónica eran responsables de la mayoría de los casos de amiloidosis AA. Con el tratamiento eficaz de estas infecciones, se han hecho más frecuentes otras causas de AA. Varias enfermedades reumatólogicas inflamatorias crónicas como la **artritis reumatoide (AR)**, la **artritis idiopática juvenil (AIJ)** y la **espondilitis anquilosante**, así como las enfermedades autoinflamatorias hereditarias, tienen un mayor riesgo de dar lugar a una amiloidosis AA. La amiloidosis AA también se ha asociado a enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la fibrosis quística, la enfermedad de Crohn, neoplasias malignas como el mesotelioma y la enfermedad de Hodgkin, el consumo de drogas por vía intravenosa y otras infecciones, como las bronquiectasias y el VIH. Alrededor del 6% de los casos de amiloidosis AA no se asocian a ninguna enfermedad identificada. La **amiloidosis AL** (conocida anteriormente como *amiloidosis idiopática* o *amiloidosis asociada al mieloma*) es sumamente infrecuente en los niños y se da en la mediana edad o en los sujetos mayores.

EPIDEMIOLOGÍA

Solo la amiloidosis AA afecta a los niños en un número apreciable. Los factores que determinan el riesgo de amiloidosis como complicación de la inflamación no están claros, porque muchas personas con enfermedades inflamatorias largas no presentan depósitos tisulares de amiloide, mientras que algunos niños con una enfermedad relativamente reciente pueden producir amiloide. En los países desarrollados, antes del inicio del tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y agentes biológicos, la AR era la enfermedad inflamatoria más frecuentemente asociada a la amiloidosis AA. Los pacientes que tenían el antecedente de una enfermedad grave mal controlada con manifestaciones extraarticulares eran los que tenían mayor riesgo de sufrir una amiloidosis, y la mediana de tiempo desde los primeros síntomas de su problema reumatólgico hasta el diagnóstico de la amiloidosis era de 212 meses. El efecto completo de los FARME y del tratamiento biológico en la amiloidosis asociada a la AR aún no se ha apreciado completamente, pero los estudios están demostrando una reducción sostenida del número de casos nuevos.

La AIJ es otra enfermedad reumática asociada al desarrollo de la amiloidosis AA, con la mayor prevalencia en los pacientes con AIJ sistémica seguidos de aquellos con una enfermedad poliarticular (v. cap. 180). En la era previa a los FARME y los agentes biológicos, la prevalencia de amiloidosis AA en los pacientes con AIJ era del 1-10%. Se observaba una mayor prevalencia en pacientes del norte de Europa, especialmente pacientes polacos que tenían una prevalencia elevada del 10,6%; se observó una prevalencia menor en Norteamérica. Las razones de esta discrepancia no se entienden del todo, aunque se especula que pueden haber intervenido el sesgo de selección, el trasfondo genético y la tendencia hacia un tratamiento temprano más intensivo en Norteamérica. Se ha observado amiloidosis AA en pacientes con AIJ tan pronto como un año tras el diagnóstico. Similar a la AR, la aparición de nuevos casos de amiloidosis ha disminuido en los últimos 20 años debido al aumento en la eficacia del tratamiento con FARME y biológicos.

Las **enfermedades autoinflamatorias hereditarias** definen un grupo de enfermedades que se caracterizan por crisis de inflamación recurrente sin motivo aparente y sin concentraciones significativas de autoanticuerpos ni de linfocitos T específicos frente a抗原s, que son típicos en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias (v. cap. 188). Aunque en apariencia sin motivo, estas crisis las empiezan a menudo el estrés, las vacunaciones o los traumatismos, lo que indica que en su patogenia intervienen de forma importante interacciones entre los genes y el ambiente. Aunque existe alguna variabilidad en las enfermedades autoinflamatorias, entre los hallazgos frecuentes están la fiebre, los exantemas cutáneos, la artritis, la serositis y la afectación ocular. Las crisis inflamatorias se acompañan de unas respuestas intensas de fase aguda (velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva) y concentraciones altas de amiloide sérico A (SAA). La amiloidosis AA se asocia a algunas enfermedades autoinflamatorias hereditarias pero no a todas.

La **fiebre mediterránea familiar (FMF)** es la enfermedad autoinflamatoria mendeliana más frecuente y se observa sobre todo en poblaciones armenias, árabes, turcas y sefardíes. La FMF es una enfermedad autosómica recesiva debida a mutaciones del gen *MEFV*, que codifica la proteína pirina/marenostrina. Las mutaciones de *MEFV* que afectan a los aminoácidos M680 y M694 se asocian a una FMF de comienzo temprano, una enfermedad grave y un mayor riesgo de amiloidosis AA. Los pacientes que residen en Armenia, Turquía y los países árabes tienen un mayor riesgo de sufrir una amiloidosis AA que los pacientes con las mismas mutaciones de *MEFV* que viven en Norteamérica. Mientras que uno podría asumir que los pacientes con FMF que presentan ataques frecuentes y graves son los que presentan mayor riesgo para desarrollar amiloidosis AA, esto no siempre es así. Algunos pacientes han presentado una historia de ataques frecuentes y nunca han desarrollado amiloidosis, y otros desarrollan amiloidosis a una edad muy temprana. También existe un subconjunto de pacientes con FMF denominado **fenotipo II**. Estos pacientes presentan amiloidosis AA antes de su primer ataque de FMF. En este grupo la distribución de la mutación común en *MEFV* es similar a la encontrada en los pacientes con FMF con síntomas típicos.

El **síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral (SPART)** se asocia a mutaciones del gen *TNFRSF1A*, que codifica el receptor proteínico para el factor de necrosis tumoral (TNF) de 55 kDa (*TNFR1*). Se calcula que el 14-25% de los pacientes con SPART sufren amiloidosis AA. Los pacientes con mutaciones en *TNFRSF1A* que afectan a las cisteínas tienen el mayor riesgo de sufrir una amiloidosis AA. Se cree que estas cisteínas participan en el ensamblaje de los enlaces disulfuro importantes para el plegado del *TNFR1* y que la ruptura de estos enlaces influye en el plegado de la proteína.

Las mutaciones en el gen *NLRP3* (también conocido como *CIA1*, síndrome autoinflamatorio inducido por el frío 1) causan tres enfermedades clínicas distintas: el **síndrome autoinflamatorio por frío familiar (SAFF)**, el **síndrome de Muckle-Wells (SMW)** y la **enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (EIMIN)** que es también conocida como un **síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico (CANIC)**. Las mutaciones en *NLRP3* se heredan de forma autosómica dominante o aparecen como mutaciones nuevas en pacientes con la enfermedad más grave. Se ha visto que una porción más pequeña de pacientes presentan mutaciones somáticas en *NLRP3*.

El SAFF es generalmente de menor gravedad que las criopirinopatías y pocas veces se asocia a la amiloidosis AA. El SMW debutá con fiebre, mialgias, artralgias, exantema del tipo urticarial y una hipoacusia neurosensitiva progresiva. La amiloidosis AA es bastante frecuente en el SMW y afecta hasta a un tercio de los pacientes. La EIMIN/CANIC es la criopirinopatía más grave. Anteriormente, el 20% de los pacientes morían antes de llegar a la vida adulta, pero con los tratamientos actuales muchos viven más tiempo. Algunos pacientes con EIMIN sufren una amiloidosis AA cuando se hacen ancianos, aunque los casos no son tan frecuentes como los de SMW, posiblemente debido a la vida acortada de estos pacientes.

El **síndrome de hipergammaglobulinemia D (SHGD)** es otra enfermedad autoinflamatoria que se presenta al principio de la infancia con tiritona, fiebre alta, dolor abdominal, linfadenopatía y un exantema ocasional. El SHGD es una enfermedad autosómica recesiva que implica una pérdida de mutaciones de función en el gen *MVK* que codifica la enzima mevalonato-cinasa. Se han identificado mutaciones *MVK* graves que inhiben completamente la actividad de la enzima en pacientes con **aciduria mevalónica**, que presentan fiebres recurrentes, trastornos dismórficos y retrasos en el desarrollo. Las mutaciones asociadas al SHGD son mutaciones con pérdidas de la función más leves. Los marcadores inflamatorios, incluido el SAA, están elevados durante las crisis y pueden permanecer altos en el período intercurrente. La amiloidosis AA es infrecuente en el SHGD, aunque se ha descrito.

Aunque se ve con menos frecuencia que en los síndromes con fiebre periódica hereditarios, el riesgo de amiloidosis AA está bien establecido en los pacientes con enfermedad de Crohn. Se calcula que la amiloidosis AA aparece en aproximadamente el 1% de los pacientes y en hasta el 3% de los pacientes del norte de Europa. Por el contrario, la amiloidosis AA en pacientes con colitis ulcerosa es sumamente inusual, con una prevalencia calculada del 0,07%. Los pacientes tienen una historia prolongada de una enfermedad grave mal controlada; no obstante, existen informes de amiloidosis en pacientes con marcadores inflamatorios bien controlados.

La **amiloidosis hereditaria por transtiretina** es un trastorno autosómico dominante con penetrancia variable e inicio en la segunda o tercera década de vida. Más de 120 mutaciones únicas o dobles en el gen *TTR* son responsables de la enfermedad. Las manifestaciones incluyen neuropatía (polineuropatía amiloidótica familiar: motora, sensorial, autonómica), cardiomiopatía amiloide familiar, nefropatía y enfermedad ocular.

PATOGENIA

El depósito de fibrillas de amiloide AA es el resultado de un estado inflamatorio prolongado que lleva a un plegado incorrecto de la proteína amiloide AA y a su depósito en los tejidos. La proteína precursora de las fibrillas en la amiloidosis AA es una apolipoproteína llamada *amiloide sérico A (SAA)*. La SAA se expresa por 3 genes diferentes que se localizan en el cromosoma p15.1. SAA1 y SAA2 son dos isoformas que son reactantes de fase aguda sintetizados por el hígado que pueden formar amiloide. La SAA se produce en respuesta a citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el TNF α y puede aumentar más de 1.000 veces durante la inflamación. Se especula con que la SAA es quimiotáctica y participa en el metabolismo lipídico. En apoyo de esta teoría está el hallazgo de que el depósito de amiloide se produce al principio en los órganos que son lugares importantes de metabolismo de lípidos y colesterol como el riñón, el hígado y el bazo. Aproximadamente el 80% de las SAA1 y SAA2 secretadas están unidas a lipoproteínas.

En circunstancias normales, la SAA secretada por el hígado la degradan completamente los macrófagos. La proteína SAA secretada tiene 104 aminoácidos de longitud y se secreta principalmente en una estructura en hélice α . Por razones que no se comprenden del todo, los pacientes con amiloidosis AA tienen un defecto que da lugar a una degradación incompleta y a una acumulación de productos intermedios de la SAA. En estos pacientes, la SAA se transfiere al lisosoma donde se escinde la porción C terminal de la proteína SAA, lo que permite al resto de la proteína plegarse en una configuración en hoja β . El amiloide depositado contiene solo 66-76 aminoácidos comparado con los 104 de la SAA secretada. Estos fragmentos escindidos polimerizan y forman fibrillas que se depositan en el espacio extracelular y se unen a proteoglicanos y otras proteínas como el amiloide sérico P. Estas fibrillas se hacen después resistentes a la proteólisis y se depositan en los tejidos orgánicos.

El desarrollo del amiloide AA puede estar asociado con varios factores de riesgo. El gen que codifica SAA1 tiene polimorfismos que, cuando están presentes, llevan un riesgo 3-7 veces mayor de desarrollar amiloidosis AA. Los pacientes caucásicos con AR, AIJ o enfermedades autoinflamatorias que tienen el genotipo SAA α/α (alfa/alfa) tienen un mayor riesgo de amiloidosis. En ese grupo de pacientes, el alelo SSA1 γ (gamma) se asocia con una disminución del riesgo de amiloidosis. Curiosamente, el riesgo en pacientes japoneses se invierte, con el genotipo SAA α/α asociado con una menor susceptibilidad al desarrollo de amiloidosis, pero el genotipo SAA1 γ lleva un mayor riesgo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la afectación orgánica puede variar, la amiloidosis AA afecta con mayor frecuencia a los riñones; el 90% de los pacientes tienen algún grado de afectación renal. Una proteinuria inexplicada puede ser el signo de presentación en algunos pacientes. Puede producirse un síndrome nefrótico y una insuficiencia renal si el trastorno inflamatorio subyacente no se controla o si se retrasa el diagnóstico. La mediana de supervivencia después del diagnóstico se ha fijado en 133 meses; los pacientes con concentraciones mayores de SAA tienen un riesgo significativamente mayor de muerte que los que tienen concentraciones menores de SAA. Se observa una afectación digestiva en alrededor del 20% de los pacientes y suele manifestarse en forma de diarrea crónica, hemorragia digestiva, dolor abdominal y malabsorción. Cuando se biopsian, los testículos suelen verse afectados (87%). Hallazgos relativamente infrecuentes asociados a la amiloidosis AA son la anemia, el bocio amiloideo, la hepatomegalia, la esplenomegalia, la afectación suprarrenal y la pulmonar. Tejidos como el corazón, la lengua y la piel no suelen verse afectados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la amiloidosis se establece mediante una biopsia que demuestre las proteínas fibrilares amiloïdes en los tejidos afectados. Los tejidos analizados son el riñón, la mucosa rectal, el tejido gingival y la grasa abdominal. Los depósitos de amiloide están compuestos de material eosinofílico aparentemente homogéneo que se tinge con el Rojo Congo y muestra la «birrefringencia verde manzana» patognomónica en la luz polarizada. El análisis tisular y genético es útil para la amiloidosis por transtiretina.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los pacientes con amiloidosis AA suelen mostrar reactantes de fase aguda elevados y concentraciones altas de inmunoglobulinas. En Estados Unidos, las pruebas específicas de laboratorio no están comercialmente disponibles para la amiloidosis AA, pero en otros países, los niveles de SAA pueden ser monitorizados y usados para ver la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento establecido para la amiloidosis AA y, por ello, el enfoque principal es el tratamiento intensivo de la enfermedad infecciosa o inflamatoria subyacente, que reduce las concentraciones de la proteína SAA. A medida que se han ido obteniendo nuevos tratamientos para tratar el trastorno subyacente, hay pruebas emergentes que muestran que la incidencia de amiloidosis está disminuyendo. La *colchicina* es eficaz no solo para controlar las crisis de FMF, sino también para evitar la aparición de la amiloidosis asociada a esta. Los niños con FMF que son homocigóticos respecto a M694V mutado en *MEVF* tienen un mayor riesgo de presentar amiloidosis y deben ser vigilados de cerca.

Al contrario que la amiloidosis AA asociada a la FMF, la amiloidosis AA asociada a otras enfermedades autoinflamatorias (como SPART, el síndrome periódico asociado a la criopirina y en pocas ocasiones el SHGD) y enfermedades reumáticas crónicas (AIJ, AR y espondilitis anquilosante) no responde a la colchicina. Aunque la amiloidosis AA asociada a la AIJ puede responder al *clorambucilo*, este fármaco se asocia a una rotura cromosómica y a un riesgo de neoplasia maligna posterior.

El uso cada vez mayor de los fármacos biológicos (**biológicos**) contra las citocinas proinflamatorias para tratar la AR, la AIJ, las espondiloartropatías y las enfermedades autoinflamatorias hereditarias parece influir en los factores de riesgo para el desarrollo de la amiloidosis AA. La clase de medicamentos denominada fármacos *anti-TNF α* ha sido primordial en el tratamiento de la AR y de otras enfermedades autoinmunitarias. En los trastornos autoinmunitarios y autoinflamatorios con amiloidosis AA acompañante hay estudios que demuestran que los fármacos anti-TNF disminuyen la progresión de la amiloidosis. Entre los efectos adversos de los medicamentos anti-TNF están la reactivación de la tuberculosis y de la hepatitis B, por lo que debe realizarse un cribado cuidadoso antes de instituir el tratamiento. Además, se ha observado el desarrollo de varios anticuerpos, autoanticuerpos y enfermedades autoinmunitarias en los pacientes que toman sustancias anti-TNF. Hay que ser muy cautos al prescribir sustancias anti-TNF a los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca o enfermedad desmielinizante, ya que su uso puede exacerbar sus enfermedades cardíacas o neurológicas subyacentes.

La vía de la IL-1 es el objetivo de múltiples medicamentos biológicos en las enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias. Los tres antagonistas disponibles de la IL-1 son la *anakinra* (antagonista del receptor para la IL-1), el *rilonacept* (señuelo soluble para el receptor para la IL-1) y el *canakinumab* (anticuerpo monoclonal IgG₁ completamente humanizado de acción larga anti-IL-1 β). Los diversos inhibidores de la IL-1 han reducido la progresión de la amiloidosis AA, y en algunos casos el tratamiento da lugar a la regresión de la proteinuria asociada al amiloide.

El *tocilizumab*, un anticuerpo contra el receptor de la IL-6, ha atenuado el amiloide AA experimental y revertido la amiloidosis AA que complica la FMF, AIJ y la AR. Un ensayo reciente que utilizó *eprodisato disódico* en pacientes con amiloidosis AA no cumplió con su criterio de valoración primario de reducir la progresión a la etapa final de la enfermedad renal.

Se ha tratado la amiloidosis por transtiretina con trasplante hepático y agentes estabilizadores de transtiretina.

PRONÓSTICO

La insuficiencia renal terminal es la causa subyacente de la muerte en el 40-60% de los pacientes con amiloidosis, con una mediana de supervivencia desde el diagnóstico de 2-10 años. Segundo un estudio a gran escala de 374 pa-

cientes con amiloidosis AA, los factores asociados a un mal diagnóstico son la edad avanzada, la reducción de albúmina sérica, la insuficiencia renal terminal previa y la elevación prolongada del SAA sérico. El valor elevado del SAA fue el factor de riesgo más poderoso de la insuficiencia renal terminal y muerte por amiloidosis AA.

PREVENCIÓN

La principal forma de evitar la amiloidosis AA es el tratamiento de la enfermedad inflamatoria o infecciosa subyacente, lo que reduce las concentraciones de proteína SAA y el riesgo de depósito de amiloide. Aunque el periodo de incubación entre el principio de la inflamación (de la enfermedad subyacente) y los signos clínicos iniciales de la amiloidosis AA puede variar y a menudo se prolonga, los depósitos del amiloide pueden progresar rápidamente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 190 Sarcoidosis

Eveline Y. Wu

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica infrecuente de origen desconocido. El nombre deriva de una palabra griega que significa «enfermedad de la carne», en referencia a las lesiones cutáneas características. Parece que hay dos patrones distintos de enfermedad en los niños con sarcoidosis que dependen de la edad. Las manifestaciones clínicas en los niños mayores son similares a las de los adultos (sarcoidosis del adulto de inicio en la infancia), con manifestaciones sistémicas frecuentes (fiebre, pérdida de peso, malestar general), afectación pulmonar frecuente y linfadenopatía. Por el contrario, la sarcoidosis de inicio temprano (SIT) que se manifiesta en los niños menores de 4 años se caracteriza por la tríada de exantema, uveítis y poliartritis.

ETIOLOGÍA

La etiología de la sarcoidosis sigue siendo confusa, pero probablemente sea el resultado de la exposición de una persona con propensión genética a uno o más抗原s no identificados. Esta exposición inicia una respuesta inmunitaria exagerada que finalmente provoca la formación de granulomas. El complejo principal de histocompatibilidad humano se localiza en el cromosoma 6, y los alelos de clase I y clase II del antígeno leucocitario humano (HLA) específico se asocian al fenotipo de la enfermedad. Los polimorfismos genéticos que afectan a varias citocinas y quimiocinas también pueden intervenir en la aparición de la sarcoidosis. El agrupamiento familiar respalda la contribución de los factores genéticos de proclividad a la sarcoidosis. Las exposiciones ambientales y profesionales también se asocian al riesgo de padecer la enfermedad. Hay asociaciones positivas entre la sarcoidosis y los empleos agrícolas, la exposición profesional a los insecticidas y los ambientes mojados que suelen asociarse a los bioaerosoles microbianos.

El **síndrome de Blau** es una forma familiar autosómica dominante caracterizada por un inicio temprano de una inflamación granulomatosa que afecta a la piel, los ojos y las articulaciones. Se ha encontrado una mutación de cambio de aminoácido en el gen *CARD15/NOD2* del cromosoma 16 en los miembros de una familia afectada, y parece asociarse a la aparición de la sarcoidosis. Las dos sustituciones de aminoácidos más frecuentes son R334W (arginina por glutamina) y R334Q (arginina por triptófano). También se han hallado mutaciones genéticas similares en personas con (SIT) esporádica (exantema, uveítis, artritis), lo que indica que esta enfermedad no familiar y el síndrome de Blau son idénticos desde las perspectivas fenotípica y genética (v. cap. 188).

EPIDEMIOLOGÍA

Un registro de pacientes a nivel nacional de la sarcoidosis en la infancia en Dinamarca estimó una incidencia anual de 0,22-0,27 por 100.000 niños. La incidencia aumenta con la edad, y el inicio máximo se produce a los 20-39 años. La edad más frecuente de los casos infantiles descritos es 13-15 años. La incidencia anual es aproximadamente 11 por 100.000 en los estadounidenses adultos de raza blanca y es tres veces más alta en raza negra. No está claro el predominio por sexos en la sarcoidosis infantil. La mayoría de los casos de sarcoidosis infantil en Estados Unidos se ha publicado en los estados del sudeste y de las zonas central y del sur.

Un registro internacional y una cohorte española del síndrome de Blau y de la SIT comunicaron una edad promedio de comienzo de la enfermedad de 30 y 36 meses, respectivamente. Todos menos 3 de estos pacientes debutaron antes de los 5 años de edad. No parece haber ninguna predilección por sexo en ninguno de los trastornos.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

Las *lesiones granulomatosas epiteloides no caseificantes* son una característica cardinal de la sarcoidosis. Los macrófagos, las células epiteloides y las células gigantes multinucleadas activadas, así como los linfocitos T CD4+, se acumulan y concentran mucho en el centro del granuloma. No se conoce el agente causal que inicia este proceso inflamatorio. La zona periférica del granuloma contiene una acumulación laxa de monocitos, linfocitos T CD4+ y CD8+ y fibroblastos. La interacción entre los macrófagos y los linfocitos T CD4+ es importante en la formación y el mantenimiento del granuloma. La activación de los macrófagos segregá cantidades elevadas del factor de necrosis tumoral (TNF) α y otros mediadores proinflamatorios. Los linfocitos T CD4+ se diferencian en los linfocitos T colaboradores del tipo 1 y liberan interleucina (IL)-2 e interferón (IFN)- γ , que promueven la proliferación de los linfocitos. Los granulomas pueden cicatrizar y resolverse preservando completamente el parénquima. En aproximadamente el 20% de las lesiones, los fibroblastos de la periferia proliferan y producen un tejido con cicatriz fibrótica, lo que provoca una disfunción significativa e irreversible de los órganos.

El macrófago sarcoideo es capaz de producir y segregar 1,25-(OH) $_2$ -D o calcitriol, una forma activa de la vitamina D que se produce de forma característica en los riñones. Las funciones naturales de las hormonas son incrementar la absorción intestinal del calcio y la reabsorción ósea y disminuir la excreción renal de calcio y fosfatos. Un exceso de calcitriol puede provocar hipercalcemia e hipercalciuria en los pacientes con sarcoidosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica, y las lesiones granulomatosas pueden aparecer en cualquier órgano del cuerpo. Las manifestaciones clínicas dependen de la extensión y el grado de la inflamación granulomatosa y son sumamente variables. Los niños pueden presentar síntomas inespecíficos, como fiebre, pérdida de peso y malestar general. En los adultos y niños mayores es más frecuente la afectación pulmonar, con infiltración de los ganglios linfáticos torácicos y del parénquima pulmonar. Una adenopatía hilar bilateral aislada en la radiografía torácica es la observación más frecuente (fig. 190.1), pero también pueden verse infiltrados parenquimatosos y nódulos miliares (figs. 190.2 y 190.3). Con frecuencia encontramos que los pacientes con afectación pulmonar experimentan cambios restrictivos en las pruebas de función pulmonar. Los síntomas de la enfermedad pulmonar no suelen ser intensos y generalmente consisten en una tos seca y persistente.

La linfadenopatía extratorácica y la infiltración del hígado, el bazo y la médula ósea suelen aparecer con frecuencia (tabla 190.1). La infiltración del hígado y el bazo suele dar lugar a esplenomegalia y hepatomegalia aisladas, respectivamente, pero es raro que se produzca una auténtica disfunción orgánica. La enfermedad cutánea, como las placas, los nódulos, el eritema nudoso en la enfermedad aguda o el lupus pernio en la sarcoidosis crónica, aparece en una cuarta parte de los casos y suele presentarse al inicio. Las lesiones maculopapulares de pardo-rojizas a púrpuras <1 cm en la cara, el cuello, la parte superior de la espalda y las extremidades son las características cutáneas más frecuentes (fig. 190.4). La afectación ocular es frecuente y presenta manifestaciones variables, entre ellas la uveítis anterior y posterior, los granulomas conjuntivales, la inflamación de los párpados e infiltraciones de la órbita y de las glándulas lagrimales. En la sarcoidosis, la artritis puede confundirse con la **artritis idiopática juvenil (AIJ)**. La afectación del sistema nervioso central (SNC) es infrecuente al principio de la infancia, pero puede manifestarse con convulsiones, afectación de nervios craneales, masas intracraneales y disfunción del hipotálamo (fig. 190.5). En los niños tampoco suele haber nefropatía, pero las manifestaciones características



Fig. 190.1 Sarcoidosis. Radiografía de tórax que muestra un estadio I de enfermedad con ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares aumentados de tamaño. (De Iannuzzi M: Sarcoidosis. En Goldman L, Schafer Al, editors, Goldman's Cecil medicine, ed 24, Philadelphia, 2012, Saunders, Fig 95-1, p 582.)



Fig. 190.2 Sarcoidosis. Radiografía de tórax de una niña de 10 años con sarcoidosis que muestra infiltrados peribronquiales ampliamente diseminados, múltiples densidades nodulares pequeñas, hiperinsuflación pulmonar y linfadenopatía hilar.

son insuficiencia renal, proteinuria, piuria transitoria o hematuria microscópica causadas por la infiltración monocelular temprana o la formación de granulomas en el tejido renal. Solo una pequeña parte de los niños tiene hipercalcemia o hipercalciuria, que por tanto es una causa infrecuente de nefropatía. Los granulomas sarcoideos también pueden infiltrar el corazón y provocar arritmias cardíacas y, raramente, muerte súbita. Otros sitios donde raramente se presenta la enfermedad son los vasos sanguíneos de cualquier tamaño, el tubo digestivo, la glándula parótida, los músculos, los huesos y los testículos.

En contraposición con la presentación clínica variable de la sarcoidosis en los niños mayores, el **síndrome de Blau** y la SIT (sarcoidosis asociada

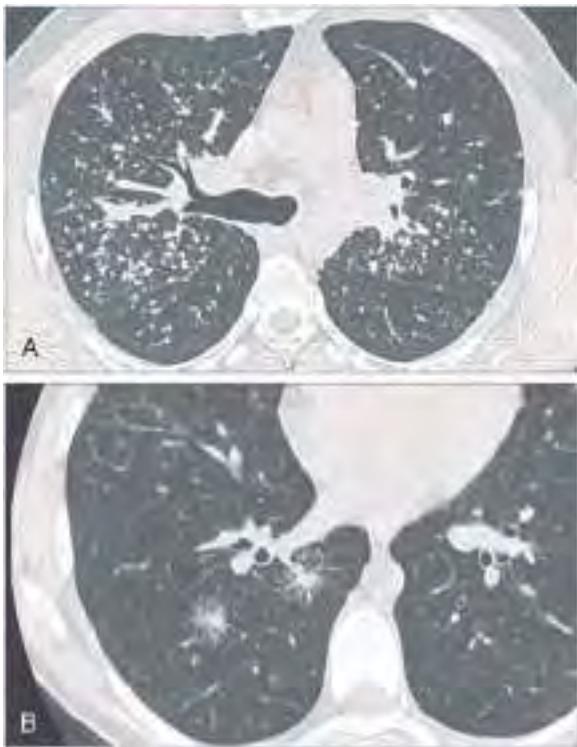


Fig. 190.3 Características pulmonares típicas en la sarcoidosis en TC. **A**, Distribución perilinfática habitual de los micronódulos con expansión en las fisuras. **B**, Nódulos típicos con márgenes irregulares y micronódulos satélite conocidos como el *signo de la galaxia*. (De Valerye D, Prasse A, Nunes H, et al: Sarcoidosis, Lancet 383:1155-1167, 2014, Fig 2, p 1158.)

a NOD2) se manifiestan de forma característica con la tríada de uveítis, artritis y exantema. Estas manifestaciones clásicas no siempre se dan de forma simultánea. La enfermedad cutánea normalmente se desarrolla antes del primer año, la artritis en los 2-4 años y la uveítis antes de los 4 años. La enfermedad pulmonar y la linfadenopatía son menos frecuentes. La artritis es poliarticular y simétrica, con grandes derrames blandos. Se ven afectadas las articulaciones grandes y las pequeñas. La tenosinovitis es un hallazgo asociado. Las articulaciones están rígidas y moderadamente dolorosas. El exantema puede aumentar y disminuir y es difuso (sobre todo troncal), eritematoso o marrón, maculopapulado y a menudo se descaña, por lo que se le confunde con el ecema o la ictiosis vulgar. Pueden observarse nódulos subcutáneos que se parecen al eritema nudoso en las piernas. Los granulomas no caseificantes se demuestran en la biopsia de piel o la membrana sinovial articular. La iridocicitis granulomatosa



Fig. 190.4 Nódulos de sarcoidosis en la cara. (De Shah BR, Laude TA: Atlas of pediatric clinical diagnosis, Philadelphia, 2000, Saunders.)

Tabla 190.1 Sarcoidosis: localizaciones extrapulmonares

	SÍNTOMAS
Piel	Pápulas, nódulos, placas, sarcoidosis cicatricial, lupus pernio, sarcoidosis subcutánea
Linfadenopatía periférica	Principalmente cervical o supraclavicular; también son posibles los ganglios linfáticos inguinales, axilares, epitrocleares o submandibulares; indoloros y móviles
Ojo	Uveítis anterior, intermedia o posterior; cambios vasculares de la retina; nódulos conjuntivales; agrandamiento de las glándulas lagrimales
Hígado	A menudo sin síntomas; pruebas de función hepática anormales en el 20-30% de los pacientes; hepatomegalia; rara vez insuficiencia hepática, colestasis intrahepática crónica o hipertensión portal
Bazo	Esplenomegalia; rara vez, dolor o pancitopenia; muy rara vez, ruptura esplénica
Corazón	Bloqueo auriculoventricular o de rama en haz de His; taquicardia ventricular o fibrilación; insuficiencia cardiaca congestiva; pericarditis; deterioro de la actividad del nervio simpático; muerte súbita
Sistema nervioso	Parálisis del nervio facial, neuritis óptica, leptomeningitis, diabetes insípida, hipopituitarismo, convulsiones, disfunción cognitiva, déficit, hidrocefalia, manifestaciones psiquiátricas, enfermedad de la médula espinal, polineuropatía, neuropatía de fibras pequeñas
Riñón	Síntomas poco frecuentes; aumento de la creatina en sangre, a veces asociada con hipercalcemia; nefrocalcinosis; cálculos renales
Parótidas	Inflamación parótida simétrica; síndrome de Heerfordt cuando se asocia con uveítis, fiebre y parálisis facial
Nariz	Congestión nasal, sangrado nasal, costras, anosmia
Laringe	Ronquera, disnea, estridor, disfagia
Huesos	A menudo asintomático; manos y pies clásicamente más afectados, también huesos largos y esqueletoto axial
Musculatura esquelética	Debilidad muscular proximal, amiotrofia, mialgia, nódulos intramusculares
Tracto genitourinario	Todos los órganos pueden estar comprometidos, incluyendo las mamas, el útero, el epidídimo y el testículo
Tracto digestivo	Con mayor frecuencia sin síntomas, pero el esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon pueden estar comprometidos

Adaptada de Valerye D, Prasse A, Nunes H, et al: Sarcoidosis, Lancet 383:1155-1167, 2014 (Table 1, p 1159).

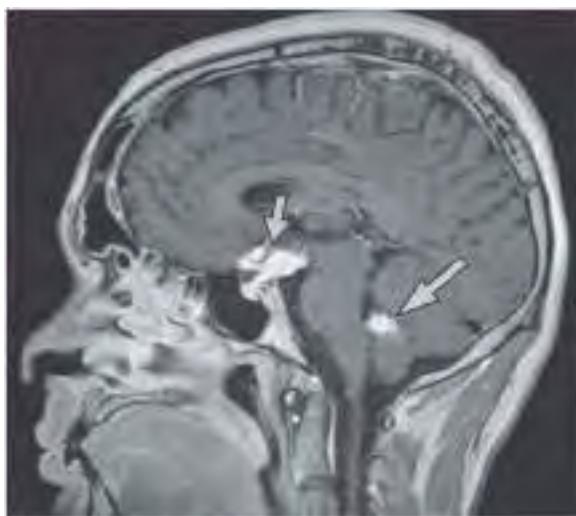


Fig. 190.5 Afectación neurológica en la sarcoidosis. Afectación típica del hipotálamo, la glándula pituitaria y el quiasma óptico vista en una secuencia de RM sagital potenciada en T1 con gadolinio (flecha pequeña). Se observa un realce nodular anormal del cuarto ventrículo (flecha grande). (Modificada de Valerje D, Prasse A, Nunes H, et al: Sarcoidosis, Lancet 383:1155–1167, 2014, Fig 3d, p 1160.)

insidiosa y la uveítis posterior son normalmente bilaterales y pueden progresar a la **panuveítis**, que tiene un riesgo elevado de pérdida de la visión. Puede haber nódulos en el iris, fotofobia, eritema, cataratas o glaucoma o aparecer con el tiempo.

La mayoría de los pacientes con síndrome de Blau y SIT muestran este fenotipo más restringido y desarrollan todas o varias combinaciones de exantema, artritis y uveítis. Muchos, sin embargo, también pueden tener un fenotipo extendido. Las manifestaciones adicionales son la fiebre, la hepatoesplenomegalia, la linfadenopatía y una afectación pulmonar, renal y del SNC.

La **panculitis de inicio infantil con uveítis y granulomatosis sistémica** es una manifestación infrecuente de la sarcoidosis. La sarcoidosis también se ha descrito en adultos tratados con interferones del tipo 1 para la hepatitis o la esclerosis múltiple.

PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay ninguna prueba de laboratorio estándar que diagnostique la sarcoidosis. Puede haber anemia, leucopenia y eosinofilia. Otras observaciones inespecíficas son la hipergammaglobulinemia y la elevación de reactantes en fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular y los valores de la proteína C reactiva. La hipercalcemia y la hipercalciuria aparecen solo en una pequeña parte de los niños con sarcoidosis. Las células epitelioideas del granuloma producen enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y su concentración sérica puede elevarse, pero esta característica carece de especificidad y sensibilidad diagnósticas. Se calcula que las concentraciones de ECA están elevadas en más del 50% de los niños con sarcoidosis. Además, los valores de la ECA pueden ser difíciles de interpretar porque los valores de referencia de la ECA sérica dependen de la edad. La tomografía por emisión de positrones con F 18-fluorodesoxiglucosa puede ayudar a identificar las zonas extrapulmonares para una biopsia diagnóstica.

DIAGNÓSTICO

Por último, el diagnóstico definitivo requiere la demostración de las lesiones granulomatosas no caseificantes en una muestra de biopsia (tomada generalmente del órgano afectado más fácil de abordar) y la exclusión de otras causas conocidas de inflamación granulomatosa. Las biopsias cutáneas y pulmonares transbronquiales tienen un rendimiento alto, una especificidad mayor y menos efectos adversos asociados que las biopsias de los ganglios linfáticos mediastínicos o del hígado. Otras pruebas diagnósticas deberían ser una radiografía de tórax, las pruebas funcionales respiratorias con medidas de la capacidad de difusión, la determinación de las enzimas hepáticas y una evaluación de la función renal. La exploración oftalmológica con una lámpara de hendidura es esencial, ya que la inflamación ocular está presente frecuentemente y puede ser asintomática en la sarcoidosis y la pérdida de la visión es una secuela de la enfermedad sin tratar.

Puede emplearse el lavado broncoalveolar para evaluar la actividad de la enfermedad, y el líquido suele revelar un exceso de linfocitos con un aumento del cociente CD4+ :CD8+ de 2-13:1. Además de la broncoscopia flexible con biopsia transbronquial, la aspiración de un ganglio intratorácico con guía endoecográfica ha resultado útil para obtener tejido para evaluar los granulomas no caseificantes.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a sus variadas manifestaciones, el diagnóstico diferencial de la sarcoidosis es sumamente amplio y depende en gran medida de las manifestaciones clínicas iniciales. Hay que excluir las **infecciones granulomatosas**, como tuberculosis, criptococosis, micosis pulmonares (histoplasmosis, blastomicosis y coccidioidomicosis), brucellosis, tularemia y toxoplasmosis. Otras causas de inflamación granulomatosa son la granulomatosis con polivasculitis (antigua granulomatosis de Wegener), la neumonía por hipersensibilidad, la beriliosis crónica y otras exposiciones profesionales a metales. Las lesiones granulomatosas localizadas de la cabeza y el cuello pueden deberse a una **granulomatosis orofacial**. Las inmunodeficiencias que pueden manifestarse también en forma de lesiones granulomatosas son la inmunodeficiencia común variable, la deficiencia selectiva de IgA, la enfermedad granulomatosa crónica, la ataxia-telangiectasia y la inmunodeficiencia combinada grave. Se han descrito granulomas en los pulmones, la piel o los ganglios linfáticos en pacientes tratados con fármacos contra el TNF. El linfoma debería descartarse en los casos de linfadenopatía hilar y otras linfadenopatías. La artritis sárcoidea puede imitar a la AIJ. Es necesario evaluar los trastornos endocrinos en el subgrupo de la hipercalcemia e hipercalciuria.

TRATAMIENTO

El tratamiento debería basarse en la gravedad de la enfermedad, así como en el número y el tipo de órganos afectados. Los corticoides son la piedra angular del tratamiento para la mayoría de las manifestaciones agudas y crónicas de la enfermedad. No se han establecido la dosis óptima ni la duración del tratamiento con corticoides en los niños. El tratamiento de inducción suele empezar con prednisona o prednisolona oral (1-2 mg/kg/día hasta 40 mg al día) durante 8-12 semanas hasta que mejoren las manifestaciones. Entonces se disminuye gradualmente la dosis de corticoides durante 6-12 meses hasta una dosis mínima eficaz (p. ej., 5-10 mg/día) que controle los síntomas, o se suspende si los síntomas se resuelven. El metotrexato o la leflunomida pueden ser eficaces como fármacos ahorradores de corticoides. Basándose en la función del TNF α en la formación de los granulomas, hay fundamento para el uso de los antagonistas del TNF α . Los resultados de un pequeño ensayo clínico mostraron efectos modestos con infliximab y adalimumab sobre algunas manifestaciones de la enfermedad (SNC, lupus pernio, pulmonares, oculares), mientras que el etanercepto no pareció particularmente eficaz. Otros fármacos usados para las manifestaciones de la sarcoidosis son los corticoides tópicos (ojos), los corticoides inhalados (pulmón), la azatioprina (SNC), la ciclofosfamida (corazón, SNC), la hidroxicitroponina (piel), el micofenolato mofetilo (SNC, piel), la talidomida o sus análogos (piel) y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (articulaciones).

Con respecto al tratamiento del síndrome de Bau y de la SIT, hay algunos pocos casos clínicos publicados sobre el uso exitoso de corticoides, metotrexato, talidomida y los antagonistas de TNF α adalimumab e infliximab. Los hallazgos de unas concentraciones elevadas de IL-1 y la respuesta al antagonista del receptor para la IL-1 humana (anakinra) han sido inconstantes.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la sarcoidosis infantil no está bien definido. La enfermedad puede ser autolimitada con una recuperación completa o puede persistir con una evolución recidivante o progresiva. El resultado es peor en el grupo de afectación multiorgánica o del SNC. Para lograr una mejoría considerable, la mayoría de los niños necesita tratamiento con corticoides, aunque un número significativo presenta secuelas, sobre todo en los pulmones y los ojos. Los niños con SIT tienen un pronóstico peor y suelen experimentar una enfermedad progresiva de evolución más crónica. La mayor morbilidad se asocia a la afectación ocular, e incluye la formación de cataratas, el desarrollo de sinequias y la pérdida de agudeza visual o ceguera. Puede ser necesario un tratamiento sistémico prolongado para la enfermedad ocular. La polarartritis progresiva puede provocar una destrucción articular. La mortalidad en la sarcoidosis infantil es baja.

Las pruebas de función pulmonar y las radiografías de tórax seriadas son útiles para seguir la evolución de la afectación pulmonar. Para vigilar la afectación de otros órganos deberían realizarse electrocardiogramas y tener en cuenta el ecocardiograma, el análisis de orina, las pruebas de la

función renal y las medidas de las enzimas hepáticas y el calcio sérico. Otros posibles indicadores de la actividad de la enfermedad son los marcadores inflamatorios y la ECA sérica, aunque los cambios en las concentraciones de la ECA no siempre se correlacionan con otros indicadores del estado de la enfermedad. Debido a la frecuencia de la enfermedad ocular asintomática y de la morbilidad ocular asociada a la sarcoidosis pediátrica, al principio todos los pacientes deberían someterse a una exploración oftalmológica con monitorización a intervalos periódicos, quizás cada 3-6 meses como se recomienda en los niños con AIJ.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 191

Enfermedad de Kawasaki

Mary Beth F. Son y Jane W. Newburger

La enfermedad de Kawasaki (EK), conocida formalmente como *síndrome linfático mucocutáneo y poliarteritis nodosa infantil*, es una enfermedad febril aguda de la infancia que se da en todo el mundo, aunque la mayor incidencia tiene lugar en los niños asiáticos. La EK es una enfermedad sistémica inflamatoria que se manifiesta en forma de vasculitis que afecta principalmente a las arterias coronarias. Aproximadamente el 20-25% de los niños no tratados presenta **alteraciones de las arterias coronarias (AAC)**, incluidos los aneurismas, mientras que <5% de los niños tratados con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) sufren AAC. No obstante, la EK es la causa principal de cardiopatía adquirida en los niños en la mayoría de los países desarrollados, como Estados Unidos y Japón.

ETIOLOGÍA

La causa de la EK sigue siendo desconocida. Ciertas características epidemiológicas y clínicas indican un origen infeccioso, incluyendo el grupo de edad joven afectado, las epidemias con una diseminación geográfica en forma de onda de la enfermedad, la naturaleza autolimitada de la enfermedad febril aguda y las manifestaciones clínicas de fiebre, exantema, eritema, inyección conjuntival y linfadenopatía cervical. Pruebas adicionales de un desencadenante infeccioso son la presentación infrecuente de la enfermedad en los lactantes de menos de 3 meses, lo que probablemente sea el resultado de los anticuerpos maternos, y la rareza de casos en adultos, probablemente debido a exposiciones anteriores con la subsiguiente inmunidad. Sin embargo, hay manifestaciones que no son compatibles con un origen infeccioso. Por ejemplo, la presentación de casos múltiples al mismo tiempo dentro de una familia o en una guardería es inusual. Además, no se ha identificado satisfactoriamente ningún microorganismo infeccioso único, a pesar de una búsqueda exhaustiva.

Parece probable un rol genético en la patogenia de la EK, como se ha observado por el riesgo más alto en los niños asiáticos, independientemente del país de residencia, y en hermanos y niños de personas con antecedentes de EK. Además, los estudios de ligamiento y de asociación pangénómicos (EAP) han identificado asociaciones significativas entre polimorfismos en el gen *ITPKC*, un regulador del linfocito T, y la predisposición a la EK y a enfermedad de mayor gravedad. Otros genes candidatos para EK identificados por EAP incluyen *CASP3*, *BLK* y *FCGR2A*. Por último, se han informado asociaciones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en la región del antígeno leucocitario humano clase II (*HLA-DQB2* y *HLA-DOB*) con EK. La tasa de concordancia entre gemelos idénticos, sin embargo, es aproximadamente del 13%.

EPIDEMIOLOGÍA

En la mayoría de los pacientes, la EK es una enfermedad del principio de la infancia y casi todos los estudios epidemiológicos demuestran una elevada predisposición a la EK en los niños varones. Los datos de la Kids Inpatient Database para estudiar las tendencias en las hospitalizaciones en 2003, 2006, 2009 y 2012 indicaron que las hospitalizaciones en Estados Unidos por EK parecieron disminuir significativamente durante el estudio, con 6,68/100.000 niños hospitalizados por EK en 2006 frente a 6,11/100.000 en

2012. Los niños menores de 5 años tuvieron el índice de hospitalizaciones anual más alto, y los niños de ascendencia asiática e isleña del Pacífico presentaron los índices más elevados de todos los grupos raciales. En otras comunidades, como Reino Unido, Corea y Japón, la cifra de EK parece estar aumentando.

En Japón se han realizado estudios nacionales cada 2 años para vigilar las tendencias en la incidencia de EK. En 2012 se describió la mayor cifra registrada, de 264,8/100.000 niños de 0-4 años, y los más afectados fueron los niños de 9-11 meses. Afortunadamente, la proporción de pacientes japoneses con aneurisma coronario e infarto de miocardio ha descendido a lo largo del tiempo al 2,8% en el estudio más reciente.

Se han construido diversos modelos de estratificación del riesgo para determinar qué pacientes con EK presentan un riesgo elevado de sufrir AAC. Los indicadores de mal pronóstico en varios estudios son la edad joven, el sexo masculino, la fiebre persistente, la mala respuesta a las IGIV y las anomalías de laboratorio, entre ellas la neutrofilia, la trombocitopenia, la transaminitis, la hiponatremia, la hipoalbuminemia, las concentraciones elevadas de la proteína natriurética encefálica N terminal y la elevación de las concentraciones de la proteína C reactiva (PCR). Las razas asiáticas y de las islas del Pacífico y la etnia hispana también son factores de riesgo de AAC. Investigadores japoneses han construido tres puntuaciones específicas del riesgo; de ellas, la **puntuación de Kobayashi** es la más utilizada y la de mayor especificidad y sensibilidad. Lamentablemente, la aplicación de estas puntuaciones de riesgo en poblaciones no japonesas no parece identificar con precisión a todos los niños con resistencia a las IGIV y AAC. Las dimensiones de la arteria coronaria ajustadas al área de superficie corporal (ASC) en la ecocardiografía basal en los primeros 10 días de la enfermedad parecen ser buenos predictores de afectación durante el seguimiento. En consecuencia, las puntuaciones z basales pueden proporcionar un biomarcador de imagen útil.

PATOGENIA

La EK es una vasculitis que afecta de manera predominante a las arterias de calibre medio. Las arterias coronarias son las que se ven afectadas con mayor frecuencia, aunque otras arterias (p. ej., axilares, subclavias, femorales, poplíticas y braquiales) pueden también dilatarse. Se ha descrito un proceso de arteriopatía de la EK en tres fases. La primera fase es una arteritis necrotizante neutrofílica en la 1.^a o 2.^a semana de la enfermedad, que comienza en el endotelio y se mueve a través de la pared coronaria. Pueden formarse aneurismas saculares debido a esta arteritis. La segunda fase es una vasculitis subaguda/crónica por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, que puede durar de semanas a años y da lugar a aneurismas fusiformes. Los vasos afectados por la vasculitis subaguda/crónica producen entonces miofibroblastos de célula muscular lisa que producen una estenosis progresiva en tercera fase. Pueden formarse trombos en la luz y obstruir el flujo sanguíneo (fig. 191.1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre es característicamente alta y aguda ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$), remite y no responde a los antipiréticos. Su duración sin tratamiento suele ser de 1-2 semanas, pero puede durar tan solo 5 días o puede persistir durante 3-4 semanas. Además de la fiebre, los **cinco criterios clínicos principales** de la EK son 1) la inyección conjuntival bilateral *sin exudado* y con respeto límbico; 2) el eritema de las mucosas faríngea y oral con lengua en fresa y labios rojos y agrietados; 3) el edema (indurado) y eritema de las manos y los pies; 4) el exantema polimorfo (maculopapular, eritema multiforme, escarlatiniforme o menos frecuentemente similar a la psoriasis, urticariforme o micropustular), y 5) la linfadenopatía cervical no supurativa, generalmente unilateral, con un ganglio de $>1,5\text{ cm}$ (tabla 191.1; figs. 191.1 a 191.5). La descamación peringuinal de los dedos de las manos y los pies empieza 2-3 semanas después del inicio de la enfermedad y puede progresar hasta afectar a toda la mano y el pie (fig. 191.6).

Además de los criterios clínicos principales, hay otros síntomas que son frecuentes en los 10 días anteriores al diagnóstico de la EK, que pueden explicarse en parte por el hallazgo de que hasta una tercera parte de los pacientes con EK tienen infecciones concurrentes confirmadas. Los síntomas digestivos (vómitos, diarrea o dolor abdominal) aparecen en más del 60% de los pacientes y al menos un síntoma respiratorio (rinorrrea o tos) en el 35%. Otras características clínicas son la irritabilidad significativa, que es especialmente prominente en los lactantes y probablemente una consecuencia de la meningitis aséptica, la hepatitis leve, la hidropesía de la vesícula biliar, la uretritis y la meatitis con piuria estéril y la artritis. Esta última puede aparecer al inicio de la enfermedad o en la segunda o tercera semana. Puede afectar a las articulaciones pequeñas o grandes, y las artralgias pueden persistir

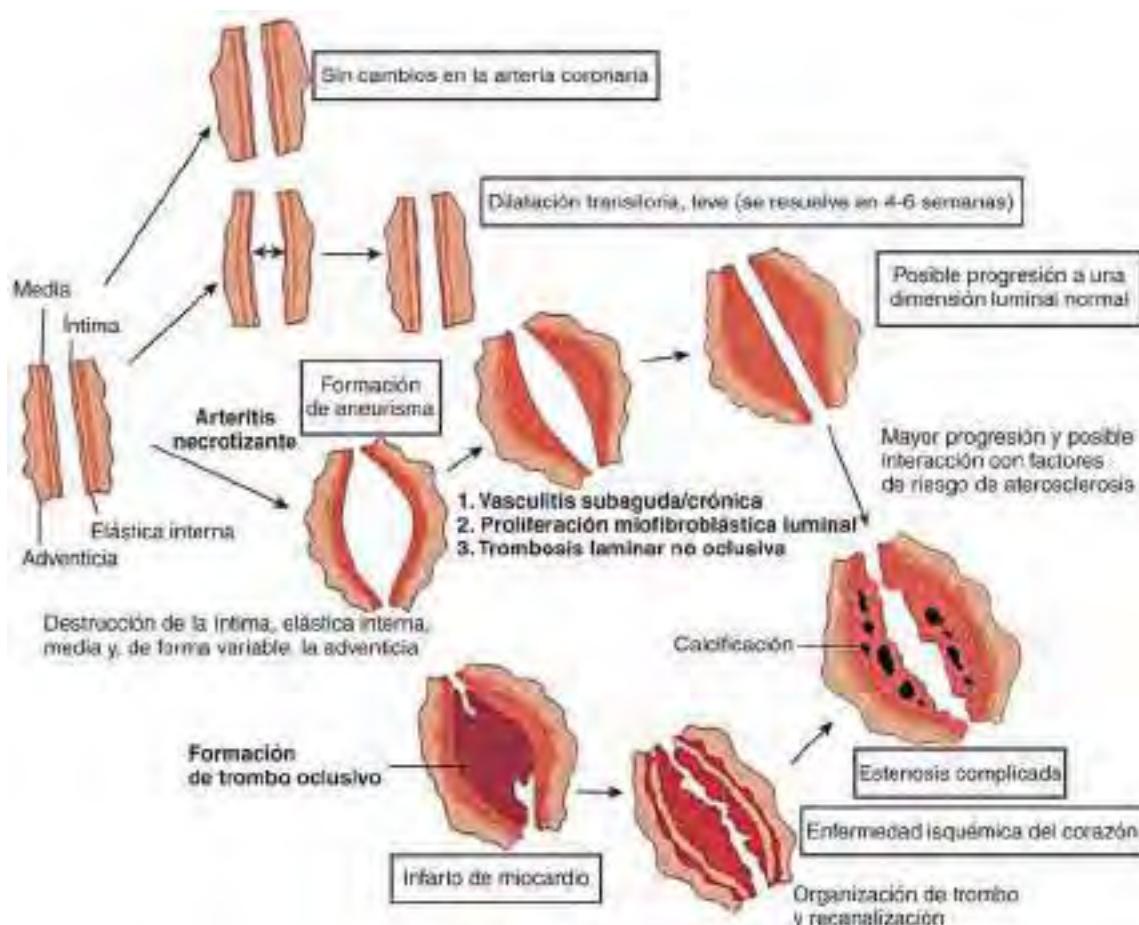


Fig. 191.1 Historia natural de las anomalías de las arterias coronarias. (Modificada de Kato H: Cardiovascular complications in Kawasaki disease: coronary artery lumen and long-term consequences, Prog Pediatr Cardiol 19:137-145, 2004.)

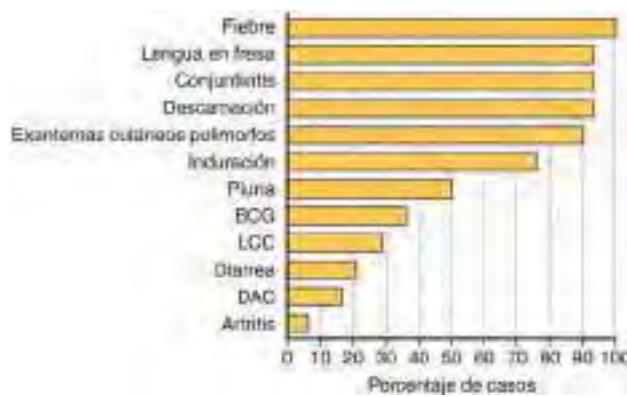


Fig. 191.2 Síntomas clínicos de la enfermedad de Kawasaki. Resumen de las características clínicas de 110 casos de la enfermedad de Kawasaki vistos en Kaohsiung, Taiwán. BCG, reactivación de la zona de inoculación del bacilo de Calmette-Guérin; DAC, dilatación de arteria coronaria, definida por un diámetro interno >3 mm; LCC, linfadenopatía en la zona de la cabeza y el cuello. (De Wang CL, Wu YT, Liu CA, et al: Kawasaki disease: infection, immunity and genetics, Pediatr Infect Dis J 24:998-1004, 2005.)



Fig. 191.3 Enfermedad de Kawasaki. Lengua en fresa en un paciente con síndrome linfático mucocutáneo. (Por cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S: Clinical pediatric dermatology, ed 2, Philadelphia, 1993, Saunders.)

La afectación cardíaca es la manifestación más importante de la EK. La miocarditis ocurre en la mayoría de los pacientes con EK aguda y se manifiesta con una taquicardia desproporcionada respecto a la fiebre junto a la disminución de la función sistólica ventricular izquierda. En ocasiones, los

Tabla 191.1 Características clínicas y de laboratorio de la enfermedad de Kawasaki

DEFINICIÓN DEL CASO EPIDEMIOLÓGICA (CRITERIOS CLÍNICOS CLÁSICOS)*		Hidropesía en la vesícula biliar Pancreatitis
Fiebre persistente durante al menos 5 días [†]		Sistema nervioso central Irritabilidad extrema Meningitis aséptica (pleocitosis del líquido cefalorraquídeo) Parálisis del nervio facial Pérdida de audición neurosensitiva
Presencia de al menos 4 características principales:		Sistema genitourinario Uretritis/meatitis
Cambios en las extremidades:		Otras características Exantema cutáneo descamativo en la ingle Flemón retrofaríngeo Uveítis anterior en examen con lámpara de hendidura Eritema e induración en la zona de inoculación del bacilo Calmette-Guérin
<ul style="list-style-type: none"> Agudos: eritema en palmas y plantas; edema de las manos y los pies Subagudos: descamación periungueal en los dedos de las manos y de los pies en las semanas 2 y 3 		CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI AGUDA
Exantema polimorfo		Leucocitosis con neutrofilia y formas inmaduras Velocidad de sedimentación globular elevada Proteína C reactiva elevada
Infiltración conjuntival bulbar bilateral sin exudado		Anemia Lipidos plasmáticos alterados
Eritema y grietas en los labios, lengua en fresa, y/o eritema de las mucosas oral y faríngea		Hipoalbuminemia Hiponatremia
Linfadenopatía cervical ($>1,5$ cm de diámetro), generalmente unilateral		Trombocitosis después de la semana 1 [§]
Exclusión de otras enfermedades con características similares [‡]		Piuria estéril Transaminasas séricas elevadas γ -glutamil transferasa sérica elevada
Estas características no tienen por qué ocurrir simultáneamente		Pleocitosis del líquido cefalorraquídeo Leucocitosis en el líquido sinovial
OTRAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO		
Sistema cardiovascular		
Miocarditis, pericarditis, insuficiencia valvular, choque		
Anomalías de las arterias coronarias		
Aneurismas de las arterias coronarias de tamaño medio		
Gangrena periférica		
Agrandamiento de la raíz aórtica		
Sistema respiratorio		
Infiltrados peribronquiales e intersticiales en la radiografía de tórax		
Nódulos pulmonares		
Sistema osteomuscular		
Artritis, artralgias (pleocitosis del líquido sinovial)		
Tracto digestivo		
Diarrea, vómitos, dolor abdominal		
Hepatitis, ictericia		

*Los pacientes con fiebre de al menos 5 días de duración y <4 criterios principales pueden ser diagnosticados con enfermedad de Kawasaki cuando se detecten anomalías en arterias coronarias mediante una ecografía bidimensional o una angiografía.

†En presencia de ≥4 criterios principales, particularmente cuando hay enrojecimiento e hinchazón de las manos y los pies, el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se puede hacer en el día 4 de enfermedad. Los médicos experimentados que han tratado a muchos pacientes con enfermedad de Kawasaki pueden establecer el diagnóstico antes del día 4 en casos raros.

§Algunos lactantes presentan trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada.

‡Ver diagnóstico diferencial (tabla 191.2).

De McCrindle BW, Rowley A, Newburger JW et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association, *Circulation* 135(17):e927-e999, 2017.



Fig. 191.4 Enfermedad de Kawasaki. Congestión de la conjuntiva bulbar en un paciente con el síndrome linfático mucocutáneo. (Por cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S: Clinical pediatric dermatology, ed 2, Philadelphia, 1993, Saunders.)



Fig. 191.5 Enfermedad de Kawasaki. Edema indurado de las manos en el síndrome linfático mucocutáneo. (Por cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S: Clinical pediatric dermatology, ed 2, Philadelphia, 1993, Saunders.)

pacientes con EK presentan un choque cardiógeno (síndrome del choque de la EK), con una disminución notable de la función ventricular izquierda. Las series de casos del síndrome de choque de la EK indican que estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de dilatación de la arteria coronaria. Durante la fase aguda de la enfermedad también se produce una pericarditis con un pequeño derrame pericárdico. Es evidente una insuficiencia mitral al menos leve en la ecocardiografía en el 10-25% de los pacientes en el momento de la presentación de la enfermedad, pero esta disminuye a lo largo del tiempo, excepto en algunos casos infrecuentes con aneurismas coronarios y cardiopatía isquémica. Más del 25% de los pacientes no tratados desarrollan

AAC entre la segunda y tercera semana de la enfermedad; inicialmente son asintomáticos y se detectan por ecocardiografía. La mayor parte de la morbilidad y mortalidad en EK se produce en pacientes con **aneurismas de arteria coronaria grandes o gigantes**, definidos por el consenso científico de la American Heart Association (AHA) de 2017 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la EK como una puntuación $z \geq 10$ o una dimensión ≥ 8 mm. Específicamente, los aneurismas grandes o gigantes están asociados con un gran riesgo de trombosis o estenosis, angina e infarto de miocardio



Fig. 191.6 Enfermedad de Kawasaki. Descamación de los dedos de un paciente con el síndrome linfático mucocutáneo. (Por cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD. De Hurwitz S: Clinical pediatric dermatology, ed 2, Philadelphia, 1993, Saunders.)

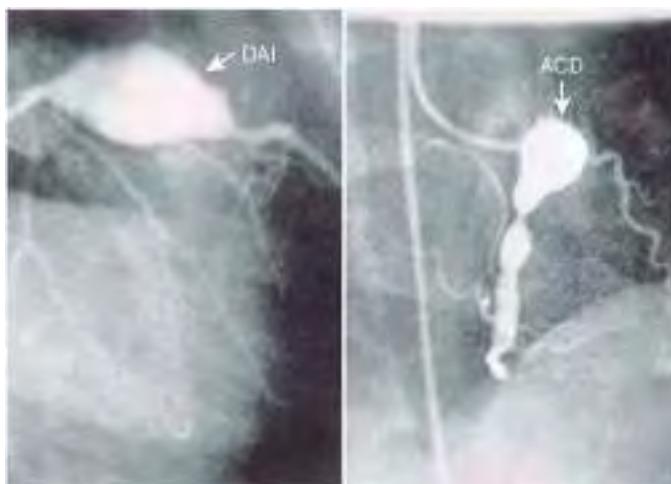


Fig. 191.7 Angiografías coronarias en un niño de 6 años con enfermedad de Kawasaki. Izquierda, Aneurisma en la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DAL) con obstrucción. Derecha, Aneurisma gigante de la arteria coronaria derecha (ACD) con una zona de estrechamiento acentuada. (De Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease, Pediatrics 114:1708-1733, 2004.)

(figs. 191.7 y 191.8A). La rotura de un aneurisma gigante es una complicación rara que generalmente ocurre en los primeros meses del inicio de la enfermedad y puede presentarse como hemopericardio con taponamiento. Las arterias axilar, poplítea, iliaca o de otro tipo también pueden presentar aneurismas, pero siempre en el contexto de aneurismas coronarios gigantes (fig. 191.8B).

En ocasiones, la EK se manifiesta solo con fiebre y linfadenopatía (**EK con ganglios al principio**). Esta presentación puede confundirse con una linfadenopatía o linfadenitis cervical bacteriana o vírica y puede retrasar el diagnóstico de EK. La persistencia de fiebre alta, la falta de respuesta a los antibióticos y el consecuente desarrollo de otros signos de EK sugieren el diagnóstico. Los niños con una EK con ganglios al principio tienden a ser más mayores (4 frente a 2 años) y a tener más días de fiebre y concentraciones mayores de PCR. Además de la adenopatía cervical, muchos tienen inflamación retrofaríngea y periamigdalina en la TC (fig. 191.9).

La EK puede dividirse en tres fases clínicas. La **fase febril aguda** se caracteriza por fiebre y otros signos de enfermedad aguda, y suele durar 1-2 semanas. La **fase subaguda** se asocia a descamación, trombocitosis, aparición de AAC y el mayor riesgo de muerte súbita en los pacientes que desarrollan aneurismas; generalmente dura 3 semanas. La **fase de convalecencia** empieza cuando los signos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación globular (VSG) vuelve a ser normal, lo que suele producirse a las 6-8 semanas del inicio de la enfermedad.

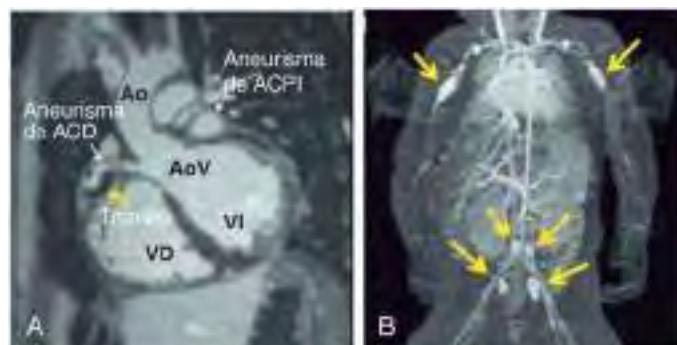


Fig. 191.8 RM de aneurismas coronarios y arteriales periféricos en la enfermedad de Kawasaki. **A**, imagen del tracto de salida del ventrículo derecho mostrando un aneurisma de arteria coronaria derecha (ACD) gigante con trombo no oclusivo (flecha amarilla) y un aneurisma gigante de arteria coronaria principal izquierda (ACPI). Ao, aorta; AoV, válvula aórtica; VI, ventrículo izquierdo; VD, ventrículo derecho. **B**, Aneurismas en arterias axilar y subclavia y en las arterias iliaca y femoral (flechas amarillas). (De McCrindle BW, Rowley A, Newburger JW, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association, Circulation 135(17):e927-e999, 2017, Fig 2GH, p e935.)

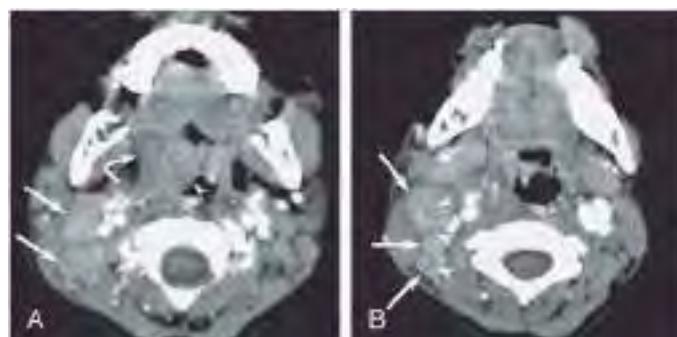


Fig. 191.9 TC realizada con contraste en un niño de 3 años con enfermedad de Kawasaki. **A**, Linfadenopatía cervical derecha (flechas), una zona hipodensa periamigdalina (flecha curvada) y una tumefacción de la amígdala palatina derecha (punta de flecha). **B**, Linfadenopatía cervical derecha con infiltración periganglionar (flechas) y una atenuación focal intraganglionar (puntas de flecha). (De Kato H, Kanematsu M, Kato Z, et al: Computed tomographic findings of Kawasaki disease with cervical lymphadenopathy, J Comput Assist Tomogr 36(1):138-142, 2012, Fig 1p 139.)

PRUEBAS DE LABORATORIO Y RADIOGRÁFICAS

No hay ninguna prueba diagnóstica de la EK, pero los pacientes suelen presentar datos de laboratorio específicos. El número de leucocitos está a menudo elevado, con predominio de formas neutrófilas e inmaduras. Es frecuente la anemia normocítica y normocrómica. El número de plaquetas suele ser normal en la primera semana de enfermedad y aumenta rápidamente entre la segunda y tercera semana, superando algunas veces el millón por mm^3 . La VSG o la PCR están siempre elevadas en la fase aguda de la enfermedad. La VSG puede mostrarse elevada durante semanas, en parte por el efecto de las IgIV. También puede haber piuria estéril, elevaciones leves de las transaminasas hepáticas, hiperbilirrubinemia y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. EK es poco probable si la VSG, la PCR y los recuentos de plaquetas son normales después de 7 días de fiebre.

La ecocardiografía bidimensional es la prueba más eficaz para observar el desarrollo de las AAC. Aunque no suelen observarse aneurismas francos en la primera semana de la enfermedad, las arterias coronarias están comúnmente dilatadas. Además, las dimensiones de las arterias coronarias, en función del ASC (puntuaciones z), pueden estar aumentadas en las primeras 5 semanas después de la presentación, y como se ha señalado anteriormente, las puntuaciones z iniciales pueden ofrecer información pronóstica con respecto a

las dimensiones de la arteria coronaria. Los niños con enfermedades febres diferentes a la EK también tienen un ligero aumento de las puntuaciones z comparados con los controles sin fiebre, pero no del mismo grado que los pacientes con EK. El ministerio de salud japonés ha definido los aneurismas con el uso de medidas absolutas y los ha clasificado en pequeños (≤ 4 mm de diámetro interno [DI]), medianos (> 4 a 8 mm DI) o gigantes (> 8 mm DI). Algunos expertos creen que un sistema basado en una puntuación z para la clasificación del tamaño del aneurisma puede ser más discriminativo, porque ajusta las dimensiones coronarias al ASC. El sistema de clasificación de puntuación z de la AHA es como sigue:

1. Sin afectación: siempre <2 .
2. Solo dilatación: 2 a <2.5 ; o si inicialmente <2 , un descenso en la puntuación z durante el seguimiento ≥ 1 .
3. Aneurisma pequeño: ≥ 2.5 a <5 .
4. Aneurisma mediano: ≥ 5 a <10 , y una dimensión total de <8 mm.
5. Aneurisma grande o gigante: ≥ 10 , o una dimensión total de ≥ 8 mm.

La **ecocardiografía** debe realizarse en el momento del diagnóstico y otra vez a las 2-3 semanas de la enfermedad. Si los resultados son normales, debería repetirse el estudio a las 6-8 semanas del inicio de la enfermedad. Si los resultados de estos estudios o de los iniciales son anómalos o el paciente tiene síntomas o fiebre recurrentes, pueden ser necesarios otros estudios o ecocardiografías más frecuentes. A los pacientes que no presenten AAC durante toda la enfermedad es recomendable realizarles una ecocardiografía y un lipidograma al año siguiente. Después de este tiempo, estaría justificada una evaluación periódica cardiológica preventiva, y algunos expertos recomiendan un seguimiento cardiológico cada 5 años. En los pacientes con AAC, el tipo de prueba y la frecuencia de las consultas de seguimiento cardiológico se adaptan al estado coronario del paciente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EK se basa en la presencia de signos clínicos característicos. En la **EK clásica**, los criterios diagnósticos requieren la presencia de fiebre durante al menos 4 días y al menos cuatro o cinco de las demás

características principales de la enfermedad (v. [tabla 191.1](#)). El diagnóstico de la EK debe realizarse en los primeros 10 días, e idealmente en los primeros 7, desde inicio de la fiebre para mejorar los resultados de la arteria coronaria. En la **EK atípica o incompleta**, los pacientes tienen fiebre persistente pero menos de cuatro de los cinco signos clínicos característicos. En estos pacientes, los datos ecocardiográficos y de laboratorio pueden ayudar en el diagnóstico ([fig. 191.10](#)). Los casos incompletos son más frecuentes en los lactantes, que también tienen un mayor riesgo de presentar AAC. Los casos ambiguos deberían remitirse a un centro con experiencia en el diagnóstico de la EK. El establecimiento del diagnóstico con una pronta instauración del tratamiento es esencial para evitar una posible afectación devastadora de las arterias coronarias. Por este motivo, *está recomendado que a cualquier lactante con 6 meses o menos con fiebre de 7 días o más de origen desconocido se le realice una ecocardiografía para evaluar las arterias coronarias*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los adenovirus, el sarampión y la escarlatina encabezan la lista de las infecciones infantiles frecuentes que se parecen a la EK ([tabla 191.2](#)). Los niños con adenovirus suelen tener faringitis y conjuntivitis exudativas, lo que permite diferenciarlos de la EK. Un problema clínico frecuente es distinguir la **escarlatina** de la EK en un niño que es portador de un estreptococo del grupo A. Los pacientes con escarlatina suelen mostrar una respuesta clínica rápida al tratamiento antibiótico apropiado. Este tipo de tratamiento durante 24-48 horas con una nueva valoración clínica suele aclarar el diagnóstico. Además, las manifestaciones oculares son muy raras en la faringitis estreptocócica del grupo A y pueden ayudar en el diagnóstico de la EK.

Los rasgos del **sarampión** que lo distinguen de la EK son la conjuntivitis exudativa, las manchas de Koplik, el exantema que empieza en la cara, en la línea del pelo y detrás de los pabellones auriculares, y la leucopenia. La **linfadenitis cervical** puede ser el diagnóstico inicial en los niños que finalmente resultan tener una EK. Infecciones menos frecuentes como la



Fig. 191.10 Evaluación de la sospecha de enfermedad de Kawasaki (EK) incompleta. ¹Sin criterios de referencia para el diagnóstico de EK, este algoritmo no puede basarse en pruebas sino que representa la opinión informada de un comité de expertos. Debería pedirse la opinión de un experto en cualquier momento si es necesario. ²Los hallazgos clínicos de la EK se enumeran en la [tabla 191.1](#). Las características que sugieren otro diagnóstico deben considerarse incluyendo la conjuntivitis exudativa, la faringitis exudativa, las lesiones intraorales ulcerosas, los exantemas ampollosos o vesiculares, la adenopatía generalizada y la esplenomegalia. ³Los lactantes con ≤ 6 meses son más propensos a desarrollar fiebre prolongada sin otro criterio clínico de EK; estos lactantes están en un riesgo particularmente alto de desarrollar anomalías en las arterias coronarias.

⁴La ecocardiografía se considera positiva para el objetivo de este algoritmo si se cumplen una de las 3 condiciones: puntuación z de la arteria coronaria descendente anterior izquierda o la arteria coronaria derecha ≥ 2.5 ; se observa el aneurisma de arteria coronaria; o si existen ≥ 3 de otras características indicativas, entre ellas la reducción de la función ventricular izquierda, la insuficiencia mitral, el derrame pericárdico o la puntuación z en la arteria coronaria descendente anterior o en la arteria coronaria derecha de 2-2.5. ⁵Si el ecocardiograma es positivo debería administrarse el tratamiento antes de transcurridos 10 días desde el inicio de la fiebre o tras el décimo día de fiebre en presencia de signos clínicos y de laboratorio de inflamación (proteína C reactiva [PCR], velocidad de sedimentación global [VSG]) en curso. ⁶La descamación típica empieza bajo el lecho ungual de los dedos de las manos y de los dedos de los pies. ALT, alanina transaminasa. (De McCrindle BW, Rowley A, Newburger JW, et al: *Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association*, Circulation 135(17):e927-e999, 2017, Fig 2, p e937.)

Tabla 191.2

Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kawasaki

INFECCIONES VÍRICAS*

Adenovirus
Enterovirus
Sarampión
Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus

INFECCIONES BACTERIANAS

Escarlatina
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas
Leptospirosis
Linfadenitis cervical bacteriana ± flemón retrofaríngeo
Meningococcemia
Infección del tracto urinario

ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA

Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico
Enfermedad de Behcet
Fiebre reumática

OTRAS

Síndromes de shock tóxico
Síndrome de la piel escalada estafilocócico
Síndrome de activación del macrófago
Reacciones de hipersensibilidad a los fármacos
Síndrome de Stevens-Johnson
Meningitis aséptica

*La detección de un virus no excluye la enfermedad de Kawasaki en presencia de las características clínicas principales (v. tabla 191.1)

fiebre manchada de las Montañas Rocosas y la leptospirosis se confunden a veces con la EK. La **fiebre manchada de las Montañas Rocosas** es una infección bacteriana potencialmente mortal y no deben evitarse los antibióticos adecuados si se considera este diagnóstico. Las características que la distinguen son las migrañas y las cefaleas al inicio, el exantema centripeto y las petequias en las palmas y las plantas. La **leptospirosis** también puede ser una enfermedad de una gravedad considerable. Los factores de riesgo son la exposición al agua contaminada con la orina de los animales infectados. La descripción clásica de la leptospirosis es la de una enfermedad bifásica con pocos días asintomáticos entre un periodo inicial de fiebre y cefaleas y una última fase con insuficiencia renal y hepática. Por el contrario, los pacientes con EK tienen días consecutivos de fiebre en el momento del diagnóstico y raramente presentan insuficiencia renal o hepática.

Los niños con EK y miocarditis pronunciada pueden mostrar hipotensión con un cuadro clínico similar al del **síndrome de shock tóxico**. Las características del síndrome de shock tóxico que no suelen verse en la EK son la insuficiencia renal, las coagulopatías, la pancitopenia y la miositis. Las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos, como el síndrome de Stevens-Johnson, comparten las mismas características con la EK. Las reacciones a los fármacos como la presencia de un edema periorbitario, las úlceras orales y la VSG normal o mínimamente elevada no aparecen en la EK. La **artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio sistémico** también se caracteriza por fiebre y exantemas, pero las manifestaciones físicas son la linfadenopatía difusa y la hepatosplenomegalia. Se exige que se produzca una artritis en algún momento en la evolución de la enfermedad para formular el diagnóstico, pero puede no estar presente en la primera semana de la enfermedad. Las observaciones de laboratorio son la coagulopatía, las concentraciones elevadas del producto de degradación de la fibrina y la hiperferritinemia. Curiosamente, se han publicado casos de niños con AIJ de inicio sistémico que presentan signos ecocardiográficos de AAC. También se han descrito aneurismas coronarios en la enfermedad de Behcet, la infección primaria por citomegalovirus y la meningococcemia.

TRATAMIENTO

A los pacientes con una EK grave se les debería tratar con 2 g/kg de IGIV en infusión única, normalmente administrada durante 10-12 horas en los primeros 10 días de la enfermedad y mejor lo antes posible (tabla 191.3). Además, se debe administrar una dosis de moderada (30-50 mg/kg/día cada 6 h) a alta (80-100 mg/kg/día cada 6 h) de aspirina hasta que el paciente esté afebril, luego disminuir a dosis antiagregante. No se deben administrar otros AINE durante el tratamiento con aspirina, porque pueden bloquear la acción

Tabla 191.3

Tratamiento de la enfermedad de Kawasaki

ESTADIO AGUDO

Inmunoglobulinas intravenosas, 2 g/kg a lo largo de 10-12 h
y
Ácido acetilsalicílico, 30-50 mg/kg/día o 80-100 mg/kg/día v.o. cada 6 h hasta que el paciente esté afebril durante al menos 48 h

ESTADIO DE CONVALESCENCIA

Ácido acetilsalicílico, 3-5 mg/kg v.o. una vez al día hasta 6-8 semanas después del inicio de la enfermedad si hallazgos coronarios normales a lo largo de la evolución

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO PARA PACIENTES CON ANOMALÍAS CORONARIAS

Ácido acetilsalicílico, 3-5 mg/kg v.o. una vez al día
Clopidogrel, 1 mg/kg/día (máximo: 75 mg/día)
La mayoría de los expertos añade warfarina o heparina de bajo peso molecular a todos los pacientes con un riesgo particularmente alto de trombosis

TROMBOSIS CORONARIA AGUDA

Tratamiento fibrinolítico rápido con activador del plasminógeno tisular u otros fármacos trombolíticos bajo la supervisión de un cardiólogo pediátrico

de la aspirina. Se desconoce el mecanismo de acción de las IGIV en la EK, pero el tratamiento provoca una defervescencia y la resolución de los signos clínicos de la enfermedad en aproximadamente el 85% de los pacientes. La prevalencia de la enfermedad coronaria, del 20-25% en los niños tratados solo con ácido acetilsalicílico, es <5% en aquellos tratados con IGIV y ácido acetilsalicílico en los primeros 10 días de la enfermedad. Habría que considerar firmemente tratar a los pacientes con fiebre persistente, dimensiones de las arterias coronarias anormales o signos de inflamación sistémica diagnosticados después de llevar ya 10 días con fiebre. La dosis de ácido acetilsalicílico suele reducirse de la dosis antiinflamatoria a la antitrombótica (3-5 mg/kg/día en una sola dosis) después de que el paciente haya estado sin fiebre 48 horas. Se continúa con ácido acetilsalicílico por su efecto antitrombótico hasta 6 y 8 semanas después del inicio de la enfermedad y más tarde se interrumpe en los pacientes con una ecocardiografía normal durante toda la evolución de su enfermedad. Los pacientes con AAC continúan el tratamiento con ácido acetilsalicílico y pueden necesitar anticoagulantes, dependiendo del grado de la dilatación coronaria (v. más adelante).

Se han utilizado los **corticoides** como tratamiento primario con la primera dosis de IGIV con la esperanza de mejorar los resultados coronarios. Un ensayo norteamericano que usó un solo pulso de metilprednisolona intravenosa (30 mg/kg) con IGIV como tratamiento primario, no mejoró los resultados coronarios. Sin embargo, un ensayo realizado en Japón con la puntuación de Kobayashi para identificar a los niños de riesgo alto demostró una mejoría de los resultados coronarios con un régimen de prednisolona (2 mg/kg) más IGIV como tratamiento primario. Además, una revisión sistemática y un metaanálisis de 16 estudios comparativos demostraron que el tratamiento temprano con corticoides mejoró los resultados de la arteria coronaria en niños con EK. A pesar de estos resultados prometedores, la administración de corticoides, como tratamiento primario, a todos los niños con EK espera el desarrollo de una puntuación del riesgo que identifique a los niños de riesgo alto en una población multirracial.

La **EK resistente a IGIV** se produce en aproximadamente el 15% de los pacientes y se define por la fiebre persistente o recrudesciente 36 horas después de la terminación de la infusión de IGIV inicial. Los pacientes con resistencia a IGIV tienen un riesgo mayor de sufrir AAC. Las opciones terapéuticas para niños con resistencia a IGIV incluyen una segunda dosis de IGIV (2 g/kg), un ciclo de reducción gradual de corticosteroides y/o infliximab (tabla 191.4). Para los pacientes más gravemente afectados con aneurismas coronarios agrandados, se pueden administrar terapias adicionales como ciclosporina o ciclofosfamida, consultando a especialistas en reumatología y cardiología pediátrica.

COMPLICACIONES

Los pacientes con EK y aneurismas pueden presentar un infarto de miocardio, angina y muerte súbita. Por este motivo, los medicamentos antitrombóticos son la piedra angular del tratamiento para niños con enfermedad coronaria. El tratamiento con aspirina se continúa de forma indefinida en niños con aneurismas coronarios. Cuando los aneurismas son de tamaño

Tabla 191.4 Opciones de tratamiento para pacientes resistentes a IGIV con enfermedad de Kawasaki*

MEDICAMENTO	DESCRIPCIÓN	DOSIS
ADMINISTRADO CON MÁS FRECUENCIA		
IGIV: 2. ^a infusión IGIV + prednisolona	IG políclonal IGIV + corticoides	2 g/kg i.v. IGIV: 2 g/kg i.v. + prednisolona 2 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ i.v cada 8 h hasta que esté afebril, después prednisolona oral hasta que se normalice la PCR, luego disminuir durante 2-3 semanas
Infliximab	Anticuerpo monoclonal anti-TNF α	Infusión única: 5 mg/kg i.v. durante 2 h
TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS		
Ciclosporina	Inhibidor de la vía de la calcineurina-NFAT	i.v.: 3 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ cada 12 h v.o.: 4-8 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ cada 12 h ajustar dosis para alcanzar un mínimo de 50-150 ng/ml; nivel máximo a las 2 h de 300-600 ng/ml
Anakinra Ciclofosfamida	Antagonista del receptor de IL-1 β recombinante Agente alquilante que bloquea la replicación del ADN	2-6 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ s.c. 2 mg kg ⁻¹ d ⁻¹ i.v.
Recambio de plasma	Reemplazo del plasma con albúmina	No aplicable

*La resistencia a IGIV se define como fiebre persistente o recidivante al menos durante 36 horas y <7 días después de completar la primera infusión de IGIV. Los 3 tratamientos principales se han utilizado con mayor frecuencia, aunque no se ha realizado ningún ensayo de efectividad comparativa. No se recomienda el tratamiento con corticosteroides en dosis altas. Los tratamientos alternativos se han utilizado en un número limitado de pacientes con EK.

IG, inmunoglobulina; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; IL, interleucina; i.v., intravenoso; NFAT, factor nuclear de las células T activadas; PCR, proteína C reactiva; TNF, factor de necrosis tumoral; v.o., oral.

moderado, a veces se administra tratamiento doble antiagregante. Para aquellos con aneurismas grandes o gigantes, se añade a la aspirina anticoagulación con warfarina o heparina de bajo peso molecular. Para la trombosis aguda que puede producirse en una arteria coronaria aneurismática o estenosada, el tratamiento trombolítico puede salvar la vida.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes con aneurismas de arteria coronaria se adapta al estado coronario pasado (es decir, al peor) y al actual, con un programa de pruebas recomendado en la declaración científica de la AHA de 2017 sobre la enfermedad coronaria. Las pruebas pueden incluir ecocardiografía, evaluación de isquemia inducible, pruebas de imagen avanzada (TC, RM o angiografía invasiva), asesoramiento sobre actividad física y evaluación y manejo de factores de riesgo cardiovascular. Los pacientes con estenosis de la arteria coronaria e isquemia inducible pueden tratarse con un injerto con derivación arterial coronaria (IDAC) o por cateterismo, incluyendo la eliminación rotacional coronaria transluminal percutánea, la aterectomía coronaria direccional y la colocación de endoprótesis vasculares.

Los pacientes que reciben tratamientos prolongados con ácido acetilsalicílico deberían vacunarse una vez al año para reducir el riesgo del síndrome de Reye. El ácido acetilsalicílico puede sustituirse por otro antiagregante durante 6 semanas tras la vacuna de la varicela. Debido a que las IGIV pueden interferir con la respuesta inmunitaria frente a las vacunas con virus vivos por el anticuerpo antivírico específico, las vacunas del sarampión-parotiditis-rubéola y la varicela generalmente deberían retrasarse hasta 11 meses después de administrar las IGIV. No es necesario retrasar otras vacunas de microorganismos muertos.

PRONÓSTICO

La gran mayoría de los pacientes con EK recuperan su estado de salud normal, y un tratamiento oportuno reduce el riesgo de aneurismas coronarios a menos del 5%. La EK grave recidiva en el 1-3% de los casos. El pronóstico de los pacientes con AAC depende de la gravedad de la enfermedad coronaria; por tanto, las recomendaciones en cuanto al seguimiento y tratamiento se estratifican según el estado de las arterias coronarias. La mortalidad publicada es muy baja, generalmente <1%. En general, el 50% de los aneurismas de las arterias coronarias regresa a su diámetro de luz normal 1-2 años después de la enfermedad; los aneurismas más pequeños son los que tienen más probabilidad de remitir. La ecografía intravascular ha demostrado que la regresión de los aneurismas está asociada al engrosamiento acentuado de la íntima y a un comportamiento funcional anómalo de la pared del vaso. Es improbable que los aneurismas gigantes recuperen su luz normal y es más probable que provoquen una trombosis o una estenosis. Puede ser necesario un IDAC si se da isquemia inducible; esto se logra mejor con el uso de injertos arteriales, que crecen con el niño y tienen más probabilidades que los injertos venosos de permanecer permeables a largo plazo. En algunos casos poco frecuentes ha sido necesario el trasplante cardíaco por no ser posible la revascularización debido a estenosis coronarias distales, aneurismas distales o miocardiopatía isquémica grave. Un estudio japonés comunicó los resultados en pacientes adultos con antecedentes de EK y aneurismas

gigantes. Estos pacientes precisaron múltiples intervenciones cardíacas y quirúrgicas, pero la supervivencia a los 30 años se acercó al 90%.

No está claro si los niños que tienen EK y una ecocardiografía normal a lo largo de su enfermedad presentan un riesgo alto de sufrir una cardiopatía aterosclerótica en la vida adulta. Los estudios de disfunción endotelial en niños con antecedentes de EK y dimensiones coronarias normales han proporcionado resultados conflictivos. Sin embargo, datos tranquilizadores indican que la mortalidad estandarizada entre adultos japoneses que han tenido EK en la infancia sin aneurismas es indistinguible de la que tiene lugar en la población general. A todos los niños con EK se les deben dar consejos prácticos respecto a una dieta cardiosaludable, un nivel adecuado de ejercicio, la evitación del tabaco y el control intermitente de los lípidos. Entre los niños con aneurismas coronarios, la AHA recomienda umbrales de tratamiento para los factores de riesgo de cardiopatía aterosclerótica que son menores que los de la población normal.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 192

Vasculitis

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels
y Stacy P. Ardoín

La vasculitis infantil abarca un amplio espectro de enfermedades que comparten la inflamación de los vasos sanguíneos como mecanismo fisiopatológico central. La patogenia de las vasculitis suele ser idiopática. Algunas formas se asocian a microorganismos infecciosos y a fármacos, mientras que otras pueden producirse en el marco de enfermedades autoinmunitarias preexistentes. El patrón de la lesión de los vasos da una idea de la forma de vasculitis y sirve de encuadre para perfilar los distintos síndromes vasculíticos. La distribución de la lesión vascular abarca los *vasos pequeños* (capilares, arteriolas y vérulas poscapilares), los *vasos medianos* (arterias renales, vasos mesentéricos y arterias coronarias) y los *vasos grandes* (la aorta y sus ramificaciones proximales) (fig. 192.1). Además de esto, algunas formas de vasculitis de los vasos pequeños se caracterizan por la presencia de **anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos** (ANCA), mientras que otras se asocian al depósito de **complejos inmunitarios** en los tejidos afectados. Para clasificar la vasculitis se emplea la combinación de las características clínicas, el aspecto histológico de los vasos afectados y los datos de laboratorio (tablas 192.1 a 192.3). Un sistema de nomenclatura desarrollado en la International Chapel Hill Consensus Conference de

Fig. 192.1 Distribución de la afectación de los vasos en la vasculitis de vasos grandes, medianos y pequeños. Existe un solapamiento sustancial con respecto a la afectación arterial, y las 3 categorías principales de vasculitis pueden afectar a arterias de cualquier tamaño. La vasculitis de grandes vasos afecta las arterias grandes con más frecuencia que otras vasculitis. La vasculitis de vasos medianos afecta predominantemente a las arterias medianas. La vasculitis de vasos pequeños afecta predominantemente a los vasos pequeños, pero las arterias y venas medianas pueden verse afectadas, aunque el complejo inmunitario de la vasculitis de vasos pequeños rara vez afecta a las arterias. No se muestra la vasculitis de vasos variables, que puede afectar cualquier tipo de vaso, desde la aorta hasta las venas. El diagrama muestra (de izquierda a derecha) aorta, arteria grande, arteria mediana, arteria pequeña/arteriola, capilar, vérula y vena. ANCA, anticuerpo contra el citoplasma de neutrófilos; MBG, membrana basal glomerular. (De Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, Arthritis Rheum 65[1]:1-11, 2013, Fig 2, p 4.)

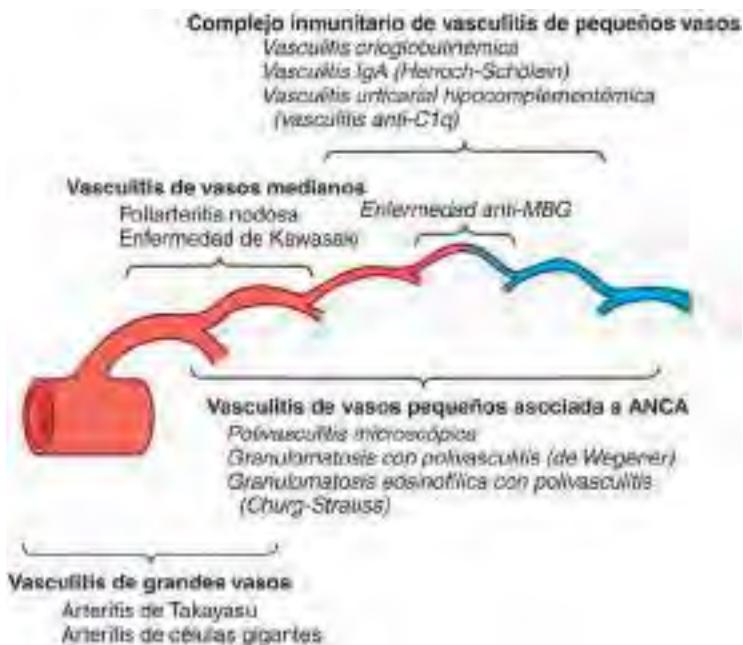


Tabla 192.1 Clasificación de las vasculitis infantiles

NOMENCLATURA DE LAS VASCULITIS DE LA CHAPEL HILL CONSENSUS CONFERENCE DE 2012	
I.	Vasculitis de grandes vasos
	Arteritis de Takayasu
	Arteritis de células gigantes
II.	Vasculitis de vasos medianos
	Poliarteritis nodosa
	Enfermedad de Kawasaki
III.	Vasculitis de vasos pequeños
	Vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA)
	• Polivasculitis microscópica
	• Granulomatosis con polivasculitis
	• Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis
	Complejo inmunitario de vasculitis de vasos pequeños
	• Enfermedad de la membrana basal glomerular (anti-MBG)
	• Vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)
	• Vasculitis urticarial hipocomplementémica
IV.	Vasculitis de vasos variable
	Enfermedad de Behçet
	Síndrome de Cogan
V.	Vasculitis de un solo órgano
	Vasculitis leucocitoclástica cutánea
	Arteritis cutánea
	Vasculitis primaria del sistema nervioso central
	Aortitis aislada
	Otros
VI.	Vasculitis asociada a enfermedad sistémica
	Vasculitis por lupus
	Vasculitis reumatoide
	Vasculitis sarcoide
	Otros
VII.	Vasculitis asociada a etiología probable
	Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C
	Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B
	Aortitis asociada a sífilis
	Vasculitis del complejo inmunitario asociada a fármacos
	Vasculitis asociada a ANCA asociada a fármacos
	Vasculitis asociada a cáncer
	Otros

CLASIFICACIÓN DE LA VASCULITIS INFANTIL DE LA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM/PEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY	
Vasculitis de vasos predominantemente grandes	Arteritis de Takayasu
Vasculitis de vasos predominantemente medianos	Poliarteritis nudosa infantil
	Poliarteritis nudosa cutánea
	Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de vasos predominantemente pequeños	Granulomatosas:
	• Granulomatosis con polivasculitis (granulomatosis de Wegener)*
	• Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss)*
No granulomatosas:	
	• Polivasculitis microscópica*
	• Púrpura de Henoch-Schönlein (vasculitis por IgA)
	• Vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada
	• Vasculitis urticarial hipocomplementémica
Otras vasculitis	
	Enfermedad de Behçet
	Vasculitis secundaria a infección (incluida la poliarteritis nodosa asociada a hepatitis B), tumores malignos y fármacos (incluida la vasculitis por hipersensibilidad)
	Vasculitis asociada con enfermedad del tejido conectivo
	Vasculitis aislada del sistema nervioso central
	Síndrome de Cogan
	Sin clasificar

*Asociadas a un anticuerpo contra citoplasma del neutrófilo.

Adaptada de Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al: 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides, Arthritis Rheum 65:1-11; 2013; y Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II. Final classification criteria, Ann Rheum Dis 69:798-806; 2010.

Tabla 192.2 Características que sugieren un síndrome vasculítico

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO	
Fiebre, pérdida de peso, fatiga de origen desconocido		Aumento de la velocidad de sedimentación globular o nivel de proteína C reactiva	
Lesiones cutáneas (púrpura palpable, urticaria fija, livedo reticularis, nódulos, úlceras)		Leucocitosis, anemia, trombocitosis	
Lesiones neurológicas (dolor de cabeza, mononeuritis múltiple, lesiones focales del sistema nervioso central)		Eosinofilia	
Artralgia o artritis, mialgia o miositis, serositis		Anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos	
Hipertensión, hematuria, insuficiencia renal		Antígeno relacionado con el factor VIII elevado (factor von Willebrand)	
Infiltrados pulmonares o hemorragia		Crioglobulinemia	
Isquemia miocárdica, arritmias		Complejos inmunitarios circulantes	
		Hematuria	

De Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier Saunders.

Tabla 192.3 Características clinicopatológicas de las vasculitis en la infancia

SÍNDROME	FRECUENCIA	VASOS AFECTADOS	CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS
POLIARTERITIS			
Poliarteritis nodosa	Infrecuente	Arterias musculares pequeñas y de tamaño medio, y algunas veces arteriolas	Segmentaria focal (a menudo cerca de las bifurcaciones); necrosis fibrinoide; microaneurismas gastrointestinales, renales; lesiones en varios estadios de evolución
Enfermedad de Kawasaki	Frecuente	Arterias coronarias y otras musculares	Trombosis, fibrosis, aneurismas, especialmente de los vasos coronarios
VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA			
Púrpura de Henoch-Schönlein (vasculitis con IgA)	Frecuente	Arteriolas y vérulas, a menudo arterias pequeñas y venas	Leucocitoclastia; células mixtas, eosinofilia, depósitos de IgA en los vasos afectados
Vasculitis por hipersensibilidad	Infrecuente	Arteriolas y vérulas	Leucocitoclástica o linfocítica, eosinofílicas diversas, en ocasiones granulomatosa; lesiones extensas en el mismo estadio de evolución
VASCULITIS GRANULOMATOSA			
Granulomatosis con polivasculitis (granulomatosis de Wegener)	Infrecuente	Venas y arterias pequeñas, en ocasiones vasos más grandes	Las vías respiratorias altas y bajas, glomerulonefritis granulomatosa necrosante
Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (síndrome de Churg-Strauss)	Infrecuente	Venas y arterias pequeñas, a menudo arteriolas y vérulas	Granulomas extravasculares necrosantes; afectación pulmonar; eosinofilia
ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES			
Arteritis de Takayasu	Inusual	Arterias grandes	Inflamación granulomatosa, células gigantes; aneurismas, disección
Arteritis temporal	Infrecuente	Arterias grandes y de tamaño medio	Inflamación granulomatosa, arterias de células gigantes

Adaptada de Cassidy JT, Petty RE: *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 6, Philadelphia, 2011, Elsevier Saunders.

2012 ha propuesto utilizar el diagnóstico anatomicopatológico en lugar de los epónimos de la nomenclatura de vasculitis. Por ejemplo, la púrpura de Henoch-Schönlein se denominaría vasculitis por IgA. Además, los criterios de clasificación aprobados por la European League Against Rheumatism, Pediatric Rheumatology International Trial Organization, y la Pediatric Rheumatology European Society (EULAR/PRINTO/PRES) se han validado en la vasculitis infantil ([tabla 192.1](#)).

La vasculitis infantil varía de una enfermedad relativamente benigna y que remite espontáneamente como la púrpura de Henoch-Schönlein a una enfermedad muy grave con afectación de los órganos diana como se ve en la granulomatosis con polivasculitis (antes granulomatosis de Wegener). La vasculitis suele manifestarse como una enfermedad multisistémica heterogénea. Aunque algunas características como la púrpura son fácilmente identificables, otras como la hipertensión secundaria a la oclusión de la arteria renal o la glomerulonefritis pueden ser más sutiles. Por último, la clave para reconocer la vasculitis se apoya en gran medida en el reconocimiento del patrón. Para confirmar el diagnóstico de la vasculitis es necesario demostrar la lesión de los vasos y la inflamación en la biopsia o en la radiografía vascular.

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

192.1 Púrpura de Henoch-Schönlein

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels
y Stacy P. Ardoín

La púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) es la vasculitis más frecuente en la infancia y se caracteriza por una vasculitis leucocitoclástica y el depósito de inmunoglobulina A en los vasos pequeños en la piel, las articulaciones, el tubo digestivo y el riñón. Según la nomenclatura de la Chapel Hill Consensus Conference de 2012, la PHS también se conoce como **vasculitis por IgA**, debido a la presencia de vasculitis con predominio de depósitos de IgA que afectan a los vasos pequeños.

EPIDEMIOLOGÍA

La PHS aparece en todo el mundo y afecta a la totalidad de los grupos étnicos, pero es más frecuente en poblaciones blancas y asiáticas. Se estima que su incidencia es de 14-20/100.000 niños por año y afecta a más varones que mujeres, con una proporción hombre:mujer de 1,2-1,8:1. Aproximadamente el 90% de los casos de PHS se produce en niños, generalmente entre los 3 y los 10 años de edad. La PHS es mucho menos frecuente en los adultos, en los que se suelen dar complicaciones graves y crónicas. Es más habitual



Fig. 192.2 Joven con púrpura de Henoch-Schönlein. **A**, Púrpura palpalable característica en las extremidades inferiores. **B**, Biopsia cutánea de una lesión que muestra la inmunofluorescencia directa de la IgA (flechas) dentro de las paredes de los capilares dérmicos.

durante el invierno y la primavera y es inusual en los meses de verano. Se han descrito muchos casos de PHS después de una infección respiratoria de las vías altas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las biopsias cutáneas muestran **vasculitis leucocitoclástica** de los capilares dérmicos y las vénulas poscapilares. Los infiltrados inflamatorios son de neutrófilos y monocitos. El estudio histopatológico renal suele mostrar una glomerulonefritis endocapilar proliferativa, que varía de un proceso segmentario focal a una afectación extensa en medias lunas. En todos los tejidos, la inmunofluorescencia identifica el depósito de IgA en las paredes de los vasos pequeños (fig. 192.2), acompañada en menor extensión por el depósito de C3, fibrina e IgM.

PATOGENIA

La patogenia exacta de la PHS sigue siendo desconocida. Debido a la estacionalidad de la PHS y a la frecuencia elevada de infecciones respiratorias de vías altas, se sospecha que hay un desencadenante infeccioso como el estreptococo β -hemolítico del grupo A, *Staphylococcus aureus*, micoplasma y adenovirus. La observación frecuente del depósito de IgA, específicamente IgA₁, indica que la PHS es una enfermedad mediada por inmunocomplejos IgA y por IgA. En ocasiones, la PHS se agrupa en familias, lo que indica un componente genético. Los alelos HLA-B34 y HLA-DRB1*01 se han vinculado a la nefritis de la PHS. Los pacientes con fiebre mediterránea familiar, síndromes con fiebre periódica hereditarios y deficiencias del complemento tienen un mayor riesgo de sufrir una PHS, lo que indica que podría contribuir una alteración de la regulación inmunitaria de origen genético.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica distintiva de la PHS es su **exantema**: la púrpura palpable empieza con máculas rosadas o habones y evoluciona a petequias, púrpura palpable o equimosis extensa. A veces se producen ampollas y úlceras. Las lesiones cutáneas suelen ser simétricas y aparecen en zonas en declive (en las extremidades inferiores), zonas de extensión de las extremidades superiores o en puntos de presión (en las nalgas) (figs. 192.2 y 192.3). Las lesiones cutáneas aparecen a menudo en grupos, suelen durar entre 3-10 días y pueden volver a aparecer pasados 4 meses desde la presentación inicial. También es frecuente el edema subcutáneo localizado en el dorso de las manos y los pies, la zona periorbitaria, los labios, el escroto o el cuero cabelludo.

La afectación osteomuscular, que abarca la artritis y las artralgias, es frecuente y ocurre en más del 75% de los niños con PHS. La artritis tiende a ser autolimitada y oligoarticular, con una predilección por las articulaciones grandes como las rodillas y los tobillos, y no provoca deformidades. La hinchazón periartricular y la sensibilidad sin eritema o derrames son comunes. Suelen resolverse en 2 semanas, pero puede recidivar.

Las manifestaciones digestivas aparecen en más del 80% de los niños afectados y son dolor abdominal, vómitos, diarrea, ileo paralítico y melena.



Fig. 192.3 Púrpura de Henoch-Schönlein. (De Korting GPV: Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen, ed 3, Stuttgart, 1982, FK Schattauer Verlag.)

La invaginación intestinal y la isquemia mesentérica o la perforación son complicaciones infrecuentes pero serias. No suele ser necesaria la evaluación endoscópica, pero puede identificar la vasculitis del tubo digestivo.

La afectación renal se produce en más del 30% de los casos y se manifiesta con hematuria microscópica, proteinuria, hipertensión, nefritis evidente, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda o crónica. Sin embargo, la progresión a una enfermedad renal terminal (ERT) es infrecuente en los niños (1-2%) (v. cap. 538.3). Las manifestaciones renales pueden retrasarse varios meses después de la enfermedad inicial, por lo que es necesario un seguimiento estrecho con análisis de orina y control de la presión arterial.

También suelen aparecer manifestaciones neurológicas en la PHS causadas por la hipertensión (síndrome de encefalopatía posterior reversible) o la vasculitis del sistema nervioso central (SNC) incluyendo hemorragias cerebrales, convulsiones, cefaleas, bajo nivel de conciencia, neuropatías craneales o periféricas y cambios conductuales. Otras manifestaciones posibles y menos frecuentes son enfermedad ocular inflamatoria, carditis, hemorragias pulmonares, orquítis y torsión testicular.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PHS es clínico y suele estar claro cuando se observa el exantema típico. Sin embargo, en al menos el 25% de los casos el exantema aparece después de otras manifestaciones, lo que hace que el diagnóstico temprano sea un reto. La tabla 192.4 resume los criterios de la EULAR/PRES para la clasificación de la PHS. La mayoría de pacientes no tienen fiebre.

Su **diagnóstico diferencial** depende de la afectación de órganos específicos, pero suele incluir otras vasculitis de los vasos pequeños, infecciones, glomerulonefritis postestreptocócica, síndrome hemolítico-urémico, coagulopatías y otros procesos intraabdominales agudos. Trastornos adicionales en el diagnóstico diferencial incluyen síndrome purpúrico papular en guante y calcetín, lupus eritematoso sistémico (LES), otras vasculitis (urticarial, por hipersensibilidad), y trombocitopenia.

El **edema hemorrágico agudo (EHA) infantil**, una vasculitis leucocitoclástica cutánea aislada que afecta a lactantes menores de 2 años, tiene manifestaciones clínicas parecidas a las de la PHS. El EHA se manifiesta con fiebre, edema doloroso en la cara, el escroto, las manos y los pies, y

Tabla 192.4

Criterios de clasificación de la púrpura de Henoch-Schönlein*

CRITERIOS DE LA EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM/PEDIATRIC RHEUMATOLOGY EUROPEAN SOCIETY[†]

Debe haber púrpura palpable (sin coagulopatía o trombocitopenia) y uno o más de los criterios siguientes:

- Dolor abdominal (agudo, difuso, cólico)
- Artritis o artralgias
- Biopsia del tejido afectado que demuestre el depósito predominante de inmunoglobulina A
- Afectación renal (proteinuria >3 g/24 h), hematuria o cilindros de eritrocitos

*Los criterios de clasificación se emplean para la investigación y no están validados para el diagnóstico clínico.

[†]Desarrollado solo para su uso en poblaciones pediátricas.

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, Ann Rheum Dis 69:798-806, 2010.



Fig. 192.4 Edema hemorrágico agudo infantil. Lesiones típicas en el brazo de un lactante. (De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, WB Saunders.)

equimosis (generalmente mayor que la púrpura de la PHS) en la cara y las extremidades (fig. 192.4). No afecta al tronco, pero pueden verse petequias en las mucosas. El paciente suele tener buen aspecto excepto por el exantema. El número de plaquetas es normal o elevado, y los resultados de los análisis de orina son normales. La edad más joven, la naturaleza de las lesiones, la falta de afectación de otros órganos y una biopsia pueden ayudar a distinguir el EHA infantil de la PHS.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio no son diagnósticas de la PHS. Los resultados frecuentes pero inespecíficos incluyen la leucocitosis, la trombocitosis, la anemia y las elevaciones de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR). *El recuento de plaquetas es normal en la PHS.* Suele encontrarse sangre oculta en las muestras de heces. Las concentraciones séricas de albúmina pueden estar bajas debido a la pérdida proteínica renal o intestinal. Las pruebas de detección de autoanticuerpos, como los anticuerpos antinucleares (ANA), no son útiles desde el punto de vista diagnóstico excepto para excluir otras enfermedades. Los valores séricos

de la IgA suelen estar elevados, pero no se miden siempre. Es necesario evaluar la afectación renal mediante la presión arterial, los análisis de orina y la creatinina sérica.

Las ecografías se usan a menudo en la afectación digestiva para evaluar el edema de la pared intestinal o la aparición poco frecuente de una invaginación asociada. También puede emplearse el enema con bario para diagnosticar y tratar la invaginación. Aunque no suelen ser necesarias en la PHS típica, las biopsias cutáneas y renales pueden proporcionar una información diagnóstica importante, particularmente en los casos atípicos o graves, y muestran de forma característica vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA en los tejidos afectados.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la PHS leve y autolimitada es de *apoyo* y pretende sobre todo garantizar una analgesia, nutrición e hidratación adecuadas. Los corticoides se utilizan con mayor frecuencia para tratar la afectación digestiva significativa u otras manifestaciones que pongan en peligro la vida. Los corticoides como la prednisona oral (1-2 mg/kg/día) o en casos graves, metilprednisolona intravenosa (i.v.) durante 1-2 semanas, con una disminución gradual, reduce las molestias abdominales y articulares, pero no altera el pronóstico global. Los corticoides no se recomiendan de forma rutinaria para la prevención de complicaciones como la nefritis. La reducción rápida de los corticoides puede provocar una reactivación de los síntomas de la PHS. Aunque disponemos de pocos datos que demuestren su eficacia, las inmunoglobulinas i.v. (IGIV) y el intercambio del plasma se emplean algunas veces en las enfermedades graves. En algunos pacientes, la enfermedad renal de la PHS crónica se trata con distintos inmunodepresores, como la azatioprina, la ciclofosfamida, la ciclosporina y el micofenolato mofetilo. La ERT aparece en <5% de los niños con nefritis de la PHS.

COMPLICACIONES

En casos extremos, una afectación digestiva grave, incluyendo la invaginación y la perforación intestinal, confiere una mortalidad y morbilidad significativas. La insuficiencia renal es la principal complicación a largo plazo, y se produce en el 1-2% de los niños con PHS. La enfermedad renal puede aparecer 6 meses después del diagnóstico, pero no suele hacerlo si los resultados de los análisis de orina iniciales son normales. Además, es aconsejable que los niños con PHS se sometan a controles seriados de la presión arterial y análisis de orina durante al menos 6 meses después del diagnóstico para vigilar la aparición de la nefritis.

PRONÓSTICO

En conjunto, el pronóstico de la PHS infantil es excelente, y la mayoría de los niños experimenta una evolución aguda y autolimitada que dura una media de 4 semanas. Sin embargo, el 15-60% de los niños afectados experimenta una o más recaídas, habitualmente a los 4-6 meses del diagnóstico. Con cada recaída, los síntomas suelen ser más leves que en la presentación de la enfermedad. Los niños con una evolución inicial más grave tienen mayor riesgo de recidiva. El pronóstico a largo plazo suele depender de la gravedad y duración de la afectación digestiva y renal. La enfermedad renal crónica aparece en el 1-2% de los niños con PHS, y <5% de los que tienen una nefritis de la PHS continúan con una ERT. El riesgo de recurrencia de la PHS y de la pérdida del injerto tras un trasplante renal se estima en un 7,5% transcurridos 10 años.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

192.2 Arteritis de Takayasu

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels
y Stacy P. Ardoine

La arteritis de Takayasu (AT), conocida también como «enfermedad sin pulso», es una vasculitis crónica de los vasos grandes de origen desconocido que afecta predominantemente a la aorta y a sus ramas principales.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la AT ocurre en todo el mundo y puede afectar a la totalidad de grupos étnicos, la enfermedad es más frecuente en los asiáticos. La edad de inicio suele estar entre los 10 y los 40 años. A la mayoría de los niños se les diagnostica cuando son adolescentes, a una media de 13 años. A más del 20% de las personas con AT se les diagnostica esta enfermedad antes de los 19 años. Puede afectar a niños de menor edad, pero el diagnóstico

en la infancia es infrecuente. La AT afecta sobre todo a mujeres, con una proporción de 2-4:1 en niños y adolescentes, y de 9:1 en adultos. Las complicaciones oclusivas son más frecuentes en Estados Unidos, Europa occidental y Japón, mientras que los aneurismas predominan en el Sudeste Asiático y África.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La AT se caracteriza por una inflamación de la pared de los vasos que empieza en los vasa vasorum. Los vasos afectados están infiltrados por linfocitos T, linfocitos citolíticos espontáneos, células plasmáticas y macrófagos. Aparece una inflamación granulomatosa y de células gigantes en la media. La inflamación persistente daña la lámina elástica y la media muscular, lo que lleva a la dilatación de los vasos sanguíneos y a la formación de aneurismas. La cicatrización progresiva y la proliferación de la íntima pueden provocar estenosis u oclusiones. Las arterias subclavias, renales y carótidas son las ramas aórticas afectadas con más frecuencia; también pueden afectarse las arterias pulmonares, coronarias y vertebrales.

PATOGENIA

La etiología de la AT sigue siendo desconocida. La presencia de abundantes linfocitos T con un repertorio restringido de receptores del linfocito T en las lesiones vasculares de esta enfermedad señala la importancia de la inmunidad celular e indica la existencia de un antígeno del tejido aórtico específico pero desconocido. Se ha publicado que la expresión de interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF)- α es más alta en los pacientes con la AT activa que en aquellos con la AT inactiva y los controles sanos. En algunas poblaciones de pacientes se han ligado polimorfismos genéticos de la IL-1 a la AT. Algunas personas con AT tienen valores séricos elevados de anticuerpos antiendoteliales. El aumento de la AT en ciertas poblaciones étnicas y su aparición esporádica en gemelos monocigóticos y en familias indican una predisposición genética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de la AT es un desafío, porque las primeras manifestaciones de la enfermedad suelen ser inespecíficas. La consecuencia de esto es que el resultado puede retrasarse varios meses, y el tiempo hasta el diagnóstico suele ser más largo en los niños que en los adultos. La fiebre, el malestar general, la pérdida de peso, las cefaleas, la hipertensión, las mialgias, las artralgias, los mareos y el dolor abdominal suelen ser las primeras manifestaciones en la fase «anterior a la falta de pulso» de la enfermedad. Entre los niños, la hipertensión y las cefaleas son las manifestaciones más frecuentes y, cuando su presencia no tenga otra explicación posible, debería considerarse con prontitud la AT. Se ha publicado que algunas personas afectadas tienen en lugar de síntomas sistémicos complicaciones vasculares. Los síntomas clínicos de hipoperfusión aparecen solo después de una lesión vascular considerable. Las manifestaciones tardías de la enfermedad son disminución del pulso, presiones arteriales asimétricas, claudicación, fenómeno de Raynaud, insuficiencia renal y síntomas de isquemia cardiaca y pulmonar. La inflamación puede extenderse a la válvula aórtica, lo que provoca una insuficiencia valvular. Otras características pueden ser derrame pericárdico, pericarditis, pleuritis, esplenomegalia y artritis.

La enfermedad **supradiafragmática** (cayado aórtico) se manifiesta a menudo con síntomas del SNC (accidente cerebrovascular, crisis isquémica transitoria) y cardíacos (insuficiencia cardíaca, palpitaciones). La enfermedad **infradiafragmática** (síndrome aórtico medio) puede producir hipertensión, soplos abdominales y dolor. La mayoría de los pacientes tienen afectadas las dos zonas.

DIAGNÓSTICO

Se han propuesto criterios diagnósticos específicos para la AT ([tabla 192.5](#)). Es necesaria una demostración radiográfica de la vasculitis de los vasos grandes. Se requiere una exploración física minuciosa para detectar un soplo aórtico, pulsos asimétricos o disminuidos y soplos vasculares. Las presiones arteriales en las cuatro extremidades deberían medir >10 mmHg; la asimetría en la presión arterial sistólica es indicativa de enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la fase temprana de la AT, cuando predominan los síntomas inespecíficos, el diagnóstico diferencial incluye un amplio conjunto de infecciones sistémicas, enfermedades autoinmunitarias y tumores malignos. Aunque la **arteritis de células gigantes**, conocida también como «arteritis de la temporal», es una arteritis de los vasos grandes frecuente en adultos de edad avanzada, esta entidad es rara en la infancia. Las enfermedades no inflamatorias que

Tabla 192.5

Criterios de clasificación propuestos para la arteritis de Takayasu de inicio en la infancia

Anomalías angiográficas (tradicional, por TC o por resonancia magnética angiográfica) de la aorta o de sus ramas principales y al menos uno de los siguientes criterios:

- Disminución del (de los) pulso(s) arterial(es) periférico(s) y claudicación de las extremidades
- Diferencia en la presión arterial entre brazos o piernas >10 mmHg
- Soplos en la aorta y sus ramas principales
- Hipertensión (determinada en función de parámetros estándar pediátricos)
- Reactantes de fase aguda elevados (velocidad de sedimentación globular o proteína C reactiva)

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, *Ann Rheum Dis* 69:798-806, 2010.

pueden afectar a los vasos grandes son la displasia fibromuscular, el síndrome de Marfan y el de Ehlers-Danlos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio en la AT son inespecíficas y no hay ninguna diagnóstica y específica. Los valores de la VSG y la PCR suelen ser elevados, y otros marcadores inespecíficos de la inflamación crónica pueden ser la leucocitosis, la trombocitosis, la anemia de la inflamación crónica y la hipergammaglobulinemia. Los autoanticuerpos, incluyendo ANA y ANCA no son útiles en el diagnóstico excepto para excluir otras enfermedades autoinmunitarias.

La evaluación radiográfica es esencial para establecer la afectación arterial de los vasos grandes. La arteriografía tradicional de la aorta y las ramas principales, incluidas las ramas carótidas, subclavias, pulmonares, renales y mesentéricas, puede identificar defectos en la luz, incluidas la dilatación, los aneurismas y las estenosis, incluso en vasos pequeños como las arterias mesentéricas. La [figura 192.5](#) muestra una arteriografía clásica de un niño con AT. Aunque aún no se ha confirmado completamente en la AT, la angiografía por resonancia magnética (ARM) y la angiografía por tomografía computarizada (ATC) proporcionan información importante sobre el espesor y el engrosamiento de la pared de los vasos, aunque los vasos más pequeños no se ven tan bien como en la angiografía tradicional. La tomografía por emisión de positrones (PET) puede detectar la inflamación de la pared de los vasos, pero aún no se ha estudiado extensamente. La eco-Doppler con doble flujo en color puede identificar el engrosamiento de la pared de los vasos y evalúa la presión arterial. Se recomienda una ecocardiografía para comprobar la afectación valvular aórtica. La ecografía vascular seriada suele ser necesaria para evaluar la respuesta al tratamiento y detectar el daño vascular progresivo.

TRATAMIENTO

Los glucocorticoïdes son la piedra angular del tratamiento, que suele comenzar con dosis altas (1-2 mg/kg/día de prednisona o metilprednisolona i.v.) seguidas por una disminución gradual de las mismas. Cuando la AT progresiva o recidiva suele ser necesario un tratamiento ahorrador de corticoides, generalmente con metotrexato o azatioprina. La **ciclofosfamida** se reserva para la enfermedad grave o resistente al tratamiento. El resultado de una serie de casos pequeños indica además que el **micofenolato de mofetilo** o el tratamiento anti-TNF α pueden ser beneficiosos en determinados pacientes. La terapia anti-IL-6 con tocilizumab ha mostrado resultados prometedores en una pequeña serie de casos de niños con AT. Suelen ser necesarios fármacos antihipertensivos para controlar el aumento de presión arterial causado por la enfermedad renovascular.

COMPLICACIONES

El daño vascular progresivo puede provocar estenosis arterial, aneurismas y oclusiones, lo que produce síntomas isquémicos y puede ser una amenaza para los órganos o la vida. Las posibles complicaciones isquémicas son el accidente cerebrovascular, la insuficiencia o el deterioro renal, los infartos de miocardio, la isquemia mesentérica y la enfermedad arterial que pone en peligro las extremidades. Cuando estas complicaciones ocurren o son inminentes, puede ser necesaria una intervención con un implante vascular quirúrgico o angioplastia con catéter y la colocación de una endoprótesis



Fig. 192.5 Niño con arteritis de Takayasu. Angiografía tradicional que muestra una gran dilatación carótida bilateral, estenosis y dilatación postestenótica.

para restaurar el flujo sanguíneo adecuado. Se ha publicado un índice alto de estenosis recurrente después de la angioplastia y la colocación de endoprótesis. Puede ser necesaria la colocación de una válvula aórtica si aparece una insuficiencia aórtica significativa.

PRONÓSTICO

Aunque más del 20% de las personas con AT tiene una evolución monofásica y consigue una remisión continua, la mayoría sufre recaídas. La supervivencia ha mejorado considerablemente en las últimas décadas, aunque se ha publicado una mortalidad más alta en los niños y los adolescentes. La supervivencia total estimada de las personas con AT es del 93% a los 5 años y del 87% a los 10 años. Sin embargo, la morbilidad por las complicaciones vasculares sigue siendo alta, en particular cuando hay indicios de inflamación activa detectada mediante PCR y VSG. Debido a la lesión endotelial crónica y la inflamación, los niños y adolescentes con AT probablemente tengan un riesgo más alto de aterosclerosis acelerada. El tratamiento y la detección temprana son críticos para optimizar el resultado final en la AT.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

192.3 Poliarteritis nodosa y poliarteritis nodosa cutánea

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels
y Stacy P. Ardoin

La poliarteritis nodosa (PAN) es una vasculitis necrosante sistémica que afecta a las arterias de tamaño pequeño y medio. Los aneurismas y la estenosis se forman a intervalos irregulares a lo largo de las arterias afectadas. La PAN cutánea está limitada a la piel.

EPIDEMIOLOGÍA

La PAN es rara en la infancia. Afecta por igual a niños y niñas, y la edad promedio de presentación son los 9 años. Se desconoce la causa, pero la PAN aparece después de infecciones, entre ellas las provocadas por estreptococos

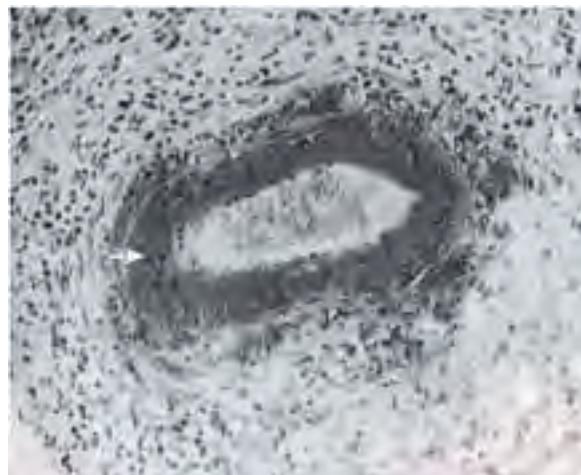


Fig. 192.6 Poliarteritis nodosa. Muestra de biopsia de una arteria muscular de tamaño medio que presenta una necrosis fibrinoide importante de la pared vascular (flecha). (De Cassidy JT, Petty RE: *Polyarteritis and related vasculitides*. En Textbook of pediatric rheumatology, ed 5, Philadelphia, 2005, Elsevier/Saunders.)

del grupo A y la hepatitis B crónica, lo que indica que pueden constituir una respuesta autoinmunitaria postinfecciosa. Las infecciones por otros microorganismos, entre ellos el virus de Epstein-Barr, *Mycobacterium tuberculosis*, el citomegalovirus, el parvovirus B19 y el virus de la hepatitis C, también se han asociado a la PAN. Hay una posible asociación entre la PAN y la fiebre mediterránea familiar.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las biopsias muestran **vasculitis necrosante** con granulocitos y monocitos que infiltran las paredes de las arterias de tamaño pequeño y medio (fig. 192.6). La afectación suele ser segmentaria y aparecer en las bifurcaciones de los vasos. No hay inflamación granulomatosa y raramente se observan el depósito de complemento e inmunocomplejos. Se encuentran diferentes fases de inflamación, y varían desde los cambios inflamatorios leves a la necrosis fibrinoide de toda la pared asociada a la formación de aneurisma, trombosis y oclusión vascular.

PATOGENIA

Se cree que los inmunocomplejos son patogénicos, pero no se conoce bien el mecanismo. No se sabe por qué la PAN tiene predilección por los vasos sanguíneos de tamaño pequeño y medio. La pared de los vasos inflamados se hace más gruesa y estrecha, lo que bloquea el flujo sanguíneo y contribuye al daño en el órgano diana característico de esta enfermedad. Aunque no existe una asociación genética clara con la PAN, la vasculitis tipo PAN es un componente de 3 afecciones autoinflamatorias monogénicas recientemente descritas.

La deficiencia de **adenosina desaminasa 2 (DADA2)**, producida por mutaciones en el gen CECR1, causa una forma familiar de vasculitis en pacientes judíos georgianos con una herencia autosómica recesiva (v. cap. 188).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la PAN es variable, pero generalmente refleja la distribución de los vasos inflamados. Al inicio de la enfermedad la mayoría de los niños presenta síntomas constitucionales. La pérdida de peso y el dolor abdominal intenso indican una inflamación arterial mesentérica e isquemia. La arteritis renovascular puede provocar hipertensión, hematuria o proteinuria, aunque la glomerulonefritis no es típica. Las manifestaciones cutáneas son la púrpura, lividez reticular, úlceras, isquemia digital y nódulos dolorosos. La arteritis que afecta al sistema nervioso central puede provocar accidentes cerebrovasculares, crisis isquémicas transitorias, psicosis y neuropatía periférica isquémica motora o sensitiva (**mononeuritis múltiple**). La miocarditis o la arteritis coronaria pueden provocar insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica; también se han descrito pericarditis y arritmias. Con frecuencia hay artralgias, artritis o mialgias. Los síntomas menos frecuentes son el dolor testicular que simula una torsión testicular, el dolor óseo y la

Tabla 192.6 Criterios de clasificación propuestos para la poliarteritis nodosa de comienzo en la infancia*

CRITERIO	HALLAZGOS
Histopatología	Vasculitis necrosante en arterias medianas o pequeñas
Anomalías angiográficas	La angiografía muestra aneurismas, estenosis u oclusión de arteria mediana o pequeña no debida a causa inflamatoria
Observaciones cutáneas	Lividez reticular, nódulos subcutáneos dolorosos, úlceras cutáneas superficiales, úlceras cutáneas profundas, necrosis digital, infartos en lechos ungueales o hemorragias en astilla
Afectación muscular	Mialgias o dolor muscular a la palpación
Hipertensión	Presión arterial sistólica o diastólica percentil >95 para la talla
Neuropatía periférica	Neuropatía sensitiva periférica, mononeuritis motora múltiple
Afectación renal	Proteinuria (>300 mg/24 h equivalente), hematuria o cilindros de eritrocitos, alteración de la función renal (filtrado glomerular <50% de lo normal)

*La presencia de los 5 criterios proporciona un 89,6% de sensibilidad y un 99,6% de especificidad en el diagnóstico de la poliarteritis nodosa de comienzo en la infancia.

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, Ann Rheum Dis 69:798-806, 2010.

pérdida de visión debida a la arteritis retiniana. Los vasos pulmonares suelen respetarse en la PAN.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PAN requiere la demostración de la afectación de los vasos en una biopsia o una angiografía (tabla 192.6). La biopsia de las lesiones cutáneas muestra la vasculitis de los vasos pequeños o medios (v. fig. 192.6). Una biopsia renal en pacientes con manifestaciones renales puede mostrar la arteritis necrosante. La electromiografía en los niños con una neuropatía periférica identifica los nervios afectados, y una biopsia del nervio sural puede revelar una vasculitis. La arteriografía clásica es la prueba radiográfica de referencia en la PAN y muestra las zonas de dilatación aneurismática y estenosis segmentaria, el aspecto clásico «en collar de perlas» (fig. 192.7). La ARM y la ATC, las alternativas radiológicas menos cruentas, están ganando adeptos pero no son tan eficaces para identificar la enfermedad de los vasos pequeños ni en los niños de menor edad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las lesiones cutáneas tempranas pueden parecerse a las de la PHS, aunque la observación de las lesiones nodulares y la presencia de signos sistémicos ayudan a distinguirla de la PAN. Como la afectación vascular pulmonar es inusual en la PAN, las lesiones pulmonares hacen pensar en una vasculitis asociada a ANCA o la enfermedad de Goodpasture. Otras enfermedades reumáticas, como el LES, tienen una afectación orgánica característica y se asocian a autoanticuerpos, lo que las distingue de la PAN. La fiebre prolongada y la pérdida de peso deberían incitarlos a considerar una enfermedad intestinal inflamatoria o un tumor maligno.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio inespecíficas son aumento de la VSG y la PCR, anemia, leucocitosis e hipergammaglobulinemia. El sedimento urinario anómalo, la proteinuria y la hematuria indican una enfermedad renal. Las pruebas de laboratorio pueden ser normales en la PAN cutánea o similares a las de la PAN sistémica. El aumento de los valores de las enzimas hepáticas puede indicar una hepatitis B o C. En todos los pacientes deberían realizarse



Fig. 192.7 Niño con poliarteritis nodosa. La aortografía abdominal muestra aneurismas bilaterales en las arterias renales (flechas), aneurisma de arteria mesentérica superior (asterisco) y oclusión de la arteria iliaca común izquierda (punta de flecha). (Por cortesía del Dr. M. Hogan.)

las pruebas serológicas de la hepatitis (el antígeno de superficie de la hepatitis B y el anticuerpo de la hepatitis C).

TRATAMIENTO

La *prednisona* oral (1-2 mg/kg/día) o la *metilprednisolona* (30 mg/kg/día i.v.) son la piedra angular del tratamiento. La ciclofosfamida por vía oral (v.o.) o i.v. se utiliza a menudo como tratamiento complementario, y la plasmaférésis puede ser aconsejable en la enfermedad peligrosa para la vida. Si se identifica una hepatitis B, debe iniciarse el tratamiento antiviral apropiado (v. cap. 385). La mayoría de los casos de PAN cutánea pueden tratarse con un tratamiento menos intensivo como corticoides solos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y metotrexato. La azatioprina, el micofenolato mofetilo, las IGIV, la talidomida, la ciclosporina y los agentes anti-TNF como el infliximab han resultado exitosos en el tratamiento de la PAN cutánea o sistémica refractaria, aunque carecemos de ensayos clínicos. Si se identifica un desencadenante infeccioso de la PAN puede considerarse la profilaxis antibiótica.

COMPLICACIONES

Los nódulos cutáneos pueden ulcerarse y llegar a infectarse. En la PAN pueden aparecer hipertensión e insuficiencia renal crónica por la afectación renovascular. La afectación cardíaca puede provocar la disminución de la actividad cardíaca o la enfermedad de la arteria coronaria. La vasculitis mesentérica puede predisponer a malabsorción, rotura e infarto intestinal. El accidente cerebrovascular y la ruptura del aneurisma arterial hepático son complicaciones poco frecuentes en esta enfermedad.

PRONÓSTICO

La evolución de la PAN varía desde la enfermedad leve con pocas complicaciones a una multiorgánica y grave con una morbilidad y mortalidad altas. Los malos factores pronósticos en la PAN son el aumento de la creatinina sérica, la proteinuria, la afectación digestiva, la miocardiopatía y la afectación del SNC. Un tratamiento inmunosupresor intensivo y temprano incrementa la probabilidad de remisión clínica. En comparación con la enfermedad en los adultos, la PAN infantil se asocia a una mortalidad menor. Es poco probable que la PAN cutánea se transforme en una enfermedad sistémica. Reconocer y tratar la enfermedad desde el principio es importante para minimizar las posibles complicaciones vasculares a largo plazo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

192.4 Vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels
y Stacy P. Ardoin

Las vasculitis asociadas a ANCA se caracterizan por la afectación de los vasos pequeños, los ANCA circulantes y el escaso depósito de inmunocomplejos en los tejidos afectados, de ahí el término de **vasculitis pauciinmune**. La vasculitis asociada a ANCA se clasifica en tres formas distintas: **granulomatosis con polivasculitis (GPV)**, antes granulomatosis de Wegener, **polivasculitis microscópica (PVM)** y **granulomatosis eosinofílica con polivasculitis**, antes síndrome de Churg-Strauss (SCS) (v. [tabla 192.1](#)).

EPIDEMIOLOGÍA

La GPV es una vasculitis de los vasos pequeños y medianos granulomatosa necrosante que aparece a cualquier edad y afecta a las vías respiratorias superior e inferior y a los riñones. Aunque la mayoría de los casos de GPV se produce en los adultos, la enfermedad también aparece en los niños, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 14 años. Existe un predominio femenino de 3-4:1, y la GPV pediátrica prevalece en las personas caucásicas.

La PVM es una vasculitis necrosante de los vasos pequeños con características clínicas similares a las de la GPV, pero sin granulomas ni afectación de la vía respiratoria superior. El SCS es una vasculitis granulomatosa necrosante de los vasos pequeños (granulomatosis alérgica) asociada a asma refractaria al tratamiento y eosinofilia periférica. La PVM y el SCS son poco frecuentes en los niños, y ninguna de estas dos enfermedades parece mostrar predilección de sexo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La **vasculitis necrosante** es la característica histológica cardinal en la GPV y la PVM. Las biopsias renales suelen demostrar una glomerulonefritis en medias lunas con poco o ningún depósito de inmunocomplejos («pauciinmunitario»), en comparación con las biopsias de los pacientes con LES. Aunque la inflamación granulomatosa es frecuente en la GPV y el SCS, no suele estar presente en la PAM. Las biopsias que muestran infiltrados eosinofílicos perivasculares distinguen el SCS de la PVM y la GPV ([tabla 192.7](#)).

PATOGENIA

La etiología de la vasculitis asociada a ANCA sigue siendo desconocida, aunque los neutrófilos, los monocitos y las células endoteliales están implicados en su patogenia. Los neutrófilos y los monocitos están activados por los ANCA, de forma específica por los antígenos asociados a ANCA proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa (MPO), y liberan citocinas proinflamatorias como el TNF α y la IL-8. La localización de estas células inflamatorias en el endotelio provoca el daño vascular característico de las vasculitis por ANCA. Se desconoce el motivo por el cual las vías respiratorias y los riñones son los objetivos preferentes en la GPV y la PVM.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución inicial de la enfermedad se caracteriza por síntomas constitucionales inespecíficos, como fiebre, malestar general, pérdida de peso, mialgias y artralgias. En la GPV, la afectación de las vías respiratorias altas

puede manifestarse como sinusitis, úlceras nasales, epistaxis, otitis media e hipoacusia. Los síntomas de las vías respiratorias bajas en la GPV son tos, sibilancias, disnea y hemoptisis. Una hemorragia pulmonar puede provocar una insuficiencia respiratoria superficial. En comparación con los adultos, la GPV en los niños suele complicarse con una estenosis subglótica ([fig. 192.8](#)). La lesión inducida por la inflamación del cartílago nasal puede producir una deformidad nasal en silla de montar ([fig. 192.8](#)). La afectación oftalmológica consiste en conjuntivitis, escleritis, uveítis, neuritis óptica y seudotumor orbitario invasor (que provoca proptosis). La vasculitis perineurial o la compresión directa de los nervios por las lesiones granulomatosas pueden provocar neuropatías craneales y periféricas. La hematuria, la proteinuria y la hipertensión en la GPV señalan una enfermedad renal. Las lesiones cutáneas son la púrpura palpable y las úlceras. La tromboembolia venosa es una complicación de la GPV poco frecuente pero potencialmente mortal. Las frecuencias de afectación orgánica durante la evolución de la enfermedad en la GPV son: vía respiratoria, 74%; riñones, 83%; articulaciones, 65%; ojos, 43%; piel, 47%; senos, 70%, y sistema nervioso, 20%. La [tabla 192.8](#) enumera los criterios de clasificación de la GPV de comienzo en la infancia.

La presentación clínica de la PVM se parece mucho a la de la GPV, aunque la enfermedad de los senos es menos frecuente; pueden dominar las manifestaciones sistémicas como la fiebre, el malestar general, la pérdida de peso, las mialgias y las artralgias; otros órganos sistémicos afectados son la piel, el SNC, el músculo, el corazón y los ojos. El SCS provoca con frecuencia una inflamación de las vías respiratorias altas y bajas, pero la destrucción del cartílago es poco frecuente. El SCS puede mostrar al principio una rinitis/sinusitis crónica o recurrente, poliposis nasal, lesiones pulmonares variables y un asma difícil de tratar. La eosinofilia (>10% de leucocitos) con infiltrados pulmonares puede preceder a la fase vasculítica. Otros órganos afectados son la piel, el corazón, neuropatía periférica, el tubo digestivo y el músculo. La afectación neural en el SCS es infrecuente.

DIAGNÓSTICO

La GPV debería considerarse en los niños con sinusitis resistente, infiltrados pulmonares y pruebas de nefritis. La radiografía torácica no suele detectar las lesiones pulmonares, y la TC torácica puede mostrar nódulos, opacidades en vidrio esmerilado, linfadenopatía mediastínica y lesiones cavitadas ([fig. 192.9](#)). El diagnóstico se confirma por la presencia de c-ANCA específicos frente a la PR3 (ANCA-PR3) y la observación de la vasculitis granulomatosa necrosante en las biopsias pulmonar, sinusal y renal. Los ANCA son positivos en aproximadamente el 90% de los niños con GPV, y la presencia de anti-PR3 mejora la especificidad de esta prueba.

En la PVM también suele haber ANCA (70% de los pacientes), pero normalmente son p-ANCA con reactividad frente a la MPO (ANCA-MPO). La PVM puede distinguirse de la PAN por la presencia de ANCA y la tendencia a la afectación de los vasos pequeños. Los ANCA son positivos en el 50-70% de los casos de SCS, y son más frecuentes los ANCA-MPO que los ANCA-PR3. Además, la presencia de asma crónica y eosinofilia periférica sugiere el diagnóstico del SCS.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los ANCA no están presentes en otras enfermedades granulomatosas, como la sarcoidosis y la tuberculosis. El **síndrome de Goodpasture** se caracteriza por los anticuerpos frente a la membrana basal glomerular. Los fármacos

Tabla 192.7 Características diagnósticas diferenciales de la vasculitis de los vasos pequeños

CARACTERÍSTICA	PÚRPURA DE HENOCH-SCHÖNLEIN	GRANULOMATOSIS CON POLIVASCULITIS	SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS*	POLIVASCULITIS MICROSCÓPICA
Signos y síntomas de la vasculitis de vasos pequeños [†]	+	+	+	+
Depósitos inmunitarios, sobre todo de IgA	+	-	-	-
Anticuerpos circulantes contra el citoplasma del neutrófilo	-	+ (PR3)	+ (MPO > PR3)	+ (MPO)
Vasculitis necrosante	-	+	+	+
Inflamación granulomatosa	-	+	+	-
Asma y eosinofilia	-	-	+	-

*Granulomatosis eosinofílica con polivasculitis.

[†]Los síntomas y signos de la vasculitis de vasos pequeños son la púrpura, otros exantemas, las artralgias, la artritis y los síntomas constitucionales.

MPO, anticuerpos reactivos contra la mieloperoxidasa; PR3, anticuerpos reactivos contra la proteína 3; +, presencia; -, ausencia.

Adaptada de Jeannett JC, Falk RJ: Small-vessel vasculitis, N Engl J Med 337:1512-1523, 1997.



Fig. 192.8 Adolescente con granulomatosis con polivasculitis. **A** y **B**, Proyección anterior y lateral de una deformidad de nariz en silla de montar. **C**, Segmento de irregularidad traqueal posterior subglótica (entre las flechas) en una radiografía lateral del cuello.

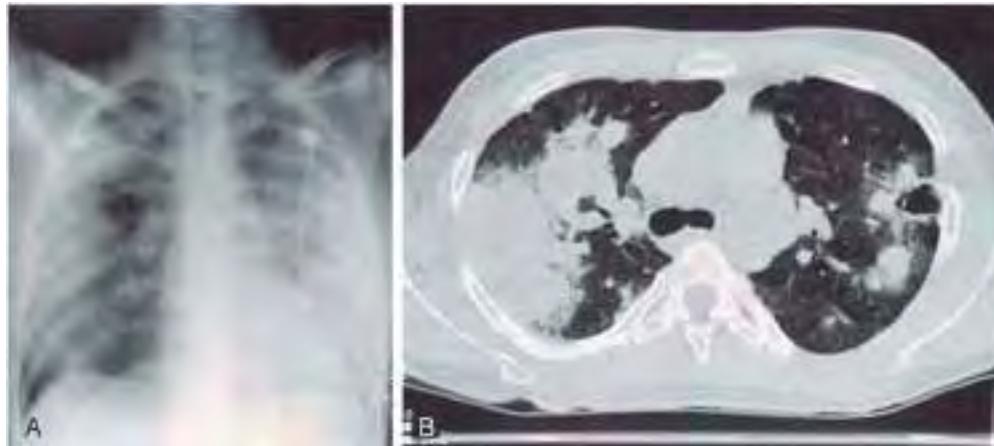


Fig. 192.9 Radiografías de la enfermedad de las vías respiratorias bajas en la granulomatosis con polivasculitis (GPV). **A**, Radiografía torácica de una niña de 14 años con GPV y hemorragia pulmonar. Se visualizan infiltrados algodonosos bilaterales extensos. **B**, TC torácica de un paciente de 17 años con GPV. Se observan consolidación de espacio aéreo, engrosamiento septal y una lesión cavitada única. (**A**, De Cassidy JT, Petty RE: *Granulomatous vasculitis, giant cell arteritis and sarcoidosis*. En *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 3, Philadelphia, 1995, Saunders; **B**, De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO: *Caffey's pediatric diagnostic imaging*, ed 10, vol 1, Philadelphia, 2004, Mosby.)

Tabla 192.8

Criterios de clasificación de EULAR/PRES de la granulomatosis con polivasculitis de comienzo pediátrico*

- Estudio histopatológico que muestra inflamación granulomatosa
- Afectación de vía respiratoria superior
- Afectación laríngea, traqueal o bronquial
- Anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA) positivos
- Afectación renal
- Proteinuria, hematuria, cilindros de eritrocitos, glomerulonefritis pauciinmunitaria necrosante

*El diagnóstico exige 3 de 6 criterios.

Adaptada de Ozen S, Pistorio A, lusan SM, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: final classification criteria, *Ann Rheum Dis* 69:798-806, 2010.

como el propiltiouracilo, la hidralazina y la minociclina se asocian a la vasculitis con ANCA (habitualmente ANCA perinuclear) inducida por fármacos. El LES y la PHS pueden manifestarse como hemorragia pulmonar y nefritis.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Anomalías no específicas de laboratorio incluyen valores elevados de la VSG y la PCR, leucocitosis y trombocitosis, que están presentes en la mayoría de los pacientes con vasculitis asociada a ANCA, pero son inespecíficos. La anemia puede deberse a la inflamación crónica o a la hemorragia pulmonar. Los anticuerpos ANCA muestran dos patrones de inmunofluorescencia distintos: *perinuclear* (p-ANCA) y *citoplásico* (c-ANCA). Además, los ANCA también pueden definirse por su especificidad frente a PR3 o MPO. La GPV se asocia con fuerza a los anticuerpos c-ANCA/anti-PR3, mientras que el 75% de los pacientes con PVM tienen p-ANCA positivos (v. tabla 192.7). No hay una correlación clara entre los títulos de ANCA y la actividad de la enfermedad o las recaídas.

TRATAMIENTO

Cuando afecta de forma significativa a las vías respiratorias bajas o a los riñones, el tratamiento de inducción inicial consiste generalmente en prednisona (2 mg/kg/día v.o. o metilprednisolona 30 mg/kg/día × 3 días i.v.) junto a ciclofosfamida oral una vez al día o i.v. una vez al mes. El *rituximab*, un anticuerpo monoclonal contra CD20 en linfocitos B activados, es una opción para el tratamiento de inducción en las vasculitis con ANCA, aunque se ha estudiado sobre todo en adultos. La *plasmaféresis* junto con metilprednisolona tiene un papel en la terapia de pacientes con manifestaciones graves de la enfermedad, como hemorragia pulmonar o ERT, con la capacidad de reducir la dependencia de la dialización. Los pacientes efectúan una transición a un fármaco de mantenimiento menos tóxico (generalmente metotrexato, azatioprina o micofenolato mofetilo) en 3-6 meses, una vez alcanzada la remisión. Suele recetarse trimetoprima-sulfametoaxazol (un comprimido de 180 mg/800 mg 3 días/semana) como profiláctico frente a una infección por *Pneumocystis jirovecii* y para reducir la colonización bacteriana de las vías respiratorias altas por *S. aureus*, que puede desencadenar la enfermedad. Si la enfermedad se limita a las vías respiratorias altas, los corticoides (1-2 mg/kg/día) y el metotrexato (0,5-1 mg/kg/semana) pueden ser el tratamiento de primera línea.

El *mepolizumab*, un anticuerpo monoclonal contra la IL-5, puede desempeñar un papel en el tratamiento de la granulomatosis eosinofílica con polivasculitis (SCS).

COMPLICACIONES

Las lesiones de las vías respiratorias altas pueden invadir la órbita y ser una amenaza para el nervio óptico, y las lesiones en el oído pueden provocar una pérdida auditiva permanente. Las complicaciones respiratorias son la hemorragia pulmonar que puede poner en peligro la supervivencia y la obstrucción de las vías respiratorias altas causada por la estenosis subglótica. La enfermedad pulmonar crónica secundaria a la inflamación granulomatosa, las lesiones cavitadas y la cicatrización pueden predisponer a las complicaciones infecciosas. La glomerulonefritis crónica puede progresar a una ERT en un subgrupo de pacientes con una enfermedad avanzada o tratada incorrectamente.

PRONÓSTICO

La evolución es variable, pero se produce una recidiva en hasta el 60% de los pacientes. Con la introducción de la ciclofosfamida y de otros fármacos inmunosupresores se ha reducido la mortalidad. En comparación con los adultos, los niños tienen más probabilidades de sufrir una afectación multiorgánica, de enfermedad renal y de estenosis subglótica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

192.5 Otros síndromes vasculíticos

Vidya Sivaraman, Edward C. Fels
y Stacy P. Ardoín

Pueden aparecer en la infancia otras enfermedades vasculíticas; la más frecuente es la **enfermedad de Kawasaki** (v. cap. 191). La **enfermedad de Behcet** es una forma rara de vasculitis que se observa en niños de ascendencia turca y mediterránea, caracterizada por la tríada de estomatitis aftosa recurrente, úlceras genitales y uveítis (v. cap. 186).

La **vasculitis por hipersensibilidad** es una vasculitis cutánea desencadenada por la exposición a fármacos o toxinas. El exantema es una púrpura palpable u otro exantema inespecífico. Las biopsias cutáneas revelan cambios característicos de la **vasculitis leucocitoclástica** (vasos pequeños con infiltración neutrofílica extravascular o neutrofílica perivasicular) (**tabla 192.9**). La **vasculitis urticarial hipocomplementémica** afecta a los vasos pequeños y se manifiesta como una urticaria periódica que se resuelve a lo largo de varios días, pero deja una hiperpigmentación residual. Esta enfermedad se asocia a concentraciones bajas del componente del complemento C1q y las manifestaciones sistémicas son fiebre, síntomas digestivos, artritis y glomerulonefritis. Algunos pacientes con vasculitis urticarial presentan niveles de complemento normales. La **vasculitis crioglobulinémica** puede complicar la crioglobulinemia idiopática mixta y es una vasculitis de los vasos pequeños que afecta a la piel, las articulaciones, los riñones y los pulmones.

La **vasculitis primaria del sistema nervioso central** constituye una vasculitis limitada al SNC y requiere la exclusión de otras vasculitis sistémicas. La **enfermedad de vasos grandes** (angiografía positiva) puede ser progresiva o no progresiva y puede manifestarse con deficiencias focales similares

Tabla 192.9 Criterios para el diagnóstico de la vasculitis por hipersensibilidad*	
CRITERIOS	DEFINICIÓN
Edad de inicio >16 años	Desarrollo de síntomas después de los 16 años
Medicación al inicio de la enfermedad	La medicación que pudo haber sido un factor desencadenante que se tomó al inicio de los síntomas
Púrpura palpable	Exantema purpúrico ligeramente elevado en 1 o más áreas; no palidece con la presión y no está relacionado con trombocitopenia
Exantema maculopapular	Lesiones planas y elevadas de varios tamaños en 1 o más áreas de la piel
Biopsia, incluyendo arteriola y vérula	Cambios histológicos que muestran granulocitos en una ubicación perivascular o extravascular

*Para fines de clasificación, se dice que un paciente tiene vasculitis por hipersensibilidad si están presentes al menos 3 de estos criterios. La presencia de ≥3 criterios tiene una sensibilidad diagnóstica del 71,0% y una especificidad del 83,9%. El criterio de edad no es aplicable en niños.

Adaptada de Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis, *Arthritis Rheum* 33:1108-1113, 1990 (tabla 2, pág. 1110); and *Textbook of pediatric rheumatology*, ed 7, Philadelphia, 2016, Elsevier (Table 38.2, p 511).

a un accidente cerebrovascular oclusivo con hemiparesia, deficiencias motoras focales acentuadas o finas, trastornos del lenguaje o deficiencias de nervios craneales. Se observan deficiencias cognitivas difusas, de memoria y de concentración así como trastornos conductuales en el 30-40% de los pacientes. La **enfermedad de vasos pequeños** (angiografía negativa, biopsia positiva) manifiesta con mayor frecuencia problemas de lenguaje y déficits difusos como los problemas cognitivos, de memoria, conductuales y de concentración, así como convulsiones focales. En ambos tipos de vasculitis cerebral, los pacientes pueden tener una VSG o PCR elevada y hallazgos anormales en el LCR (aumento de proteínas, pleocitosis), aunque esto no se encuentra en todos los pacientes. El diagnóstico sigue siendo un desafío, y la biopsia cerebral a menudo está indicada para confirmar el diagnóstico y excluir los cuadros que simulan una vasculitis, como las infecciones que podrían empeorar con el tratamiento inmunosupresor (**tabla 192.10**).

La **vasculitis no progresiva del SNC con angiografía positiva**, conocida también como **angiopatía transitoria del SNC**, es una variante más benigna y puede verse tras una infección por varicela. El **síndrome de Cogan** es raro en los niños; sus posibles manifestaciones clínicas son síntomas constitucionales, enfermedad ocular inflamatoria como uveítis, episcleritis, o queratitis intersticial, disfunción vestibuloauditiva (vértigo, pérdida auditiva, tinnitus), artritis y vasculitis de grandes vasos o aortitis. La arteriopatía cerebral autosómica **dominante** con infartos subcorticales y leuкоencefalopatía (ACADISL) es producida por mutaciones en el gen *NOTCH3* y se manifiesta con accidente cerebrovascular, cambios de humor, deterioro cognitivo y migrañas; es un imitador de vasculitis y presenta gránulos osmofílicos en arterias cerebrales. La **ACARISL** (arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leuкоencefalopatía) es otra imitación de vasculitis causada por mutaciones en el gen *HTRA1*. Se manifiesta con pérdida de cabello de inicio temprano, espasticidad, accidentes cerebrovasculares, pérdida de memoria y cambios de personalidad.

La identificación de estos síndromes vasculíticos requiere una anamnesis y exploración física exhaustivas. En la **tabla 192.11** se describen otras consideraciones diagnósticas. Aunque se adapta a la gravedad de la enfermedad, el tratamiento suele incluir prednisona (más de 2 mg/kg/día). Fármacos inmunosupresores potentes, como la ciclofosfamida, están indicados frecuentemente, particularmente en la vasculitis primaria del SNC para prevenir el rápido deterioro neurológico. Para las vasculitis por hipersensibilidad está indicado retirar el fármaco o la toxina desencadenante si es posible.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Tabla 192.10 Diagnóstico diferencial de la vasculitis primaria en pequeños vasos del sistema nervioso central (SNC) en niños

VASCULITIS DEL SNC QUE COMPLICA OTRAS ENFERMEDADES		ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CEREBRALES NO VASCULITICAS
Infecciones		Enfermedades desmielinizantes
<ul style="list-style-type: none"> Bacteriana: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> Viral: virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, enterovirus, virus varicela-zóster, virus de la hepatitis C, parvovirus B19, virus del West Nile Fúngica: <i>Candida albicans</i>, <i>Actinomyces</i>, <i>Aspergillus</i> Espiroquetas: <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Treponema pallidum</i> 		<ul style="list-style-type: none"> Esclerosis múltiple, encefalomielitis desmielinizante aguda (EDMA), neuritis óptica, mielitis transversa
Enfermedades reumáticas e inflamatorias		Enfermedad inflamatoria cerebral mediada por anticuerpos
<ul style="list-style-type: none"> Vasculitis sistémica como la granulomatosis con polivasculitis, polivasculitis microscópica, púrpura de Henoch-Schönlein, enfermedad de Kawasaki, poliarteritis nodosa, enfermedad de Behcet Lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis juvenil, morfea Enfermedad inflamatoria intestinal Síndromes autoinflamatorios Linfohistiocitosis hemofagocítica Neurosarcoidosis Deficiencia de adenosina desaminasa-2 		<ul style="list-style-type: none"> Encefalitis por antirreceptor de NMDA, neuromielitis óptica (NMO), encefalitis límbica asociada a anticuerpos (anticuerpos contra LGI, AMP, proteína de unión a AMP), encefalopatía de Hashimoto, enfermedad celíaca, trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas (TNAPAIE)
Otras		Enfermedad cerebral inflamatoria asociada a linfocitos T
<ul style="list-style-type: none"> Vasculitis inducida por fármacos Vasculitis asociada a malignidad 		<ul style="list-style-type: none"> Encefalitis de Rasmussen
		Otros
		<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de epilepsia relacionada con la infección febril (SERIF)
VASCULOPATÍAS NO INFLAMATORIAS		
		<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobinopatías (enfermedad de células falciformes), enfermedad tromboembólica Vasculopatía por radiación, enfermedad del injerto contra el huésped Enfermedades metabólicas y genéticas como la arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (ACADISL), encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares (EMALS), ACARISL (arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), miocardiopatía, enfermedad de Fabray Malignidad (linfoma)

Modificada de Gowdie P, Twilt M, Benseler SM: Primary and secondary central nervous system vasculitis. *J Child Neurol* 27:1448-1459, 2012.

Tabla 192.11 Consideraciones diagnósticas de otros síndromes vasculíticos

SÍNDROME VASCULITICO	ABORDAJE DIAGNÓSTICO
Vasculitis por hipersensibilidad	Biopsia cutánea que demuestre la vasculitis leucocitoclástica
Vasculitis urticarial hipocomplementémica	Biopsia del tejido afectado que demuestre la vasculitis de los vasos pequeños Concentraciones bajas de C1q circulante
Vasculitis crioglobulinémica	Biopsia del tejido afectado que demuestre la vasculitis de vasos pequeños Determinación de crioglobulinas séricas Exclusión de infecciones por hepatitis B o C
Vasculitis primaria del SNC	Pruebas tradicionales, por TC o por RMA de la vasculitis del SNC Consideración de biopsia de duramadre o cerebral
Vasculitis no progresiva del SNC con angiografía positiva	Pruebas tradicionales, por TC o por RMA de la vasculitis del SNC
Síndrome de Cogan	Evaluaciones oftalmológica y audiológica Pruebas tradicionales, por TC o por RMA de la vasculitis aórtica

RMA, resonancia magnética angiográfica; SNC, sistema nervioso central;
TC, tomografía computarizada.

Capítulo 193

Síndromes de dolor osteomuscular

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

Los niños que acuden al pediatra refieren con frecuencia dolor osteomuscular, y este es el problema más frecuente por el que se deriva a los niños a los reumatólogos pediátricos. La prevalencia estimada del dolor osteomuscular persistente en muestras comunitarias varía aproximadamente un 10-30%. Aunque las enfermedades como la artritis idiopática juvenil (AIJ) y el lupus eritematoso sistémico (LES) pueden manifestarse en forma de dolor osteomuscular persistente, la mayoría de los dolores osteomusculares referidos en los niños son de naturaleza benigna y atribuibles a un traumatismo, uso excesivo y variaciones normales del crecimiento esquelético. En un subgrupo de niños aparece un dolor crónico aunque no haya anomalías físicas ni de laboratorio. Los niños con síndromes de dolor osteomuscular idiopático también suelen tener dolor subjetivo notable y deterioro funcional. Por tanto, el tratamiento más adecuado abarca procedimientos farmacológicos y no farmacológicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Todos los síndromes de dolor osteomuscular crónico refieren dolor durante al menos 3 meses de duración sin anomalías objetivas en la exploración física ni en el estudio de cribado de laboratorio. Además, los niños y adolescentes afectados suelen referir dolor persistente a pesar del tratamiento anterior con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y analgésicos. La localización varía dependiendo de si el dolor está localizado en una extremidad aislada o si es más difuso y afecta a múltiples extremidades. El dolor puede empezar en una sola zona del cuerpo antes de intensificarse e irradiarse a otras zonas con el tiempo. La incidencia de estos síndromes aumenta con la edad y es más alta en las mujeres, lo que hace que las adolescentes tengan un riesgo superior.

Tabla 193.1

Posibles indicadores de causas benignas frente a graves del dolor osteomuscular

OBSERVACIÓN CLÍNICA	CAUSA BENIGNA	CAUSA GRAVE
Efectos del descanso frente a la actividad en el dolor	Alivio con el reposo y empeoramiento con la actividad	Presente durante el reposo puede aliviarse con la actividad
Momento del día en el que aparece el dolor	Al final del día y por la noche	Por la mañana*
Edema articular objetivo	No	Sí
Características articulares	Hipermóvil/normal	Rigidez, limitación de la amplitud de movimiento
Sensibilidad ósea	No	Sí
Fuerza muscular	Normal	Disminuida
Marcha	Normal	Cojera o negativa a caminar
Crecimiento	Patrón de crecimiento normal o aumento de peso	Retraso del crecimiento y pérdida de peso
Síntomas constitucionales (p. ej., fiebre, malestar general)	Astenia sin otros síntomas constitucionales	Sí
Pruebas de laboratorio	Hemograma, VSG y PCR normales	Hemograma alterado, aumento de la VSG y de la PCR
Pruebas de imagen	Normal	Derrame, osteopenia, líneas metafisarias radiotransparentes, pérdida del espacio articular, destrucción ósea

*El dolor del cáncer suele ser intenso y empeora durante la noche.

PCR, concentración de proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Adaptada de Malleson PN, Beauchamp RD: Diagnosing musculoskeletal pain in children, CMAJ 165:183-188, 2001.

Los síntomas somáticos de los niños y adolescentes con síndromes de dolor osteomuscular suelen ir acompañados de sufrimiento psicológico, dificultades para dormir y un deterioro funcional en los dominios familiar, escolar y social. El **sufriimiento psicológico** puede incluir síntomas de ansiedad y depresión, como crisis de llanto frecuentes, astenia, alteraciones del sueño, sentimientos de insignificancia, mala concentración y preocupación constante. Ciertamente, un número considerable de niños con síndromes de dolor osteomuscular presentan el abanico completo de síntomas psicológicos, lo que justifica el diagnóstico adicional de un trastorno del estado de ánimo o de ansiedad asociados (es decir, episodio depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizado). Las **alteraciones del sueño** en estos niños abarcan la dificultad para quedarse dormidos, múltiples despertares nocturnos, la interrupción de los ciclos de sueño y vigilia con un incremento del sueño diurno, el sueño no reparador y la astenia.

Para los niños y adolescentes con síndromes de dolor osteomuscular, la constelación del dolor, el sufrimiento psicológico y las alteraciones del sueño suelen conducir a un grado mayor de deterioro funcional. Es frecuente la falta de atención en el colegio, y los niños pueden esforzarse para completar otras actividades diarias relacionadas con los cuidados personales y la participación en las tareas domésticas. También puede empeorarse la forma física, así como aparecer cambios en la marcha y en la postura, ya que los niños evitan el contacto con la zona corporal afectada o su uso por el dolor. También pueden interrumpirse las relaciones con los compañeros por las menores oportunidades de interacción social debido al dolor. Por tanto, estos niños y adolescentes suelen referir aislamiento social y soledad, lo que se traduce en escasas amistades y falta de participación en actividades extraescolares.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de un síndrome de dolor osteomuscular suele alcanzarse por exclusión cuando la exploración física minuciosa y repetida y las pruebas de laboratorio no revelan ninguna causa. En la presentación inicial, a los niños que refieren dolor se les debe hacer una anamnesis clínica directa y una exploración física completa que busque una etiología obvia (esguinces, distensiones o fracturas), las características del dolor (localizado o difuso) y pruebas de afectación sistémica. Una anamnesis exhaustiva puede ser particularmente útil a la hora de proporcionar pistas sobre la posibilidad de que haya una enfermedad subyacente o sistémica. La presencia de fiebre recurrente o reciente puede ser indicativa de un proceso inflamatorio o neoplásico si el dolor también se acompaña de síntomas que empeoran con el tiempo o de pérdida de peso.

Por tanto, la repetición de las exploraciones físicas de los niños afectados puede revelar el desarrollo posterior de enfermedades reumáticas o de otro tipo y de sus manifestaciones. Debería individualizarse la necesidad de solicitar pruebas adicionales, dependiendo de los síntomas específicos y

de las observaciones físicas. Habría que continuar con el cribado de laboratorio y las radiografías si existe la sospecha de ciertos procesos mórbidos subyacentes. Los posibles indicadores de una causa grave, en oposición a una causa benigna, de dolor osteomuscular son el dolor en reposo y que mejora durante la actividad, el edema articular durante la exploración física, la rigidez o la limitación de la amplitud de movimiento en las articulaciones, el dolor óseo a la palpación, la debilidad muscular, el retraso del crecimiento, la pérdida de peso y los síntomas constitucionales (es decir, fiebre, malestar general) (tabla 193.1). En el caso de los estudios de cribado de laboratorio, el hemograma completo y la medida de la velocidad de sedimentación globular (VSG) probablemente sean anómalos en los niños con dolor secundario a una infección ósea o articular, el LES o un tumor maligno. Los tumores óseos, las fracturas y otros trastornos focales resultantes de una infección, un tumor maligno o un traumatismo pueden identificarse con frecuencia a través de estudios radiográficos, entre ellos las radiografías simples, la RM y, con menor frecuencia, las gammagráfias óseas con tecnecio-99m.

La presencia de dolor persistente acompañado de sufrimiento psicológico, trastornos del sueño y deterioro funcional sin observaciones físicas ni de laboratorio objetivas anómalas hace pensar en el diagnóstico de un síndrome **idiopático** de dolor osteomuscular. Todos los síndromes pediátricos de dolor osteomuscular comparten esta constelación general de síntomas en la presentación. Los pediatras ven habitualmente diversos síndromes de dolor más específicos que pueden diferenciarse por la región anatómica y los síntomas asociados. En la tabla 193.2 se proporciona una lista de los síndromes pediátricos de dolor osteomuscular, que incluye los dolores del crecimiento (v. cap. 193.1), la fibromialgia (v. cap. 193.3), el síndrome de dolor regional complejo (v. cap. 193.4), los síndromes de dolor localizado, la lumbalgia y los síndromes de dolor crónico relacionados con el deporte (p. ej., la enfermedad de Osgood-Schlatter).

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de los síndromes pediátricos de dolor osteomuscular es mejorar la funcionalidad en lugar de aliviar el dolor, y puede que estos dos resultados deseables no se obtengan simultáneamente. Ciertamente, es frecuente que los niños con síndromes de dolor osteomuscular continúen refiriendo dolor incluso aunque hayan reanudado la actividad normal (p. ej., aumento de la asistencia escolar y de la participación en actividades extraescolares). En todos los niños y adolescentes afectados, la asistencia escolar continuada es crucial, ya que es la marca distintiva del funcionamiento normal en este grupo de edad. Es necesario explicar con claridad la naturaleza dual del tratamiento dirigido a la funcionalidad y al dolor a los niños y a sus familias para definir mejor los objetivos mediante los cuales se medirán los éxitos del tratamiento. De hecho, los niños y las familias necesitan apoyo

Tabla 193.2 Síndromes de dolor osteomuscular frecuentes en los niños por región anatómica

REGIÓN ANATÓMICA	SÍNDROMES DOLOROSOS	
Hombro	Síndrome por compresión	
Codo	Codo de la liga infantil Fracturas por avulsión Osteocondritis disecante	Codo de tenista Enfermedad de Panner
Brazo	Síndrome de hipermovilidad localizada Síndrome doloroso regional complejo	
Pelvis y cadera	Lesiones por avulsión Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes	Luxación de la epífisis de la cabeza femoral Displasia congénita de la cadera
Rodilla	Osteocondritis disecante Enfermedad de Osgood-Schlatter Síndrome de Sinding-Larsen	Síndrome rotulofemoral Síndromes por mala alineación
Pierna	Dolores del crecimiento Síndrome de dolor regional complejo Síndrome localizado de hipermovilidad	Dolor tibial Fracturas por sobrecarga Síndromes compartimentales
Pie	Fascitis plantar Unión tarsal Fracturas por sobrecarga	Tendinitis de Aquiles Juanete juvenil
Columna vertebral	Distensión osteomuscular Espondilolistesis Espondilólisis	Escoliose Enfermedad de Scheuermann (cifosis) Lumbalgia
Generalizado	Síndrome de hipermovilidad Fibromialgia juvenil Síndrome de dolor generalizado	

Adaptada de Anthony KK, Schanberg LE: Assessment and management of pain syndromes and arthritis pain in children and adolescents, *Rheum Dis Clin North Am* 33:625-660, 2007 (Box 1).

para no autolimitarse al objetivo de aliviar el dolor y embarcarse en objetivos terapéuticos más amplios de mejor funcionalidad.

Las modalidades de tratamiento recomendadas suelen incluir la fisioterapia y el tratamiento ocupacional, los procedimientos farmacológicos y los psicoterapéuticos y cognitivo-conductuales. El objetivo común del **tratamiento físico** es mejorar la actividad física de los niños y debería poner énfasis en la participación en ejercicios aeróbicos intensos pero graduales. Los procesos **farmacológicos** deberían usarse de forma racional. Los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas (10-50 mg de amitriptilina por vía oral 30 minutos antes de acostarse) están indicados para el tratamiento de las alteraciones del sueño; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (10-20 mg de sertralina una vez al día) pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión y de la ansiedad si se presentan. Se autoriza la derivación para una evaluación psicológica si estos síntomas no se resuelven con el tratamiento inicial o si aparecen ideas suicidas. Los procedimientos **psicoterapéuticos** y la **terapia cognitivo-conductual (TCC)** suelen diseñarse para enseñar a los niños y adolescentes habilidades que les ayuden a controlar las respuestas conductuales, cognitivas y psicológicas al dolor. Los componentes específicos suelen incluir la reestructuración cognitiva, la relajación, la distensión y habilidades para resolver problemas; los objetivos adicionales del tratamiento son la higiene del sueño y la planificación de las actividades, todo ello con la finalidad de restablecer los patrones de sueño normales y las actividades de la vida diaria. La educación e implicación de los padres en la intervención psicológica es importante para asegurar que el progreso se mantenga. Pueden ser aconsejables abordajes familiares más intensivos si se identifican barreras al tratamiento en el ámbito familiar. Entre dichas barreras pueden encontrarse estrategias parentales o dinámicas familiares que perpetúan la queja de dolor de los niños, como respuestas excesivamente solícitas al dolor del niño y modelos mal adaptados de afrontamiento del dolor.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Los síndromes de dolor osteomuscular pueden afectar negativamente al desarrollo de los niños y a su funcionamiento social futuro. El empeoramiento del dolor y los síntomas asociados de depresión y ansiedad pueden llevar a ausencias escolares significativas, al aislamiento social y a retrasos en el desarrollo al final de la adolescencia y al principio de la edad adulta. De forma específica, adolescentes pueden no alcanzar el nivel de autonomía e independencia necesario para las actividades propias de la edad como la asistencia al colegio, el vivir fuera de casa y el desempeño de un trabajo. Por suerte, no todos los niños y adolescentes con síndromes de dolor

osteomuscular experimentan este grado de deterioro, pero muchos niños experimentan dolor persistente durante un año o más. Los factores que contribuyen a la persistencia del dolor son cada vez más comprendidos e incluyen el sexo femenino, la etapa puberal en la aparición del dolor, la edad avanzada de aparición del dolor, el aumento de la angustia psicológica asociada con el dolor, la hipermovilidad articular y una mayor deficiencia funcional. La probabilidad de conseguir una buena salud aumenta con un tratamiento multidisciplinar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

193.1 Dolores del crecimiento

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

Conocidos de forma más exacta como **dolores nocturnos benignos de la infancia**, los dolores del crecimiento afectan al 10-20% de los niños, con una incidencia máxima entre los 4 y los 12 años. El dolor no aparece durante los períodos de crecimiento rápido ni en las zonas de crecimiento. Los dolores de crecimiento, la causa más frecuente de dolor osteomuscular recurrente en los niños, son intermitentes y bilaterales, y afectan predominantemente a la parte anterior del muslo, la espinilla y la pantorrilla, pero no a las articulaciones. En ocasiones puede haber un dolor bilateral en las extremidades superiores asociado con dolor en la pierna; no hay dolor aislado en las extremidades superiores. Los niños suelen describir con frecuencia calambres musculares o dolor que aparecen al final de la tarde o durante la noche. El dolor puede despertar al niño y durar de minutos a horas, pero se resuelve rápidamente con un masaje o analgésicos; el dolor siempre desaparece a la mañana siguiente (**tabla 193.3**). El dolor sigue a menudo a un día de ejercicio u otras actividades físicas. Las observaciones físicas son normales, y el modo de caminar no se ve afectado.

Aunque los dolores del crecimiento suelen considerarse un trastorno benigno y de tiempo limitado; hay evidencia que indica que son un **síndrome de amplificación del dolor**. Efectivamente, los dolores de crecimiento persisten en un porcentaje significativo de los niños, y algunos de ellos sufren otros síndromes dolorosos como dolor abdominal y cefáleas. Es más probable que los dolores de crecimiento persistan en los niños con un parente que tiene antecedentes de síndrome de dolor y en un niño que tiene umbrales del dolor más bajos, no solamente en el sitio donde les duele sino en todo su

Tabla 193.3

Criterios de inclusión y de exclusión para «dolores del crecimiento y características del síndrome de piernas inquietas (SPI)»

INCLUSIONES		EXCLUSIONES	CARACTERÍSTICAS DEL SPI
Naturaleza del dolor	Intermitente; algunos días y noches sin dolor, dolor profundo, calambres	Persistente; aumenta la intensidad, dolor durante el día	Necesidad de mover las piernas a menudo acompañado de sensaciones desagradables en las piernas, pero puede no ser doloroso
Unilateral o bilateral	Bilateral	Unilateral	
Localización del dolor	Parte anterior del muslo, pantorrilla, parte posterior de la rodilla; en los músculos no en las articulaciones	Dolor articular, de espalda o inguinal	Necesidad de moverse y malestar en toda la pierna
Inicio del dolor	Al final de la tarde o por la noche	El dolor permanece hasta la mañana siguiente	Empeora por la tarde en el día o por la noche, pero también está presente en períodos de descanso o inactividad a lo largo del día
Observaciones físicas	Normales	Edema, eritema, dolor al tacto; traumatismo local o infección; reducción de la amplitud de movimiento articular; cojera, fiebre, pérdida de peso, masa	
Observaciones de laboratorio	Normales	Pruebas objetivas de anomalías; aumento de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, hemograma anómalo, radiografías, gammagrafías óseas o RM	

Adaptada de Evans AM, Scutter SD: Prevalence of «growing pains» in young children, *J Pediatr* 145:255-258, 2004; y Walters AS, Gabelia D, Frauscher B: Restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) and growing pains: are they the same thing? A side-by-side comparison of the diagnostic criteria for both and recommendations for future research, *Sleep Med* 14:1247-1252, 2013.

cuerpo. También se ha demostrado la presencia de desórdenes en pruebas somatosensoriales, menor fuerza ósea y menor consumo de calcio en niños con dolores de crecimiento.

El **tratamiento** debe centrarse en el consuelo, la educación y el sueño saludable. El masaje durante el episodio es muy eficaz, y la fisioterapia y estiramientos musculares podrían ser también partes importantes del tratamiento. Los AINE pueden ser útiles en episodios frecuentes.

El **síndrome de las piernas inquietas (SPI)**, enfermedad de Willis-Ekbom), que se observa más en adolescentes y en adultos, es un trastorno sensitivo-motor que puede confundirse con los dolores del crecimiento (v. cap. 31). A menudo de carácter familiar, el SPI es una necesidad de mover las piernas urgente y difícil de controlar que se exacerba durante el reposo y por la noche y se alivia con el movimiento (tabla 193.3). Hay un solapamiento significativo en las características diagnósticas de los dolores de crecimiento y el SPI, lo que lleva a confusión diagnóstica. Además, estas condiciones pueden ser comorbilidades, y hay una alta incidencia de SPI en los padres de niños con dolores de crecimiento. El SPI parece distinguirse mejor de los dolores de crecimiento por la urgencia de mover las piernas, las sensaciones incómodas asociadas a las piernas que pueden no describirse como dolorosas; el empeoramiento con los períodos de descanso, y el alivio a través del movimiento. Los suplementos de hierro pueden beneficiar a los pacientes pediátricos con RLS.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

193.2 Polineuropatía de fibras pequeñas

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

Muchos pacientes con síndromes de dolor generalizado de comienzo juvenil, así como los pacientes con fibromialgia pediátrica (cap. 193.3), síndrome de dolor regional complejo del tipo I (cap. 193.4) y eritromelalgia (cap. 193.5) tienen signos de una polineuropatía de fibra pequeña que produce una alteración funcional o degeneración de las fibras C no mielinizadas de diámetro pequeño y de las fibras ligeramente mielinizadas de diámetro pequeño A-delta, que median la nocicepción y el sistema nervioso autónomo. La fibromialgia comprende un **dolor crónico generalizado** definido como ≥3 meses de duración del dolor axial que es a menudo bilateral y también afecta a las extremidades superiores e inferiores. Además, muchos pacientes tienen síntomas cardiovasculares crónicos asociados (mareo, síndrome ortostático postural), así como dolor abdominal crónico e íleo, cefaleas, astenia y eritromelalgia, indicativos de una **disautonomía**.

No hay hallazgos típicos en la exploración física ni en las pruebas estándar de laboratorio. El diagnóstico de la polineuropatía de fibra pequeña exige una biopsia de la piel de la zona distal de la pierna con inmunotinción, con el fin de identificar fibras nociceptivas epidérmicas y pruebas de función autónoma para examinar la función de las fibras pequeñas cardiovagales, adrenérgicas y sudomotoras.

El **tratamiento** de los pacientes con una polineuropatía de fibras pequeñas y un síndrome de dolor generalizado aislado de inicio juvenil, o de esos subgrupos de pacientes con una polineuropatía de fibras pequeñas y fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo o eritromelalgia está evolucionando y ha incluido la prednisona o las immunoglobulinas intravenosas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

193.3 Fibromialgia

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

El **síndrome de la fibromialgia primaria juvenil (SFPJ)** es un síndrome de dolor osteomuscular pediátrico frecuente. Aproximadamente al 25-40% de los niños con síndromes de dolor crónico se les puede diagnosticar SFPJ. Aunque no se han determinado sus criterios diagnósticos específicos, los criterios para adultos presentados por el American College of Rheumatology (ACR) en 2010 han mostrado una gran sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de SFPJ. (fig. 193.1 y tabla 193.4). Los estudios previos en niños y adolescentes con SFPJ indicaron dolor osteomuscular difuso multifocal, que aumenta y disminuye y que a veces es migratorio, en al menos 3 zonas del cuerpo, que persiste durante al menos 3 meses sin ninguna enfermedad subyacente. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron normales y la exploración física reveló al menos 5 puntos dolorosos bien definidos (fig. 193.2). Hay un solapamiento considerable entre los síntomas asociados al SFPJ y las dolencias asociadas a otros **trastornos funcionales** (p. ej., enfermedad intestinal irritable, migrañas, trastornos articulares temporo-mandibulares, síndrome premenstrual, trastornos del estado de ánimo y ansiedad, y síndrome de fatiga crónica), lo que sugiere que estos trastornos puedan formar parte de un amplio espectro de síndromes relacionados.

Aunque se desconoce la causa precisa del SFPJ, hay una idea emergente de que su desarrollo y mantenimiento se relacionan con factores biológicos y psicológicos. El SFPJ es una anomalía del procesamiento central del dolor caracterizada por una alteración de la fisiología del sueño, un incremento de la percepción del dolor con concentraciones anómalas de sustancia P en

ÍNDICE DE DOLOR GENERALIZADO (IDG)

A. ¿Ha tenido dolor en los siguientes lugares en la última semana?

Hombro derecho	Hombro izquierdo	Brazo derecho	Brazo izquierdo
Brazo inferior derecho	Parte inferior brazo izquierdo	Cadera (glúteo), derecha	Cadera (glúteo), izquierda
Pierna superior, derecha	Parte superior pierna izquierda	Parte inferior pierna derecha	Parte inferior pierna izquierda
Mandíbula, derecha	Parte superior pierna izquierda	Pecho	Abdomen
Parte superior de la espalda	Parte inferior de la espalda	Cuello	

Puntuación parte A = número total de áreas marcadas con un si

GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS (GS)

B. ¿Cómo de problemático ha sido lo siguiente para usted durante la última semana?

	Sin problemas	Problema leve, generalmente leve o intermitente	Moderado, problema considerable, a menudo presente	Grave, generalizado, problema continuo y perturbador para la vida diaria
Cansancio	0	1	2	3
Despertar sintiéndose cansado	0	1	2	3
Problemas de concentración o de memoria	0	1	2	3

Puntuación parte B: total de todos los dominios

C. ¿Ha tenido problemas con alguna de las siguientes situaciones durante los últimos tres meses?

Dolor muscular	Dolor de cabeza	Fotosensibilidad	Dolor en el pecho
Debilidad muscular	Mareos	Visión borrosa	Pérdida de cabello
Entumecimiento/hormigüeo	Dificultad para respirar	Pérdida/cambios en el sentido del gusto	Fiebre
SII	Nerviosismo	Dificultades auditivas	Problema de pensamiento
Dolor/calefacción abdominales	Depresión	Zumbido en los oídos	Boca seca
Diarrhea	Fatiga/cansancio	Fácil aparición de hematomas	Ojos secos
Estreñimiento	Insomnio	Micción frecuente	Prurito
Acidez estomacal	Pérdida de apetito	Espasmos de la vejiga	Sibilancias
Vómitos	Exantema	Micción dolorosa	Úlceras orales
Náusea	Urticaria/rochas	Convulsiones	Raynaud

Parte C: 0 = sin síntomas, 1 = pocos síntomas, 2 = número moderado de síntomas.
3 = una gran cantidad de síntomas

IDG = puntuación A
GS = puntuación B + puntuación C
Fibromialgia si: IDG ≥ 7 y GS ≥ 5 o IDG 3-6 y GS ≥ 9

Fig. 193.1 Cuestionario de fibromialgia. Criterios del American College of Rheumatology. SII, síndrome del intestino irritable. (Adaptado de Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res 62:600-610, 2010.)

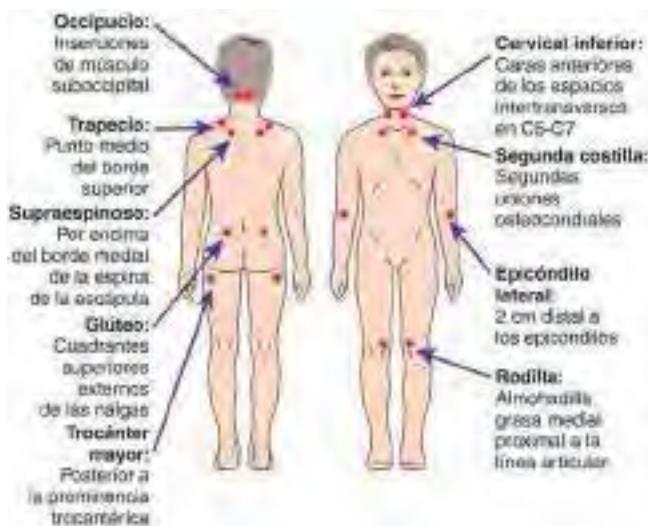


Fig. 193.2 Puntos dolorosos en la fibromialgia.

el líquido cefalorraquídeo, trastornos del estado de ánimo y una alteración en la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y de otros ejes neuroendocrinos que dan como resultado unos umbrales de dolor en un punto de sensibilidad más bajo y un incremento de la sensibilidad al dolor. La evolución de la evidencia también sugiere que hasta el 50% de los pacientes con fibromialgia pueden tener una polineuropatía por fibras pequeñas

Tabla 193.4

Criterios diagnósticos de la fibromialgia del American College of Rheumatology

Deben cumplirse las 3 condiciones siguientes:

1. Índice de dolor generalizado (IDG) ≥ 7 y puntuación de la escala de gravedad de los síntomas (GS) ≥ 5 o IDG 3-6 y puntuación de la escala de GS ≥ 9
2. Los síntomas han estado presentes a un nivel similar durante al menos 3 meses
3. El paciente no tiene un trastorno que de otra manera explicaría el dolor

DETERMINACIÓN DEL IDG

El IDG es el número de áreas en las que un paciente ha tenido dolor durante la última semana. La puntuación estará entre 0 y 19; cintura escapular izquierda, cintura escapular derecha, parte superior izquierda del brazo, parte superior derecha del brazo, parte inferior izquierda del brazo, parte inferior derecha del brazo, cadera izquierda (glúteo, trocánter), cadera derecha (glúteo, trocánter), parte superior izquierda de la pierna, parte superior derecha de la pierna, parte inferior izquierda de la pierna, parte inferior derecha de la pierna, mandíbula izquierda, mandíbula derecha, el tórax, el abdomen, la parte superior de la espalda, la parte inferior de la espalda y el cuello

DETERMINACIÓN DE LA PUNTUACIÓN DE LA ESCALA GS

La puntuación de la escala GS es la suma de la gravedad de 3 síntomas (fatiga, despertar no descansado y síntomas cognitivos) más la gravedad de los síntomas somáticos en general.

La puntuación final está entre 0 y 12

- Para cada uno de los tres síntomas, el nivel de gravedad de la semana pasada se evalúa usando la siguiente escala:
 - 0 = sin problemas
 - 1 = problemas leves, generalmente leves o intermitentes
 - 2 = problemas moderados, considerables, a menudo presentes y/o a un nivel moderado
 - 3 = grave: problemas generalizados, problema continuo y perturbador para la vida diaria
- Considerando los síntomas somáticos en general, se utiliza la siguiente escala para indicar el número de síntomas:
 - 0 = sin síntomas
 - 1 = pocos síntomas
 - 2 = número moderado de síntomas
 - 3 = gran cantidad de síntomas
- Los síntomas somáticos que se pueden considerar incluyen dolor muscular, síndrome del intestino irritable, fatiga, problemas de pensamiento, debilidad muscular, dolor de cabeza, dolor abdominal, entumecimiento/hormigüeo, mareos, insomnio, depresión, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, náusea, nerviosismo, dolor en el pecho, visión borrosa, fiebre, diarrea, boca seca, prurito, sibilancias, fenómeno de Raynaud, urticaria/ronchas, zumbido en los oídos, vómitos, pirosis, úlceras orales, pérdida o alteración del sentido del gusto, convulsiones, ojos secos, dificultad respiratoria, pérdida de apetito, erupción cutánea, fotosensibilidad, problemas de audición, tendencia a sufrir hematomas, pérdida de cabello, micción frecuente, dolor al orinar y espasmos de la vejiga

Adaptada de Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al: The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res 62: 600-610, 2010.

(v. cap. 193.2), y que los pacientes con SFPJ pueden tener también incompetencia cronotrópica (incapacidad para aumentar la frecuencia cardíaca de acuerdo con la actividad) y disfunción autonómica en el momento del diagnóstico. Los niños y los adolescentes con fibromialgia a menudo se encuentran en un círculo vicioso de dolor, por lo cual los síntomas se agregan unos a otros y contribuyen a iniciar y mantener los síntomas nuevos (fig. 193.3).

El SFPJ tiene una evolución crónica que puede afectar de manera perjudicial a la salud y al desarrollo del niño. Los adolescentes afectados que no reciben tratamiento o los que lo reciben inadecuadamente pueden distanciarse del ambiente escolar y social, lo que complica su transición a la edad adulta. El **tratamiento** del SFPJ suele seguir las recomendaciones consensuadas de la American Pain Society. Las metas principales son restaurar la actividad y aliviar el dolor, así como mejorar el estado de ánimo y los trastornos del sueño asociados. Las estrategias terapéuticas son la educación de padres e hijos, las intervenciones farmacológicas, los procedimientos basados en el ejercicio y las intervenciones



Fig. 193.3 Síndrome de fibromialgia primaria juvenil. Ciclos viciosos que estimulan el mantenimiento de los síntomas. (Adaptada de Anthony KK, Schanberg LE: Juvenile primary fibromyalgia syndrome, Curr Rheumatol Rep 3:168-171, 2001, Fig. 1.)

psicológicas. En el procedimiento basado en el ejercicio se recomienda el ejercicio aeróbico gradual, mientras que en las intervenciones psicológicas deberían incluirse el entrenamiento de las habilidades de afrontamiento del dolor, las habilidades para manejar el estrés, el apoyo emocional y la higiene del sueño. La TCC es particularmente eficaz reduciendo los síntomas de la depresión en los niños y los adolescentes con SFPJ y también ayuda a reducir la incapacidad funcional.

Los **tratamientos con fármacos**, aunque parcialmente infructuosos por sí solos, pueden incluir antidepresivos tricíclicos (10-50 mg de amitriptilina por vía oral 30 minutos antes de acostarse), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (10-20 mg de sertralina una vez al día) y antiepilepticos. La pregabalina y el clorhidrato de duloxetina fueron aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la fibromialgia en los adultos (18 años o mayores). Recientemente se ha demostrado la seguridad y la eficacia de la *pregabalina* en adolescentes de 12-17 años en un ensayo controlado y aleatorizado de 15 semanas y en un estudio abierto de 6 meses. La seguridad fue consistente con la observada en adultos, con evidencia preliminar de mejoría en los resultados secundarios relativos al dolor, impresión subjetiva de cambio y mejoría en el sueño. La *duloxetina* no se ha estudiado en los niños con SFPJ. Generalmente a estos últimos no se les administran relajantes musculares porque influyen de forma adversa en el desempeño escolar.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

193.4 Síndrome de dolor regional complejo

Kelly K. Anthony y Laura E. Schanberg

El **síndrome de dolor regional complejo** (SDRC) se caracteriza por dolor quemante continuo en una extremidad, que aparece después de una lesión, una inmovilización u otro episodio nocivo que afecte a la extremidad. El **SDRC1**, llamado formalmente *distrofia simpática refleja*, no tiene signos de lesión del nervio, mientras que el **SDRC2**, denominado formalmente *causalgia*, aparece después de una lesión nerviosa previa. Las características principales asociadas son el dolor desproporcionado respecto al episodio incitador, la **alodinia** persistente (una respuesta dolorosa intensificada a estímulos que normalmente no son nocivos), la **hiperalgesia** (reactividad dolorosa exagerada a estímulos nocivos), el edema de la parte distal de las extremidades y los indicadores de **disfunción autónoma** (cianosis, lividez e hiperhidrosis).

Actualmente no existen criterios diagnósticos de referencia para el SDRC pediátrico; aunque en adultos, se ha demostrado que los **criterios de Budapest** son más sensibles y específicos que las pautas diagnósticas anteriores (tabla 193.5).

El diagnóstico requiere la iniciación con un episodio nocivo o una inmovilización; el dolor continuo, la alodinia y la hiperalgesia desproporcionada respecto a un episodio incitador; el edema, las anomalías del flujo sanguíneo cutáneo o la actividad sudomotor, y la exclusión de otros trastornos. Las características asociadas son la atrofia del pelo o las uñas, las alteraciones en el crecimiento del pelo; la pérdida de la movilidad articular; la debilidad, el temblor, la distonía, y el dolor mantenido por mecanismos simpáticos.

Aunque la mayoría de los pacientes pediátricos con el SDRC presentan el antecedente de un traumatismo leve o una lesión por estrés repetida (p. ej., pro-

Tabla 193.5

Criterios de Budapest para el diagnóstico clínico del síndrome de dolor regional complejo

Deben cumplirse todos los criterios siguientes:

1. Dolor continuo, que es desproporcionado en relación con cualquier evento que haya podido provocarlo
2. Debe presentar al menos 1 síntoma en cada una de las siguientes 4 categorías:
 - Sensorial: hiperestesia y/o alodinia
 - Vasomotora: asimetría de temperatura, cambios en el color de la piel y/o asimetría en el color de la piel
 - Sudomotora/edema: edema, cambios en la sudoración y/o asimetría en la sudoración
 - Motora/trófica: disminución del rango de movimiento, disfunción motora (temblor, debilidad, distonía) y/o cambios tróficos (pelo, uñas, piel)
3. Debe mostrar al menos 1 signo en el momento de la evaluación en ≥2 de las siguientes 4 categorías:
 - Sensorial: evidencia de hiperestesia (pinchazo) y/o alodinia (al tacto ligero, sensación de temperatura, presión somática profunda y/o movimiento articular)
 - Vasomotora: evidencia de asimetría de temperatura (>1 °C), cambios en el color de la piel y/o asimetría en el color de la piel
 - Sudomotora/edema: edema, cambios en la sudoración y/o asimetría en la sudoración
 - Motora/trófica: disminución del rango de movimiento, disfunción motora (temblor, debilidad, distonía) y/o cambios tróficos (pelo, uñas, piel)
4. No hay ningún otro diagnóstico que explique mejor los síntomas.

Adaptada de Harden RN, Bruel S, Stanton-Hicks, et al: Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome, *Pain Med* 8:326-331, 2007.

vocada por deportes de competición), una proporción considerable es incapaz de identificar el acontecimiento que lo ha desencadenado. La edad habitual de inicio está entre los 8 y los 16 años, y las niñas superan en número a los niños en hasta 6:1. El SDRC infantil difiere del de la forma adulta en que afecta con mayor frecuencia a las extremidades inferiores que a las superiores. Se desconoce la incidencia del SDRC en los niños, en gran parte porque no se suele diagnosticar o se diagnostica tarde, con un retraso de casi un año. Si no se trata, el SDRC puede tener consecuencias graves para el niño, como la desmineralización ósea, la atrofia muscular y las contracturas articulares.

Un abordaje científico del **tratamiento** del SDRC continúa indicando un enfoque en múltiples fases. Debería iniciarse una *fisioterapia* (FT) intensiva nada más realizarse el diagnóstico, y si es necesario habría que añadir TCC. Se recomienda la FT 3 o 4 veces por semana, y puede que al principio los niños necesiten premedicación analgésica, en particular antes de las sesiones de FT. La FT se limita inicialmente a la desensibilización y después pasa a actividades con peso, de amplitud de movimiento y otras actividades funcionales. El TCC empleado como un tratamiento adyuvante se dirige a los obstáculos psicosociales existentes para la participación completa en la FT y entrena habilidades para afrontar el dolor. Debería intentarse el bloqueo de los nervios simpáticos y el epidural únicamente en los casos resistentes al tratamiento y solo bajo la supervisión de un especialista en dolor pediátrico. El objetivo de los tratamientos farmacológico y complementario en el SDRC es proporcionar un alivio del dolor suficiente que permita al niño participar en una rehabilitación física intensiva. Si el SDRC se identifica y trata desde el principio, la mayoría de los niños y adolescentes pueden tratarse con éxito mediante dosis bajas de amitriptilina (10-50 mg por vía oral 30 minutos antes de acostarse), FT intensiva y TCC. Los opiáceos y los antiepilepticos como la gabapentina también pueden ser eficaces. Es notable que múltiples estudios hayan mostrado que los tratamientos incriptos, particularmente la FT y el TCC, sean igual de eficaces que el bloqueo de los nervios en los niños con SDRC en la resolución de los síntomas.

Cada vez hay más pruebas de que algunos pacientes con SDRC1 tienen una polineuropatía de fibras pequeñas (v. cap. 193.2).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

193.5 Eritromelalgia

Laura E. Schanberg

Los niños con **eritromelalgia** experimentan episodios de dolor intenso, eritema y calor en las manos y los pies (fig. 193.4). Se ven afectados con



Fig. 193.4 Eritromelalgia. Edema y enrojecimiento típicos de un pie. (De Pfund Z, Stankovics J, Decsi T, et al: Childhood steroid-responsive acute erythromelalgia with axonal neuropathy of large myelinated fibers: a dysimmune neuropathy? Neuromuscul Disord 19:49-52, 2009, Fig 1A, p 50.)

menor frecuencia la cara, los pabellones auriculares o las rodillas. Los síntomas pueden desencadenarse por el ejercicio o la exposición al calor, y duran varias horas y en algunos casos varios días. Es más frecuente en las niñas y en los años de adolescencia, y el diagnóstico se retrasa a menudo durante años. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, hay una forma hereditaria autosómica dominante debida a mutaciones en el gen *SCN9A* situado en el cromosoma 2q31-32, lo que provoca una canalopatía dolorosa. La eritromelalgia **secundaria** se asocia a diversos trastornos, entre ellos las enfermedades mieloproliferativas, la neuropatía periférica, el eritema pernio, la hipertensión y las enfermedades reumáticas. El tratamiento incluye evitar la exposición al calor y otras situaciones desencadenantes, y la utilización de técnicas de enfriamiento que no provoquen daño en el tejido durante las crisis. Los fármacos AINE, los opiáceos, los fármacos anestésicos (parche de lidocaína), los antiepilepticos (oxcarbazepina, carbamazepina, gabapentina) y los antidepresivos, así como la biorretroalimentación y la hipnosis, pueden ser útiles para el tratamiento del dolor. Los fármacos que actúan sobre el sistema vascular (ácido acetilsalicílico, nitroprusiato sódico, magnesio, misoprostol) también pueden ser algo eficaces. No obstante, carecemos de un tratamiento de eficacia fiable, lo que influye negativamente en la salud física y mental.

Cada vez hay más pruebas de que algunos pacientes con eritromelalgia tienen una polineuropatía de fibras pequeñas (v. cap. 193.2).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 194

Diversas enfermedades asociadas a la artritis

Angela Byun Robinson
y C. Egla Rabinovich

POLICONDRTIS RECIDIVANTE

La policondritis recidivante (PR) es una enfermedad rara caracterizada por una condritis episódica que provoca la destrucción y la deformación de la parte externa del oído (respetando los lóbulos), la nariz, la laringe y el árbol traqueobronquial. Hay anticuerpos frente a la matriz 1 y el colágeno (tipos II, IX y XI) en aproximadamente el 60% de los pacientes con PR, lo que hace pensar en una patogenia autoinmunitaria. Los pacientes pueden sufrir artritis, uveítis y pérdida de audición por la inflamación cerca de los nervios vestibulares y auditivos. Al principio, los niños pueden referir solo

Tabla 194.1	Criterios de la policondritis recidivante*
PRINCIPALES	
Episodios inflamatorios típicos que afectan al cartílago auricular	
Episodios inflamatorios típicos que afectan al cartílago nasal	
Episodios inflamatorios típicos del cartílago laringotraqueal	
SECUNDARIOS	
Inflamación ocular (conjuntivitis, queratitis, epiescleritis, uveítis)	
Pérdida de audición	
Disfunción vestibular	
Artritis inflamatoria seronegativa	

*El diagnóstico se establece por la presencia de 2 criterios principales o de 1 principal y 2 secundarios. Cuando la presentación es atípica es necesaria la exploración histológica del cartílago afectado.

Datos de Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, et al: Relapsing polychondritis: survival and predictive role of early disease manifestations, Ann Intern Med 104:74-78, 1986.



Fig. 194.1 Pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA). Lesiones simétricas, ovaladas y redondas, de color marrón rojizo macular, papular, necróticas y con costras en el pecho de un niño de 9 años. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 4-33, p 87.)

episodios de eritema intenso en los pabellones auriculares. Otras manifestaciones cutáneas pueden ser el eritema nudo, el exantema maculopapular y la púrpura. Se han descrito la afectación cardiaca y la vasculitis coronaria. En la infancia es inusual la enfermedad grave, progresiva y en potencia mortal debido a la destrucción del árbol traqueobronquial y la obstrucción de la vía respiratoria. Los **criterios diagnósticos** establecidos para los adultos ayudan a evaluar a los niños con síntomas indicativos (tabla 194.1). El curso clínico de la PR es variable; las reactivaciones de la enfermedad suelen asociarse a elevaciones de los reactantes de fase aguda y pueden remitir de manera espontánea. Aunque se observa más en la población adulta, la PR puede coexistir con otras enfermedades reumáticas (p. ej., el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren y la púrpura de Henoch-Schönlein) en más del 30% de los pacientes. El diagnóstico diferencial comprende la **vasculitis asociada a ANCA** (granulomatosis con polivasculitis) (v. cap. 194.4) y el **síndrome de Cogan**, que se caracteriza por la inflamación de los nervios auditivos y la queratitis, pero no la condritis. Muchos niños responden a los antiinflamatorios no esteroideos, pero otros necesitan corticoides u otros fármacos inmunosupresores (azatioprina, metotrexato, hidroxicloroquina, colchicina, ciclofosfamida, ciclosporina y fármacos frente al factor de necrosis tumoral [TNF]), como se ha publicado en series pequeñas y casos aislados.

ENFERMEDAD DE MUCHA-HABERMANN/ PITIRIASIS LIQUENOIDE Y VARIOLIFORME AGUDA

La pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA) es una vasculitis cutánea benigna autolimitada caracterizada por episodios de máculas, pápulas y lesiones papulovesiculares que pueden dar lugar a úlceras centrales, necrosis y costras (fig. 194.1). Suelen observarse diferentes estadios de desarrollo a la vez. La **PLEVA fulminante** o enfermedad de Mucha-Habermann ulceronecrotica febril (EMHUF) es la forma grave y peligrosa

de PLEVA para la vida. Se observan grandes lesiones ulcerosas y necrosadas que se unen, y se acompaña de fiebre alta y de un aumento de la velocidad de sedimentación (VSG). Entre las manifestaciones sistémicas se encuentran la neumonitis intersticial, el dolor abdominal, la malabsorción, la artritis y las manifestaciones neurológicas. La PLEVA presenta predominio masculino y es más frecuente en la infancia. El diagnóstico se confirma con la biopsia de las lesiones cutáneas que revela una inflamación linfocítica perivascular e intraparietal que afecta a los capilares y las vénulas en la parte superior de la dermis, y que puede provocar una necrosis queratinocítica. Cuando la enfermedad es grave se han usado los corticoides con un efecto cuestionable y se ha publicado que el metotrexato induce una remisión rápida en los casos resistentes. En algunos casos publicados se han empleado fármacos anti-TNF y ciclosporina y también han sido eficaces.

SÍNDROME DE SWEET

El síndrome de Sweet, o **dermatosis neutrofílica febril aguda**, es una entidad infrecuente en los niños. Se caracteriza por fiebre, un número elevado de neutrófilos y placas y nódulos eritematosos dolorosos y abultados en la cara, las extremidades y el tronco. La biopsia cutánea revela una infiltración perivascular neutrofílica en la porción superior de la dermis, se observa un predominio femenino en la población adulta, mientras que en los niños la distribución por sexos es igual. Los criterios establecidos son útiles para el diagnóstico ([tabla 194.2](#)). Los niños también pueden tener artritis, osteomielitis estéril, miositis y otras manifestaciones extracutáneas. El síndrome puede ser idiopático o secundario a una neoplasia maligna (particularmente la leucemia mielógena aguda), fármacos (factor estimulante de colonias de

Tabla 194.2 Criterios diagnósticos del síndrome de Sweet clásico*

CRITERIOS PRINCIPALES

Inicio brusco de placas eritematosas o nódulos dolorosos
Prueba histopatológica de un infiltrado neutrofílico denso sin signos de vasculitis leucocitoclástica

CRITERIOS SECUNDARIOS

Fiebre >38 °C
Asociación a una neoplasia visceral o sanguínea subyacente, enfermedad inflamatoria o embarazo o precedido por una infección digestiva o respiratoria alta o por una vacunación
Respuesta excelente a corticoides sistémicos o yoduro potásico
Valores anormales en las pruebas de laboratorio en la presentación (3 de 4):
Velocidad de sedimentación globular >20 mm/h
Elevación de proteína C reactiva
> 8.000 leucocitos/mm³
> 70% neutrófilos/mm³

*El diagnóstico se establece por la presencia de 2 criterios principales más 2 de los 4 criterios secundarios.

Adaptada Walker DC, Cohen PR: Trimethoprim-sulfamethoxazole associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 34:918-923, 1996.

granulocitos, tretinoína o trimetoprim-sulfametoxazol) o enfermedades reumáticas (enfermedad de Behçet, síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos, lupus eritematoso sistémico). La enfermedad responde generalmente al tratamiento con corticoides, el tratamiento de la enfermedad subyacente o eliminación de la medicación asociada.

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA

Los niños con una enfermedad crónica, especialmente una enfermedad pulmonar o cardíaca, pueden mostrar acropaquias en la parte terminal de las falanges y tener una reacción periótica y artritis asociada. Estos hallazgos caracterizan a la presentación clásica de la osteoartropatía hipertrófica (OAH). La OAH puede ser **primaria** (idiopática) o secundaria. Aunque inusual, la OAH **secundaria** es más frecuente en los niños y se encuentra en aquellos con enfermedad pulmonar crónica (fibrosis quística), cardiopatía congénita, enfermedad digestiva (síndromes de malabsorción, atresia biliar, enfermedad inflamatoria intestinal) y neoplasias malignas (sarcoma nasofaríngeo, osteosarcoma, enfermedad de Hodgkin). La patogenia de la OAH es desconocida; los síntomas suelen mejorar si se trata adecuadamente la enfermedad subyacente. El dolor asociado a la OAH puede ser incapacitante, y se ha descrito el tratamiento en los adultos con bifosfonatos. La evaluación de los niños que presentan OAH debería incluir una radiografía de tórax en busca de una enfermedad pulmonar o de una masa intratorácica. Recientemente se han descrito mutaciones autosómicas recesivas en genes de la vía de las prostaglandinas en OAH primaria, también descrita como **paquidermoperiostosis**.

SINOVITIS POR ESPINAS DE PLANTAS

Debe considerarse la diagnosis de sinovitis por espinas de plantas en los niños con artritis monoarticular que no responde al tratamiento antiinflamatorio. Puede producirse una artritis aguda y crónica después de que una espina vegetal u otro objeto extraño penetren en una articulación. Al contrario que la artritis séptica, los niños con una sinovitis por espinas de plantas no suelen tener fiebre. El microorganismo más frecuente visto en la sinovitis por espinas de plantas es *Pantoea agglomerans*, aunque los cultivos son a menudo negativos. La primera lesión puede desconocerse u olvidarse, lo que dificulta el diagnóstico. La ecografía o la RM pueden ser útiles para identificar el cuerpo extraño. La extracción del cuerpo extraño a través de una artroscopia seguida de un ciclo antibiótico es el tratamiento aceptado.

SINOVITIS VELLONODULAR PIGMENTADA

En la sinovitis vellonodular pigmentada (SVNP) se observa una proliferación del tejido sinovial. Esta proliferación es localizada o difusa, y puede afectar a la articulación, la vaina tendinosa o la bolsa serosa. En el estudio histológico hay macrófagos y células gigantes multinucleadas con hemosiderina marrón. No está claro si la etiología de la SVNP es de naturaleza inflamatoria o neoplásica. Aunque los hallazgos no son patognomónicos, la RM con contraste es una herramienta diagnóstica útil donde la SVNP puede verse como una masa o una erosión ósea. Se observa un líquido sinovial marrón o sanguinolento con la artrocentesis, pero el diagnóstico se hace con la biopsia tisular. La extirpación quirúrgica del tejido afectado es la modalidad terapéutica, y en la enfermedad difusa se recomienda una sinovectomía total.

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

Sección 1

Consideraciones generales

Capítulo 195

Diagnóstico microbiológico

Carey-Ann D. Burnham y Gregory A. Storch

Los datos de laboratorio que apoyan el diagnóstico de una enfermedad infecciosa se basan en uno o más de los siguientes aspectos: examen directo de las muestras con el microscopio o con técnicas de detección antigenica, aislamiento del microorganismo en el cultivo, pruebas serológicas, patrones de expresión de los genes del huésped o detección molecular de un microorganismo, determinante de resistencia o factor de virulencia. Otras funciones adicionales del laboratorio de microbiología clínica son las pruebas de sensibilidad antimicrobianas y el asesoramiento al servicio de epidemiología hospitalaria para detectar y caracterizar la epidemiología de los patógenos asociados con las infecciones nosocomiales.

RECOGIDA DE MUESTRAS

El éxito de los análisis microbiológicos diagnósticos, es decir, la detección de un patógeno en caso de estar presente, se relaciona directamente con las técnicas de recogida de muestras. En general, esto significa la recogida del tipo de muestra correcta en relación con la enfermedad o afección en cuestión y el rápido transporte de la muestra al laboratorio para su análisis. Aunque para algunas afecciones pueden requerirse **muestras obtenidas con un hisopo**, en general el hisopo es una muestra subóptima. Un hisopo es capaz de contener una muy pequeña cantidad de muestra (aproximadamente 100 µl) y, con empleo de un hisopo tradicional, solo una pequeña fracción de microorganismos absorbidos en él son liberados de nuevo al cultivo. Los **hisopos fibrosos**, junto con un medio de transporte, mejoran la recuperación de microorganismos. Sin embargo, cuando sea posible, se debe remitir líquido o tejido al laboratorio para su análisis. En caso de sospecha de infección por anaerobios, debe transportarse la muestra en un medio apropiado para preservar la viabilidad de las bacterias anaerobias. Para la recuperación de algunos tipos de microorganismos, como virus y *Neisseria gonorrhoeae*, se puede requerir el empleo de medios de transporte especiales. En la sección de hemocultivos se tratan las consideraciones específicas para la recogida de hemocultivos.

DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS Y FÚNGICAS EN EL LABORATORIO

Aunque ha aumentado rápidamente el campo de acción y la disponibilidad de métodos moleculares para la detección de patógenos bacterianos y fúngicos, el diagnóstico de muchas de estas infecciones depende de la detección microscópica de los microorganismos o del cultivo de dichos microorganismos en medios de cultivo.

Microscopia

La **tinción de Gram** es una técnica diagnóstica de gran utilidad para proporcionar una información rápida y barata en relación con la ausencia o presencia de células inflamatorias y microorganismos en las muestras clínicas. Para algunos tipos de muestras, se juzga la idoneidad de la presencia de células inflamatorias y epiteliales de una muestra para cultivo. Por ejemplo, la presencia de >10 células epiteliales por campo de bajo aumento en

una muestra de esputo es muy sugestiva de una muestra contaminada con secreciones de la cavidad oral. Además, puede realizarse una valoración preliminar del agente etiológico a tenor de la morfología (p. ej., cocos o bacilos) y la reacción tinterial de los microorganismos (p. ej., los aislados grampositivos son de color púrpura; los aislados gramnegativos son de color rojo). Sin embargo, un resultado negativo en la tinción de Gram no descarta una infección, ya que se requieren de 10^4 a 10^5 microorganismos por mililitro (ml) en la muestra para la detección por este método.

Además de la tinción de Gram, se utilizan otras muchas tinciones en microbiología, tanto para detectar microorganismos como para ayudar a inferir su identidad ([tabla 195.1](#)).

Aislamiento e identificación

El planteamiento del aislamiento de microorganismos en una muestra clínica varía dependiendo de la localización corporal y del patógeno sospechado. En las localizaciones generalmente estériles, como el líquido cefalorraquídeo (LCR), se utilizan **medios ricos en nutrientes** como agar con sangre de carnero y agar chocolate para ayudar a la recuperación de microorganismos exigentes en sus requerimientos nutricionales. Por el contrario, las muestras fecales contienen abundantes cantidades de bacterias comensales, por lo que para aislar los patógenos bacterianos se deben utilizar medios selectivos y diferenciales. Los **medios selectivos** inhiben el crecimiento de algunos microorganismos para ayudar al aislamiento de los patógenos sospechados; los **medios diferenciales** se basan en las características de crecimiento o en las características de asimilación de hidratos de carbono que imparten un patrón de crecimiento que diferencia a los microorganismos. El agar MacConkey favorece el crecimiento de bacilos gramnegativos y suprime los microorganismos grampositivos; un cambio de color en los medios de transparente a un color rosa distingue los microorganismos fermentadores de lactosa de otros bacilos gramnegativos. Se utilizan medios especiales, como el agar Sabouraud dextrosa y el agar inhibidor de hongos filamentosos, para recuperar hongos en muestras clínicas. Muchos patógenos, como *Bartonella*, *Bordetella pertussis*, *Legionella*, *Mycoplasma*, algunas especies del género *Vibrio* y ciertos patógenos fúngicos como *Malassezia furfur*, requieren medios de crecimiento o condiciones de incubación especializados. Se aconseja consultar con el laboratorio cuando se sospechen estos patógenos.

Una vez que se ha recuperado en cultivo un microorganismo, hay que realizar otras pruebas para identificar el aislado. Tradicionalmente la confirmación de la identidad microbiana se ha llevado a cabo por medio de pruebas que se basan en las propiedades fenotípicas de un aislado; como ejemplos figuran la actividad de la coagulasa, los patrones de asimilación de hidratos de carbono, la producción de indol y la motilidad. Sin embargo, los métodos fenotípicos no son capaces de diferenciar todos los microorganismos a nivel de especie y requieren un tiempo de incubación. En algunos casos puede ser necesaria la identificación basada en secuencias. En las bacterias, por lo general esto se basa en el análisis de secuencias de gen del ARNr 16S bacteriano. Este gen es un cronómetro molecular que se halla muy conservado en una especie, pero que es variable entre especies; por tanto, es un recurso excelente para la identificación de un microorganismo.

La espectrometría de masas por medio de desorción/ionización mediante láser asistida por matriz acoplada a un analizador TOF (tiempo de vuelo) (**MALDI-TOF MS**) es una técnica rápida y precisa. Se basa en la generación de una huella dactilar de proteínas de un microorganismo para compararla con huellas dactilares de microorganismos conocidos y lograr así su identificación. Este método puede identificar bacterias o levaduras que se han recuperado en cultivo en pocos minutos, y los costes de consumibles de estos análisis son mínimos. Sin embargo, actualmente esta metodología carece de capacidad para resolver muestras polimicrobianas, y la biomasa necesaria para obtener resultados válidos en el análisis de MALDI-TOF MS generalmente impide el análisis directamente con muestras clínicas.

Hemocultivos

La detección de microorganismos en muestras de hemocultivo de pacientes con infecciones del torrente circulatorio es una de las funciones más importantes del laboratorio de microbiología clínica. La mayoría de los hemocultivos se realizan recogiendo sangre en frascos de caldo rico en nutrientes para facilitar el crecimiento de bacterias y levaduras. Es frecuente que se soliciten los hemocultivos en un lote que incluye un frasco de aerobiosis y otro de

Tabla 195.1 Tinciones utilizadas en el examen microscópico

TIPO DE TINCIÓN	USO CLÍNICO
Tinción de Gram	Tiñe bacterias (con diferenciación entre microorganismos grampositivos y gramnegativos), hongos, leucocitos y células epiteliales
Hidróxido de potasio (KOH)	La solución de KOH al 10% disuelve restos celulares y orgánicos, facilitando la detección de elementos fúngicos
Tinción blanca de calcoflúor	Fluorocromo inespecífico que se une a la celulosa y a la quitina de las paredes de los hongos Puede combinarse con KOH al 10% para disolver el material celular
Tinciones de Ziehl-Neelsen y de Kinyoun	Tinciones ácido-alcohol resistentes en las que se utiliza carbolfucsina básica seguida de decoloración por el ácido-alcohol y de contratinación con azul de metileno Los microorganismos ácido-alcohol resistentes (p. ej., <i>Mycobacterium</i> , <i>Cryptosporidium</i> y <i>Cyclospora</i>) soportan la descoloración y se tiñen de rosa Para los microorganismos parcialmente ácido-alcohol resistentes (p. ej., <i>Nocardia</i>) se usan agentes decolorantes menos potentes
Tinción de auramina-rodamina	Tinción ácido-alcohol resistente que utiliza fluorocromos, que se unen al ácido micótico de las paredes de las micobacterias y resisten la decoloración por ácido-alcohol; suele realizarse directamente sobre las muestras clínicas Los microorganismos ácido-alcohol resistentes se tiñen de naranja-amarillo sobre un fondo negro
Tinción naranja de acridina	Colorante fluorescente que se intercala en el ADN. Se usa para ayudar a diferenciar microorganismos de restos durante el examen directo de la muestra y también para detectar microorganismos no visibles con la tinción de Gram Las bacterias y los hongos se tiñen de naranja, y el material celular fondo de verde
Tinción de yodo de Lugol	Se añade a preparaciones en fresco de muestras fecales para detectar huevos y parásitos, aumentando el contraste de las estructuras internas (núcleos, vacuolas de glucógeno)
Tinciones de Wright y de Giemsa	Se utilizan sobre todo para la detección de parásitos en sangre (<i>Plasmodium</i> , <i>Babesia</i> y <i>Leishmania</i>), amebas en muestras de líquido cefalorraquídeo y hongos en tejidos (levaduras, <i>Histoplasma</i>)
Tinción tricrómica	Tiñe muestras de heces para la identificación de protozoos
Tinción de anticuerpos con fluorescencia directa	Se utiliza para la detección directa de diversos microorganismos en muestras clínicas por medio de anticuerpos específicos marcados con fluoresceína (p. ej., <i>Pneumocystis jirovecii</i> y muchos virus)

anaerobiosis, aunque en niños, especialmente recién nacidos, habitualmente solo se usa el de aerobiosis. Algunos medios para hemocultivos contienen resinas u otros agentes que ayudan a neutralizar los antibióticos que puedan estar presentes en la sangre del paciente. A continuación se introducen los frascos de hemocultivo en una incubadora de hemocultivos automatizada que monitoriza los frascos de hemocultivos a intervalos regulares en busca de crecimiento. Cuando el instrumento detecta crecimiento microbiano se pone en marcha una alarma para alertar al laboratorio. Aproximadamente el 80% de los hemocultivos que terminarán siendo positivos se identifican en las primeras 24 horas de incubación. A continuación se realiza una tinción de Gram de una porción del caldo del frasco de hemocultivo que ha dado la señal de positivo y posteriormente se inocula en medios de cultivo adecuados de modo que se pueda aislar e identificar el microorganismo. Hay numerosas variables preanalíticas que pueden influir en la exactitud de los resultados de los hemocultivos. Con el fin de facilitar una interpretación exacta de un hemocultivo positivo, hay que obtener un mínimo de 2 hemocultivos a partir de diferentes localizaciones cuando sea posible. El crecimiento de un microorganismo que forma parte de la flora cutánea normal en un solo frasco de hemocultivo suscita la posibilidad de que el aislado sea contaminación del cultivo.

Con el fin de potenciar al máximo la detección de infección en el torrente circulatorio se deben recoger hasta 4 hemocultivos durante 24 horas. Es esencial una antisepsia cutánea adecuada antes de la recogida de sangre. Con frecuencia se utiliza clorhexidina para este fin, aunque también se utiliza alcohol. Si se recoge la sangre por medio de una vía permanente, es también importante realizar una antisepsia adecuada. Debe desaconsejarse la práctica de obtener sangre para cultivo a partir de catéteres intravasculares sin acompañamiento de hemocultivos de sangre venosa periférica, porque es difícil determinar la significación del aislamiento de estafilococos coagulasa-negativos y de otros microorganismos de la flora cutánea o del entorno aislados de sangre obtenida de cultivos de la vía. Se ha señalado que un tiempo diferencial hasta la positividad de 2 o más horas entre hemocultivos pareados obtenidos simultáneamente de un catéter y de una vena periférica es un indicador de infección del torrente circulatorio relacionada con el catéter.

El volumen de sangre recogida es también un factor importante en la recuperación de patógenos a partir del torrente circulatorio, especialmente porque el número de microorganismos por millilitro de sangre en la sepsis puede ser bajo (<10 unidades formadoras de colonias/ml). La cantidad óptima de sangre que debe recogerse de un paciente pediátrico depende del peso del niño. El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y Cumitech aportan una guía sobre la cantidad de sangre que se debe recoger de

nios con pesos diferentes. En niños de 3 a <12 kg se propone 3-5 ml; de 12 a <36 kg, 5-10 ml; de 36 a 50 kg, 10-15 ml, y en los de >50 kg, 20 ml.

Pueden utilizarse numerosos ensayos de diagnóstico rápido directamente en el caldo de un hemocultivo positivo para identificar los patógenos asociados frecuentemente con bacteriemia y algunos determinantes de resistencia antimicrobiana. La mayoría de estos ensayos de diagnóstico rápido se basan en técnicas de detección de ácidos nucleicos. Por ejemplo, el sistema Verigene puede identificar especies de estafilococos, estreptococos y enterococos, así como los genes *mecA* y *vanA* en el caldo de los hemocultivos positivos en aproximadamente 2 horas, utilizando el panel de hemocultivo de grampositivos. Después de preparar la muestra para concentrar los microorganismos y eliminar el caldo residual y la sangre de la muestra de hemocultivo, también puede realizarse la técnica MALDI-TOF MS en el caldo del hemocultivo que es positivo con crecimiento de microorganismos. Estos ensayos pueden ayudar a acortar el intervalo entre un hemocultivo positivo y la identificación definitiva de los microorganismos, con el fin de una optimización temprana del tratamiento antimicrobiano.

La detección de micobacterias y de algunos hongos filamentosos (p. ej., *Histoplasma capsulatum*) del torrente circulatorio se potencia al máximo empleando técnicas de lisis-centrifugación, como el sistema Isolator (Wampole, Cranbury, NJ).

Cultivo de LCR

El LCR debe trasladarse rápidamente al laboratorio y luego citocentrifugarse con el fin de concentrar los microorganismos para su posterior examen microscópico. El LCR se cultiva de rutina en agar sangre y en agar chocolate, medios que facilitan el crecimiento de los patógenos responsables de la meningitis. Si se sospecha meningitis tuberculosa se deben solicitar cultivos específicos para micobacterias. El cultivo de volúmenes mayores de LCR (>10 ml) mejora significativamente el cultivo de micobacterias.

Históricamente se utilizaban pruebas de detección antigenética rápida para patógenos bacterianos como *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*, con el fin de detectar microorganismos en el LCR sin necesidad de realizar cultivo. Estas técnicas carecen de sensibilidad y, en algunos casos, de especificidad. La tinción de Gram en el citocentrifugado es tan sensible como las pruebas de detección antigenética bacterianas para la detección de microorganismos en el LCR. En contraste, la prueba de antígeno criptocócico puede ser de utilidad en caso de sospecha de meningitis criptocócica. Históricamente, se utilizaban las preparaciones con tinta china para detectar *Cryptococcus* en el LCR, pero este método no es sensible en comparación con la prueba de detección antigenética.

En la era posvacunal está cambiando rápidamente la epidemiología de la meningitis infecciosa, y en la actualidad la meningitis bacteriana aguda es relativamente infrecuente en Norteamérica. Muchas infecciones del LCR se asocian con derivaciones u otros dispositivos, y *Propionibacterium* y los estafilococos coagulasa-negativos son los microorganismos aislados con mayor frecuencia de las infecciones de derivaciones. El laboratorio debe incluir medios para facilitar el crecimiento de *Propionibacterium* en las muestras de LCR recibidas de pacientes de neurocirugía.

Cultivo de orina

La orina para cultivo y recuento de colonias se obtiene a partir de la orina clara evacuada a mitad de la micción, por catéter urinario o por aspiración suprapubica. No son aceptables para cultivo las muestras de orina recogidas por medio de bolsas en el perineo, porque las muestras están con frecuencia contaminadas. Es indispensable el transporte rápido al laboratorio de la muestra de orina sin conservantes (<2 horas); un retraso en el transporte o en la siembra de muestras resta fiabilidad al recuento de colonias. Cuando es imposible evitar el retraso, las muestras pueden guardarse refrigeradas o pueden utilizarse dispositivos de transporte de orina con conservante de ácido bórico.

Los recuentos de colonias específicos utilizados para definir el crecimiento en un cultivo de orina como «significativo» son algo controvertidos y varían según los laboratorios. La orina obtenida por aspiración suprapubica es normalmente estéril, por lo que suele considerarse como significativo cualquier crecimiento de microorganismos. La orina recogida por sondaje refleja probablemente infección si hay $\geq 10^3\text{-}10^4$ microorganismos/ml. En general se considera anormal la orina clara miccionada si hay $\geq 10^4\text{-}10^5$ microorganismos/ml, aunque la interpretación del cultivo puede variar dependiendo de la edad y la situación clínica del paciente.

Cultivo del tracto genital

Neisseria gonorrhoeae es un microorganismo frágil, por lo que resulta crucial la recogida y el transporte en un medio especial para un aislamiento eficiente. Se debe utilizar un agar selectivo, como el medio de Thayer-Martin modificado, para aumentar la recuperación de *N. gonorrhoeae* en muestras clínicas, como torundas genitales, anorrectales y faringeas. Está aumentando la resistencia antimicrobiana en *N. gonorrhoeae*, y los U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) lo citan como amenaza urgente, aunque pocos laboratorios clínicos tienen la capacidad de llevar a cabo pruebas de sensibilidad antimicrobiana para este microorganismo. En los pacientes pediátricos, la identificación de un microorganismo como *N. gonorrhoeae* debe confirmarse empleando 2 métodos independientes.

Las muestras para cultivo de *Chlamydia trachomatis* se obtienen mediante escobillones con varilla de aluminio y punta de algodón. Las muestras endocervicales con escobillón de aluminio o plástico deberán recogerse frotándolo bien contra la pared endocervical para obtener la mayor cantidad posible de material celular. *C. trachomatis* es un microorganismo intracelular obligado y se cultiva inoculando la muestra en sistemas de cultivo celulares, seguido de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales contra este microorganismo. Sin embargo, otros métodos que no incluyen el cultivo, como los métodos de amplificación de ADN, se utilizan ampliamente y tienen una mejor relación coste-eficacia que el cultivo.

Aunque las **pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT)** para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* no están aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para su empleo en niños, estas pruebas se utilizan con frecuencia en esta población para detectar estos microorganismos en muestras de orina, torundas endocervicales y vaginales y torundas peneanas. Las NAAT muestran una sensibilidad superior en comparación con las técnicas basadas en cultivos. Algunos laboratorios adoptan el planteamiento de confirmar todas las pruebas positivas por NAAT con una NAAT alternativa que detecta una diana genética alternativa.

Cultivos orofaríngeos y respiratorios

La faringitis y la amigdalitis estreptocócicas constituyen diagnósticos comunes en los pacientes pediátricos; puede realizarse un frotis vigoroso de la zona amigdalina y de la faringe posterior con el fin de obtener una muestra para la detección de estreptococos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*). Con frecuencia se llevan a cabo ensayos de detección rápida de antígenos o de ácidos nucleicos cuando se sospecha estreptococo del grupo A. Los ensayos antígenicos rápidos negativos se deben confirmar empleando técnicas de cultivo. También se están empleando cada vez con mayor frecuencia las NAAT rápidas para la detección de estreptococos del grupo A. Estos métodos tienen una sensibilidad elevada, aunque la experiencia clínica con su uso es todavía escasa, y aún no hay recomendaciones sobre si es necesario el estudio de confirmación mediante cultivo. La mayoría de los laboratorios

realizan cribados selectivos con cultivo faríngeo exclusivamente en busca de la presencia de estreptococos del grupo A. Sin embargo, variantes de colonias de gran tamaño de estreptococos del grupo C y del grupo G (*Streptococcus dysgalactiae*) también se han asociado con faringitis, pero no se asocian con las mismas secuelas postinfecciosas atribuidas a estreptococos del grupo A; las prácticas de laboratorio para detectar e informar de los estreptococos de los grupos C y G son variables y son motivo de controversia.

Además de la detección de estreptococos patogénicos, los laboratorios clínicos pueden inquirir por difteria, faringitis gonocócica o infección por *Arcanobacterium haemolyticum* en muestras faríngeas. Se debe notificar al laboratorio cualquier sospecha de estos patógenos para asegurarse el empleo de métodos apropiados para recuperar estos microorganismos en caso de estar presentes.

Se pueden obtener cultivos para *Bordetella pertussis* por aspiración o frotis con torunda de la nasofaringe empleando una torunda de dacrón o de alginate cárlico. Se inocula el aspirado o la torunda en medios especiales de carbón-sangre (Regan-Lowe) o de Bordet-Gengou, aunque en la actualidad se realizan con frecuencia ensayos moleculares para la detección de *B. pertussis* en estas muestras.

La causa de enfermedad del tracto respiratorio inferior en niños es con frecuencia difícil de confirmar microbiológicamente por la dificultad de obtener muestras de esputo adecuadas. Se deben realizar extensiones para tinción de Gram con el fin de comprobar la idoneidad de las muestras de esputo; las muestras con una gran cantidad de células epiteliales (> 10 por campo de gran aumento) o con pocos neutrófilos no resultan adecuadas para el cultivo, ya que no existe correlación entre la flora del tracto respiratorio superior y los microorganismos que causan enfermedad del tracto respiratorio inferior. En los pacientes con **fibrosis quística**, se deben utilizar medios especiales para detectar los patógenos importantes en la fibrosis quística, como el complejo de *Burkholderia cepacia*.

En los pacientes intubados, el aspirado endotraqueal puede ser útil si la tinción de Gram muestra abundantes neutrófilos y bacterias, aunque los patógenos aislados de tales muestras podrían tan solo reflejar contaminación del tubo o del tracto respiratorio superior. Los cultivos cuantitativos del líquido de lavado broncoalveolar pueden ser importantes para distinguir la contaminación del tracto respiratorio superior de la infección del tracto respiratorio inferior.

Si se sospecha infección por *Legionella*, se debe alertar al laboratorio de modo que pueda inocularse la muestra en medios especiales (p. ej., agar tamponado con extracto de levadura y carbón) para facilitar la recuperación de este patógeno. La prueba de antígeno de *Legionella* en orina es un método no invasivo, sensible y específico para una rápida detección del serogrupo 1 de *L. pneumophila*.

La mejor confirmación diagnóstica de **tuberculosis pulmonar** en el niño se realiza mediante cultivo de aspirados gástricos a primera hora de la mañana, obtenidos durante 3 días sucesivos. La inducción del esputo para la obtención de muestras para cultivo de micobacterias ha demostrado ser útil en niños pequeños, pero requiere personal capacitado y medidas de seguridad para evitar la exposición de los profesionales sanitarios. Los cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* deben procesarse únicamente en laboratorios equipados con cabinas de seguridad biológica y medidas de seguridad adecuadas. Con el tiempo se están generalizando las NAAT para la detección de *M. tuberculosis* en muestras respiratorias (p. ej., método Cepheid Xpert MTB), y tienen una sensibilidad muy elevada cuando se realizan en muestras con extensiones positivas.

Detección de enteropatógenos

En los pacientes pediátricos con enfermedades diarreicas, puede solicitarse el cultivo de heces en busca de enteropatógenos. Lo ideal es una muestra fresca de heces, pero no siempre puede obtenerse. En caso de producirse un retraso inevitable en el transporte de las muestras, estas se colocarán en un medio de transporte apropiado, como el de Cary-Blair. También son aceptables las torundas rectales para cultivo de enteropatógenos si la torunda está visiblemente sucia de heces. En general, se deben realizar los cultivos entéricos con muestras de pacientes ambulatorios o de pacientes que hayan sido hospitalizados durante un tiempo inferior a 3 días, ya que es extremadamente infrecuente la adquisición nosocomial de un enteropatógeno.

Es típico sembrar las muestras fecales en una serie de medios selectivos y diferenciados para disminuir el sobrecrecimiento de la flora normal y recuperar los patógenos si están presentes. Los patógenos específicos inquiridos varían según los laboratorios. La mayoría de los laboratorios de Norteamérica cultivan de modo habitual en busca de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* y cepas productoras de la toxina Shiga de *Escherichia coli*. Los CDC recomiendan que todos los laboratorios utilicen un medio con agar para la recuperación de *E. coli* O157, además de un ensayo para la detección

de la producción de la toxina Shiga (p. ej., inmunoanálisis para detectar toxinas Shiga, ensayo de detección de ácidos nucleicos para stx1/stx2). Las prácticas en relación con el cultivo de rutina de *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *Edwardsiella*, *Aeromonas* y *Plesiomonas* varían según la epidemiología local, y siempre debe informarse al laboratorio en caso de sospecharse específicamente cualquiera de estos patógenos.

Clostridium difficile es una causa importante de diarrea asociada con antibióticos. Hace tiempo que *C. difficile* fue caracterizado como patógeno nosocomial de adultos mayores, pero está surgiendo la enfermedad en el entorno comunitario, y la incidencia y la gravedad de la infección por *C. difficile* en niños están aumentando. Hay mucha controversia sobre el método óptimo para la detección de *C. difficile* en muestras de heces; sin embargo, en general la detección de la toxina de *C. difficile* en muestras de heces tiene mayor especificidad clínica que el cultivo toxigénico y que los métodos de detección de ácidos nucleicos. Se debe desaconsejar realizar pruebas en busca de *C. difficile* en los niños menores de 1 año de edad debido a la elevada incidencia de colonización en esta población de pacientes.

Los virus son una causa importante de **gastroenteritis** en los pacientes pediátricos. Los métodos para la detección de virus varían pero pueden incluir la detección antigenica (p. ej., para rotavirus o adenovirus 40/41) o métodos de detección de ácidos nucleicos (p. ej., norovirus).

En Norteamérica, la carga de la gastroenteritis por parásitos es baja. Por lo general tienen un bajo rendimiento los exámenes microscópicos completos en busca de huevos y parásitos en muestras de heces, y los ensayos de detección antigenica de *Cryptosporidium* y *Giardia*, los agentes que se encuentran con mayor frecuencia, son un método sensible y coste-efectivo para la detección de estos patógenos.

La FDA ha autorizado pruebas de detección de ácidos nucleicos múltiples para la detección simultánea de una docena de enteropatógenos, entre ellos bacterias, virus y parásitos, y están disponibles para su uso clínico. El despliegue de estos métodos en los laboratorios clínicos es variable, y puede ser difícil interpretar sus resultados, especialmente cuando se detectan múltiples microorganismos en una muestra (p. ej., detección simultánea de *C. difficile* y un patógeno bacteriano entérico en un niño pequeño). Los métodos diagnósticos independientes del cultivo también pueden plantear desafíos a la respuesta de salud pública si no se dispone de aislados bacterianos para el análisis epidemiológico. Aunque estos métodos son muy prometedores para acelerar la detección del microorganismo causal de la diarrea en niños, los laboratorios y los médicos están todavía en la fase de aprendizaje para determinar la mejor manera de utilizar estas pruebas.

Cultivos de otros líquidos y tejidos

Los abscesos, las heridas, el líquido pleural, el peritoneal y el sinovial, así como otros líquidos purulentos, se cultivan en agar sólido y, en algunos casos, en medios líquidos. Siempre que sea posible se debe enviar al laboratorio el fluido o tejido del foco infectado más que una muestra obtenida con un hisopo, porque el cultivo de grandes volúmenes de fluido puede detectar microorganismos presentes en muy baja concentración. Los **anaerobios** están involucrados en muchos abscesos abdominales y de heridas. Estas muestras se recogerán y transportarán al laboratorio con rapidez en medios de transporte en anaerobiosis.

Aunque *Staphylococcus aureus* es la causa más común de infecciones óseas y articulares, *Kingella kingae* es causa importante de **artritis séptica** en niños, especialmente en niños <4 años de edad. La detección de *K. kingae* se potencia al máximo mediante la inoculación del líquido sinovial en caldo de hemocultivos además de la siembra en placa con medio sólido. Varios estudios sugieren que la detección molecular de *K. kingae* en muestras de pacientes jóvenes con sospecha de artritis séptica puede ser la forma más sensible de hacer este diagnóstico.

Cultivos de cribado/seguimiento

Los laboratorios clínicos pueden realizar cultivos de vigilancia en busca de patógenos específicos, bien para ayudar a controlar la infección en la identificación de pacientes que requieren aislamiento de contactos o bien para la investigación de brotes. En ciertas poblaciones de pacientes se pueden realizar de modo habitual cultivos de cribado para la detección de *S. aureus* resistente a meticilina en las narinas o enterococos resistentes a vancomicina en muestras de heces o en muestras rectales obtenidas con un hisopo. Además, en los hospitales con Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemes o con una elevada prevalencia de Enterobacteriaceae productoras de β-lactamases de espectro extendido (BLEE) se puede realizar cribado de pacientes para comprobar si son portadores fecales de estos microorganismos. Para este fin se emplean con frecuencia medios cromogénicos. Estos medios contienen compuestos patentados para seleccionar los microorganismos resistentes y dar lugar al crecimiento de colonias de color para facilitar la identificación del microorganismo de interés.

PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS

Por lo general se llevan a cabo pruebas de sensibilidad a antimicrobianos en microorganismos de significación clínica para los cuales existen estándares y criterios interpretativos de la sensibilidad. En Norteamérica, la mayoría de los laboratorios utilizan sistemas comerciales automatizados para las pruebas de sensibilidad. El rendimiento de estos sistemas es un valor de la **concentración inhibidora mínima** (CIM) y la interpretación de dicho valor como sensible, intermedio o resistente. La siguiente técnica más común es la **difusión en disco** de Kirby-Bauer, en la que se siembra un inóculo estandarizado del microorganismo en una placa de agar. A continuación se colocan discos de papel impregnados de antibiótico en la superficie del agar. Tras 18-24 horas de incubación se mide la zona de inhibición del crecimiento bacteriano en torno a cada disco y se compara con el patrón nacional de sensibilidad o resistencia.

Una técnica utilizada con menor frecuencia es la prueba de **dilución en caldo o microcaldo**. Se inocula una concentración estándar de microorganismos en concentraciones diluidas seriadas de antibiótico y se determina la CIM en µg/ml, la menor concentración de antibiótico requerida para inhibir el crecimiento del microorganismo. El método de **difusión por gradiente**, como la prueba E-test es un híbrido de la difusión en disco y la dilución en caldo y puede utilizarse para determinar la CIM de los diferentes antibióticos en una placa de agar. Utiliza una tira de papel impregnada con un gradiente de concentración continua conocida de antibiótico que se difunde por la superficie del agar, inhibiendo el crecimiento microbiano en una zona elíptica. La CIM se lee a partir de la impresión en la tira de papel, en el punto en el que el crecimiento microbiano cruza la tira. Las principales ventajas del método de difusión por gradiente son la fiabilidad, la reproducibilidad y la aplicación en microorganismos que requieren medios o condiciones de crecimiento especiales.

Además de aportar datos para guiar el tratamiento de los pacientes individuales, los laboratorios utilizan datos agregados de las pruebas de sensibilidad para generar informes de **antibiograma** específicos de cada institución. Estos informes resumen las tendencias de sensibilidad de los microorganismos comunes y se pueden utilizar para guiar el tratamiento empírico antes de disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad.

Los patrones de sensibilidad cambian rápidamente a medida que los microorganismos desarrollan nuevos mecanismos de resistencia. Las recomendaciones en relación con los estándares de realización de las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos y su interpretación son actualizadas de modo regular por grupos como el CLSI y el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Cultivos de hongos

Se emplean medios de crecimiento especiales para recuperar hongos, tanto levaduras como mohos, en muestras clínicas. Dado que la mayoría de los hongos prefieren unas temperaturas de crecimiento reducidas y algunas especies crecen lentamente, los cultivos de hongos se incuban a 30 °C durante 4 semanas. Todas las manipulaciones de los hongos filamentosos deben llevarse a cabo en una cabina de seguridad biológica, para evitar que se infecte el personal de laboratorio y prevenir la contaminación del laboratorio.

La mayoría de los hongos se identifican empleando métodos similares a los utilizados con las bacterias. Por el contrario, el método habitual para la identificación de los hongos filamentosos no ha cambiado en casi un siglo. El laboratorio considera la velocidad de crecimiento, el color y las características de la colonia de un aislado dado y luego prepara la muestra en azul de lactofenol alanina para su evaluación microscópica. Se utilizan estas características en conjunto para identificar el aislado. En algunos casos se emplea la secuenciación del ADN para la identificación del hongo, y también está surgiendo la técnica MALDI-TOF MS para la identificación de los hongos filamentosos.

También se dispone de ensayos de detección antigenica para algunos patógenos fúngicos como *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*. Se dispone comercialmente de ensayos para detectar galactomanano, molécula que se encuentra en la pared celular de *Aspergillus* (además de algunos otros hongos filamentosos); cada vez se utilizan más para realizar el diagnóstico de la aspergilosis invasiva en pacientes inmunodeprimidos.

DIAGNÓSTICO A LA CABECERA DEL PACIENTE

Se pueden realizar otras pruebas microbiológicas en la consulta, siempre y cuando esté certificado que cumplen los estándares de calidad y seguridad especificados en las Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) de 1988. Entre ellas se incluyen procedimientos agrupados bajo la categoría de *microscopia realizada por el médico*, lo que incluye preparaciones

en fresco, preparaciones con hidróxido de potasio (KOH), investigación de oxiuros y análisis de sedimento urinario.

Muchas consultas pediátricas realizan pruebas antigenicas rápidas y análisis de detección de ácidos nucleicos mediante métodos de baja complejidad según las CLIA para la detección de la faringitis por estreptococos del grupo A y por virus respiratorios habituales, como los virus gripales. La sensibilidad de las pruebas en la consulta depende de la técnica de recogida de la muestra, del tipo de equipo utilizado y de la concentración del microorganismo de interés presentes en la muestra. Además, algunos métodos para la detección de los antígenos de los virus gripales carecen de sensibilidad. Los médicos que utilicen métodos diagnósticos de cabecera deben estar familiarizados con las características de rendimiento analítico de estas pruebas y buscar métodos de estudio alternativos cuando esté indicado desde el punto de vista clínico.

Los laboratorios autorizados para realizar pruebas sencillas con baja incidencia de resultados incorrectos se limitan a realizar estas pruebas y evitan las inspecciones periódicas y las pruebas de capacitación, aunque sigan estando sujetos a los requisitos específicos para estas pruebas que establece el certificado de las CLIA. Siguiendo estas especificaciones, la tinción de Gram, la inoculación en cultivo y el aislamiento de bacterias constituyen pruebas de complejidad media o elevada. Cualquier consulta de laboratorio que realice tinciones de Gram o cultivos debe cumplir los mismos requisitos y someterse a las mismas inspecciones de calidad, capacitación y requisitos de personal que los laboratorios de microbiología con licencia plena.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS PARASITOSIS

La mayoría de los parásitos se detecta mediante el examen microscópico de las muestras. Por ejemplo, *Plasmodium* y *Babesia* se detectan en extensiones de sangre teñida, *Leishmania* en extensiones de médula ósea, y los huevos de helmintos, los quistes de *Entamoeba histolytica* y de *Giardia lamblia* y los trofozoítos en muestras fecales teñidas (v. tabla 195.1). Las pruebas serológicas son importantes para documentar la exposición a ciertos parásitos que no suelen encontrarse en las heces o en la sangre y, por tanto, son difíciles de demostrar en las muestras clínicas, como *Trichinella*.

La **oxuriasis** es una infección parasitaria relativamente frecuente en los pacientes pediátricos. Se puede realizar un diagnóstico de oxuriasis evaluando una preparación de oxiuros. El mejor momento para obtener esta muestra es a primera hora de la mañana, antes de que el paciente se haya bañado o haya defecado. Se ejerce presión con cinta adhesiva transparente sobre la región perianal del paciente y luego se aplica sobre un portaobjetos. A continuación se examina la preparación en busca de huevos de oxiuros o de gusanos.

Las muestras fecales no deben contaminarse con agua u orina, porque el agua puede contener microorganismos de vida libre que pueden confundirse con parásitos humanos y la orina puede destruir microorganismos móviles. El aceite mineral, el bario y el bismuto interfieren con la detección de parásitos, por lo que la recogida de muestras debe posponerse 7-10 días después de la ingesta de estas sustancias. Dado que *Giardia* y los huevos de muchos helmintos se eliminan de forma intermitente por las heces, se recomienda un mínimo de 3 muestras obtenidas en días no consecutivos para excluir el diagnóstico de un parásito intestinal. Debido a que muchos parásitos protozoarios se destruyen fácilmente, se deben emplear equipos de recogida con conservantes de heces adecuados si se piensa que va a haber un retraso entre el momento de la recogida de la muestra y el transporte hasta el laboratorio.

El examen de **huevos y parásitos** en las muestras fecales incluye una preparación en fresco (para detectar microorganismos móviles si se recibe una muestra reciente de heces), la concentración (para mejorar el rendimiento) y una tinción permanente (p. ej., tricrómico), para el examen microscópico. Los microorganismos *Cryptosporidium*, *Cyclospora* e *Isospora* se detectan por una tinción ácido-alcohol resistente modificada, y los microsporidios por una modificación de la tinción tricrómica. Además, *Cyclospora* e *Isospora* muestran autofluorescencia en el microscopio de luz ultravioleta (UV). Se debe alertar al laboratorio en caso de sospecha de estos parásitos. Puede simplificarse la detección de ciertos parásitos intestinales, en especial *Giardia* y *Cyclosporidium*, por medio de pruebas de detección antigenica (inmunoonanálisis o análisis de anticuerpos fluorescentes). Además, en los paneles moleculares múltiples para la detección de los patógenos que causan diarrea se pueden incluir diversas especies de los géneros *Giardia* y *Cryptosporidium*.

La **encefalitis amebiana**, causada por *Acanthamoeba*, *Balamuthia* o *Naegleria*, es una enfermedad devastadora rápidamente progresiva. Se requieren tinciones y procedimientos de laboratorio especiales para detectar estos microorganismos. Se debe informar al laboratorio en caso de sospecha de esta infección.

Se dispone de pruebas de detección antigenica rápida para *Plasmodium*. La sensibilidad y la especificidad de estas pruebas varían dependiendo de la

carga parasitaria en la muestra y de la especie específica de *Plasmodium*. En general, estas pruebas son muy sensibles para detectar *P. falciparum* y poco sensibles para detectar *P. malariae*. Estas pruebas son particularmente útiles en los laboratorios que carecen de personal con preparación en la evaluación de preparaciones de gota gruesa y fina para detectar paludismo, y para tener un resultado preliminar rápido mientras se está a la espera de la microscopia. Se deben confirmar todos los resultados positivos y negativos de los ensayos rápidos de paludismo con análisis de extensiones de sangre.

Trichomonas vaginalis es un parásito protozoario de transmisión sexual que también se puede transmitir por los fomites del hogar. Los individuos infectados pueden estar asintomáticos o pueden tener una inflamación ligera o intensa y molestias. Se puede detectar *Trichomonas* mediante el examen en fresco de una preparación microscópica, pero este método no es sensible. Se dispone de ensayos antigenicos rápidos y métodos basados en cultivo. Las NAAT constituyen un modo rápido y sensible para detectar *Trichomonas*.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Las pruebas serológicas se utilizan principalmente en el diagnóstico de los microorganismos infecciosos difíciles de cultivar *in vitro* o de detectar mediante examen directo, como *Bartonella*, *Francisella*, *Legionella*, *Borrelia* (enfermedad de Lyme), *Treponema pallidum*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, algunos virus (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], virus de Epstein-Barr [VEB], hepatitis A) y algunos parásitos (*Toxoplasma*, *Trichinella*).

Las pruebas de anticuerpos pueden ser específicas para immunoglobulina (Ig) G o IgM o pueden medir la respuesta de anticuerpos con independencia de la clase de Ig. En términos muy generales, se produce una respuesta de IgM en una fase temprana de la enfermedad, alcanzando generalmente el máximo 7-10 días después de la infección y desapareciendo por lo general en unas semanas, pero en algunas infecciones (p. ej., hepatitis A, enfermedad del Nilo Occidental) puede persistir durante meses. La respuesta de IgG alcanza un máximo a las 4-6 semanas y con frecuencia persiste de por vida. Al ser transitoria la respuesta de IgM, la presencia de anticuerpos IgM se correlaciona en la mayoría de los casos con infección reciente. Sin embargo, es difícil estandarizar los métodos para la detección de anticuerpos IgM, y con algunas pruebas de IgM se dan habitualmente resultados falsos positivos. La presencia de anticuerpos IgG puede indicar una nueva seroconversión o una exposición pasada al patógeno. Para confirmar una nueva infección con empleo de pruebas de IgG es esencial demostrar seroconversión o un título de IgG en ascenso. Un incremento de cuatro veces en el título de la fase de convalecencia, obtenido 2-3 semanas tras el título de la fase aguda, se considera diagnóstico en la mayoría de los casos. En los neonatos es difícil la interpretación de las pruebas serológicas debido a la transferencia pasiva de IgG materna que puede persistir 6-18 meses después del nacimiento.

El contexto es extraordinariamente importante en la interpretación de los datos serológicos. Son consideraciones importantes la capacidad del huésped para desarrollar una respuesta inmunitaria, la frecuencia de fondo de seropositividad (especialmente en los ensayos de detección de IgG) y, en algunas enfermedades, el título de anticuerpos. Además, la interpretación de algunos ensayos serológicos, como los utilizados para el diagnóstico de la **enfermedad de Lyme**, es problemática debido a la falta de especificidad de los inmunoonanálisis. Se requiere una inmunotransferencia de confirmación (inmunoelectrotransferencia) en todos los resultados positivos y equívocos de enzimoinmunoanálisis (EIA) para la enfermedad de Lyme.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LAS INFECCIONES VIRALES

Las enfermedades virales son extraordinariamente importantes en pediatría y desde hace mucho la **virología diagnóstica** ha sido importante en la práctica pediátrica, especialmente en el contexto de los pacientes hospitalizados.

Muestras

Las muestras para el diagnóstico viral se seleccionan teniendo en cuenta la localización que con mayor probabilidad producirá el patógeno sospechado. Al evaluar a los pacientes con infecciones virales agudas, se deben recoger las muestras al comienzo de la infección, cuando la eliminación de virus tiende a ser máxima. Se deben frotar de manera vigorosa los hisopos sobre las superficies mucosas o cutáneas para obtener tanto material celular como sea posible, y se debe remitir en medio de transporte para virus que contenga antibióticos para inhibir el crecimiento bacteriano. Los hisopos rectales deben contener material fecal visible. Se ha demostrado que los hisopos fibrosos proporcionan más material para el laboratorio, con la consiguiente mejora en la realización de las pruebas diagnósticas. Los líquidos y las secreciones respiratorias deben recogerse en recipientes estériles y remitirse con prontitud al laboratorio. Todas las muestras deben transportarse en hielo en caso de preverse una demora. La congelación de las muestras,

especialmente a -20°C , puede dar lugar a una disminución significativa en la sensibilidad del cultivo. Se recomienda la consulta con el laboratorio, porque algunos equipos comerciales de pruebas diagnósticas utilizados por los laboratorios pueden requerir unos dispositivos de recogida específicos.

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones virales puede realizarse por microscopía electrónica, detección antigenica, aislamiento viral en cultivo, pruebas serológicas o técnicas moleculares para detectar los ácidos nucleicos virales. En los últimos años han aparecido **pruebas moleculares** como el principal medio de detección de las infecciones virales, y algunos laboratorios de virología han abandonado el empleo del cultivo viral. Un estimulante avance es la disponibilidad de métodos de análisis múltiples autorizados por la FDA que detectan simultáneamente múltiples virus, además de microorganismos distintos a virus. Las pruebas serológicas siguen siendo muy útiles, especialmente en las infecciones por arbovirus como los virus del Nilo Occidental, zika, chikungunya y dengue; infecciones agudas por el virus de VEB; el VIH; las hepatitis A a E, y enfermedades de la infancia como el sarampión, la rubéola y la parotiditis. Además, la serología es singularmente útil para definir la inmunidad frente a infecciones virales específicas.

Pruebas de detección antigenica

Las técnicas de anticuerpos inmunofluorescentes (IFA) u otros métodos, como el EIA, han sido el pilar principal del diagnóstico de las infecciones virales respiratorias, pero en la actualidad están siendo reemplazadas por pruebas moleculares. Los análisis mediante IFA de material celular de las secreciones respiratorias pueden identificar los antígenos del virus respiratorio sincitial (VRS), el adenovirus, los virus de la gripe A y B, el virus paragripal tipos 1-3 y el metaneumovirus humano en 2-3 horas después de la recepción de la muestras. La sensibilidad de la tinción de IFA para el VRS supera a la del cultivo en muchos laboratorios, aunque es menor que la de otras pruebas moleculares.

También se dispone de técnicas de tinción IFA sensibles para la identificación del virus de la varicela-zóster y del virus del herpes simple (VHS). También se dispone de un método para detectar el antígeno pp65 del citomegalovirus (CMV) en la sangre de pacientes inmunodeprimidos, pero ha sido reemplazado en gran medida por pruebas moleculares. La IFA no es de utilidad para la detección de virus en muestras que no contienen un número adecuado de células infectadas.

Las **pruebas antigenicas rápidas** se basan generalmente en la inmuno-cromatografía de flujo lateral (similar a las pruebas rápidas para la detección de estreptococos del grupo A), y han sido aprobadas por la FDA para la detección de los virus de la gripe A y B y el VRS. Las modificaciones recientes que incrementan la sensibilidad se incluyen los marcadores fluorescentes y los lectores automáticos. Algunas pruebas para la detección rápida de antígenos son de baja complejidad según las CLIA, lo que significa que pueden ser llevadas a cabo por personal que no sean técnicos de laboratorio preparados, con un control de calidad formal relativamente pequeño aparte de los controles que incorporan los dispositivos de las pruebas. Algunas requieren tan solo 10 minutos para su realización. Así, estas pruebas pueden llevarse a cabo en la consulta médica o en una unidad de urgencias. La sensibilidad en los niños es del 50-80%, generalmente mayor en los niños que en los adultos. Las pruebas antigenicas rápidas pueden ser de utilidad en el manejo de los pacientes con infecciones respiratorias agudas, siempre que se tenga presente que una prueba negativa no descarta el diagnóstico de infección por el virus de la gripe o por el VRS. Las pruebas positivas que son leídas de modo apropiado tienden a ser fiables, pero la presencia de un virus como el de la gripe o el VRS no excluye la presencia de una infección bacteriana concomitante.

Además de su utilidad en las infecciones virales respiratorias, las pruebas de detección antigenica por EIA se utilizan de modo habitual para el diagnóstico de virus difíciles de cultivar, como rotavirus, adenovirus intestinales y virus de la hepatitis B. La detección del antígeno p24 del VIH junto con los anticuerpos frente al VIH se incluye en las pruebas EIA de cuarta generación utilizadas en el algoritmo para el diagnóstico del VIH.

Cultivo viral

Los virus requieren células vivas para su propagación; las células utilizadas con mayor frecuencia son monocapas de cultivo tisular derivadas de seres humanos o animales, como los fibroblastos de pulmón de embrión humano o las células de riñón de mono. Históricamente se han utilizado también métodos *in vivo*, como la inoculación en ratones lactantes, pero en la actualidad rara vez se utilizan. El crecimiento viral en cultivo celular susceptible suele llevarse a cabo detectando el efecto citopático característico que es visible por microscopía óptica a bajo aumento en las células cultivadas. El método de confirmación más fiable para la detección de virus en cultivo

celular implica la tinción con anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína o enzimas de las monocapas de células infectadas. Una mejora técnica importante en los cultivos para detectar virus respiratorios es el desarrollo de sistemas de cultivo celular que incluyen más de 1 tipo de célula (R-Mix, Diagnostic Hybrids/Quidel, San Diego, CA) y emplean la tinción IFA para la detección viral. Este sistema proporciona los resultados en 16-40 horas a partir del momento en que se recibe la muestra en el laboratorio, mientras que con los cultivos convencionales se necesitan de 2 a 10 días. Los métodos de cultivo celular están siendo reemplazados de modo firme por pruebas moleculares, que son más rápidas, pueden ser más sensibles y tienen el potencial de detectar virus que no crecen fácilmente en cultivo celular.

Diagnóstico molecular

Las pruebas moleculares para detectar virus emplean la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y otros métodos comparables de amplificación de ácidos nucleicos. Las pruebas múltiples autorizadas por la FDA están disponibles para el diagnóstico de infecciones respiratorias, gastrointestinales y del sistema nervioso central (SNC). Algunas de estas pruebas detectan 20 o más microorganismos diferentes al mismo tiempo y pueden tardar solamente 65 minutos en realizarse. Los microorganismos que detectan los paneles múltiples pueden incluir bacterias, hongos y parásitos, además de virus (tabla 195.2).

La PCR del VHS en el LCR fue la primera prueba basada en PCR que se aceptó de forma generalizada a mediados de la década de 1990 del siglo XX. La primera prueba aprobada por la FDA lo fue en 2014. Algunos laboratorios siguen utilizando pruebas desarrolladas en el laboratorio cuyas características de realización han de ser validadas según especifican las CLIA, lo que lleva a que se hagan pruebas que no están estandarizadas y cuyas características de rendimiento (sensibilidad y especificidad) puedan variar de un laboratorio a otro. La realización correcta de análisis de PCR en el LCR para detectar el VSH tiene una sensibilidad y una especificidad superiores al 95% para el diagnóstico de encefalitis por el VHS. También se está utilizando la PCR cada vez con mayor frecuencia para diagnosticar las infecciones mucocutáneas por el VHS y por el virus de la varicela-zóster. Las pruebas moleculares son más sensibles que el cultivo celular y su tiempo de procesamiento es menor. Como las pruebas moleculares detectan virus no viables además de virus viables, pueden detectar virus de la fase de curación de la enfermedad, cuando los cultivos serían negativos.

Una prueba autorizada por la FDA para enterovirus en el LCR (GeneXpert, Cepheid, Sunnyvale, CA) proporciona una detección sensible de enterovirus en aproximadamente 3 horas. Dado que esta prueba es de sencilla realización, algunos laboratorios hospitalarios son capaces de realizar la prueba en todo momento, potenciando así al máximo la utilidad clínica de la prueba. Los **parecovirus**, que pueden causar una enfermedad similar a las causadas por enterovirus, especialmente en lactantes <6 meses de edad, han de ser detectados por ensayos moleculares aparte.

Entre los virus respiratorios detectados por los paneles múltiples se incluyen los virus de la gripe A y B, VRS, virus paragripales 1-4, metaneumovirus humanos, rinovirus/enterovirus, los coronavirus OC43, 229E, NL63 y HKU1, y adenovirus (tabla 195.2). Los virus específicos (y los microorganismos distintos a virus) incluidos difieren de unas pruebas a otras elaboradas por diferentes fabricantes. Además, se dispone de pruebas moleculares rápidas sencillas y de baja complejidad según las CLIA para la detección simultánea de los virus gripales A y B y el trío de gripe A/B y VRS. Estas pruebas son similares a las pruebas moleculares de baja complejidad de las CLIA para los estreptococos del grupo A y ofrecen la posibilidad de disponer de diagnósticos moleculares sensibles en los servicios de urgencia, centros de asistencia urgente y consultas de médicos. Las pruebas moleculares son más costosas que las pruebas basadas en antígenos, y todavía no hay estudios de su utilidad clínica y su coste-efectividad.

Los paneles múltiples para la detección de patógenos gastrointestinales aprobados recientemente por la FDA pueden incluir análisis para rotavirus del grupo A, norovirus GI y GII, adenovirus entéricos (grupo F, serotipos 40 y 41), astrovirus y sapovirus, aunque no todos ellos están incluidos en las pruebas de todos los fabricantes. También se incluyen análisis para detectar causas bacterianas y parasitarias. Estas pruebas ofrecen a los médicos información sobre la presencia de posibles microorganismos etiológicos que no estaba disponible previamente. Surgen numerosas cuestiones sobre si los patógenos detectados realmente tienen importancia clínica y cuál debe ser la actitud cuando se detecta más de un patógeno en la misma muestra. Para los laboratorios estas pruebas plantean preguntas sobre si pueden sustituir a las técnicas utilizadas previamente, como el cultivo bacteriano. Todavía no se ha determinado la utilidad clínica y la coste-efectividad del uso de estas pruebas.

Tabla 195.2

Ensayos moleculares múltiples para la detección de virus respiratorios

PRUEBA	FABRICANTE	PATÓGENOS DETECTADOS*
RESPIRATORIOS		
NxTag	Luminex, Austin, TX	Gripe A, AH1, AH3, gripe B, VRS A/B, VP 1-4, MPVH, RV/EV [†] , CoVH, OC43/229E/NL63/HKU1, AdV, bocavirus humano, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
Verigene	Luminex, Austin, TX	Gripe A, AH1, AH3, gripe B, VRS A/B, VP, MPVH, RV, Adv, <i>Bordetella pertussis</i> , <i>B. parapertussis</i> , <i>bronchiseptica</i> , <i>B. holmesii</i>
FilmArray	BioFire, Salt Lake City, UT	Gripe A, AH1, AH1(2009), AH3, gripe B, VRS, VP 1-4, MPVH, RV/EV [†] , CoV, OC43, 229E, NL63, HKU1, AdV, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> , <i>Bordetella pertussis</i>
ePlex	GenMark	Gripe A, AH1, AH1(2009), AH3, gripe B, VRS, VP 1-4, MPVH, RV, Adv B/C/E
GASTROINTESTINALES		
NxTag	Luminex, Austin, TX	Rotavirus A, norovirus GI/GII, AdV 40/41, <i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium difficile</i> productor de toxinas A/B, <i>Escherichia coli</i> O157, <i>E. coli</i> enterotóxico, TL/TE, <i>E. coli</i> productor de toxina tipo Shiga (stx1/2), <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia</i>
Verigene	Luminex, Austin, TX	Rotavirus, norovirus, <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Vibrio</i> , <i>Yersinia</i> , stx1/2
FilmArray	BioFire, Salt Lake City, UT	Rotavirus A, norovirus GI/GII, AdV 40/41, astrovirus, sapovirus I, II, IV, V, <i>Campylobacter</i> , <i>C. difficile</i> productor de toxinas A/B, <i>Plesiomonas shigelloides</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Y. enterocolitica</i> , <i>Vibrio</i> , <i>E. coli</i> enteroagregante, <i>E. coli</i> enteropatógeno, <i>E. coli</i> enterotóxico, <i>E. coli</i> productor de toxina tipo Shiga (stx1/2)/ <i>E. coli</i> O157, <i>Shigella</i> / <i>E. coli</i> enteroinvasivo, <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , <i>E. histolytica</i> , <i>Giardia lamblia</i>
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
FilmArray	BioFire, Salt Lake City, UT	VHS-1, VHS-2, VVZ, CMV, VHH-6, enterovirus, parecovirus, <i>E. coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>

*Autorizada por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en marzo de 2017. Fuera de EE.UU. se dispone de otras versiones que detectan otros virus.

[†]Detecta rinovirus y enterovirus pero no distingue entre ellos.

AdV, adenovirus; AH1, gripe A, hemaglutinina tipo 1; AH3, gripe A, hemaglutinina tipo 3; CMV, citomegalovirus; CoV, coronavirus; EV, enterovirus; MPVH, metaneumovirus humano; RV, rinovirus; TL/TE, toxinas termolábiles, termoestables; VHH, virus del herpes humano; VHS, virus del herpes simple; VP, virus paragripal; VRS, virus respiratorio sincitial; VVZ, virus varicela-zóster.

La FDA ha autorizado un panel múltiple para virus, bacterias y un hongo responsables de infecciones del SNC. Esta prueba ofrece información sobre la presencia de diversos microorganismos etiológicos que en el pasado planteaban dificultades a muchos laboratorios. En relación con otros paneles moleculares múltiples, aún se debe determinar su utilidad clínica y coste-efectividad. La susceptibilidad a la contaminación durante la realización del análisis ha sido un problema que todavía no se ha resuelto por completo.

Otro campo importante de aplicación de las pruebas moleculares es la detección de virus en sangre. Los ensayos aprobados por la FDA para detectar los ARN del VIH y del virus de la hepatitis C son esenciales para el manejo de estas infecciones, que incluye la prevención de la transmisión de la madre al lactante. Cada vez se utilizan más las pruebas moleculares para el virus de la hepatitis B. Además, se utilizan ampliamente en la actualidad pruebas moleculares para los virus causantes de enfermedad sistémica en pacientes inmunodeprimidos, especialmente CMV, VEB, VHS, el poliomavirus BK y adenovirus. El virus BK frecuentemente se estudia en muestras de orina, así como en la sangre. Para estos virus, así como para el VIH y los virus de la hepatitis, se requieren pruebas cuantitativas. En la actualidad se dispone de un análisis por PCR aprobado por la FDA para la determinación cuantitativa del ADN del CMV en plasma. Además, se han desarrollado estándares internacionales para el CMV, el VEB y el virus BK. Este aspecto es importante porque su utilización mejora la comparabilidad de las concentraciones de virus medidas en diferentes laboratorios.

Algunos laboratorios utilizan análisis mediante PCR y otros de tipo molecular desarrollados por los propios laboratorios para muchos otros virus, como el parvovirus B19; el virus del herpes humano 6; el virus del papiloma humano; los virus de la parotiditis, el sarampión y la rubéola, y el poliomavirus JC.

Se han utilizado los patrones de expresión génica del huésped en sangre completa para intentar diferenciar las infecciones virales de las bacterianas. Este método puede identificar rápidamente un perfil viral o bacteriano de la repetición de la expresión génica del huésped; esto acorta en gran medida el tiempo hasta el diagnóstico y evita potencialmente un tratamiento inapropiado al tiempo que sugiere unas terapias indicadas. Para su aplicación clínica se deberá disponer de métodos rápidos que incorporen esta información.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 196

El microbioma y la salud pediátrica

Patrick C. Seed

Desde el momento del nacimiento, el lactante humano está expuesto a una miríada de microorganismos que se encuentran en la madre y en el medio ambiente circundante. Los microorganismos rápidamente forman acumulaciones en todas las áreas expuestas del cuerpo, como la piel y el tracto enteral. Las comunidades microbianas reciben el nombre de **microbiota**, y ejercen un impacto sustancial sobre la fisiología a corto y largo plazo, que incluye el desarrollo y la función de la inmunidad y el metabolismo. Se estima que, en conjunto, el número de células bacterianas asociadas al cuerpo es 10 veces superior al número de células humanas del cuerpo. En conjunto, la totalidad de los microorganismos, incluidos los genes microbianos y las interacciones ambientales, constituyen el **microbioma**, y se estima que los genes microbianos del microbioma humano superan el número de genes humanos en al menos 100 veces, constituyendo en conjunto un macroorganismo con una fisiología colectiva inseparable. Los datos actuales indican que el microbioma evoluciona durante la vida, lo que influye en la salud y la enfermedad.

DETERMINACIÓN DEL MICROBIOMA

El conocimiento previo de los microorganismos que hay sobre y alrededor del cuerpo humano se basaba en métodos específicos para cultivar los microorganismos. Las tecnologías moleculares han revolucionado la identificación de microorganismos de difícil cultivo, microorganismos infrecuentes y microorganismos en comunidades complejas como las que se asocian con el cuerpo humano (fig. 196.1). El desarrollo de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la disponibilidad de la moderna secuenciación de ácidos nucleicos han mejorado la sensibilidad de la detección de muchos microorganismos y han dado lugar también al descubrimiento de nuevos microorganismos. Las tecnologías modernas de secuenciación, denominadas plataformas de **secuenciación de próxima generación**, permiten la



Fig. 196.1 Metodologías moleculares comunes en la identificación de los componentes y de las funciones de las comunidades microbianas complejas.

secuenciación de gran volumen y profundidad, con obtención de millones de secuencias a partir de una sola muestra biológica. Tres principales métodos utilizan la secuenciación de próxima generación para comprender la composición, diversidad y actividad del microbioma: 1) secuenciación de regiones específicas de especie de genomas como huellas codificadoras de ARN ribosomal y regiones intergénicas, llamada **metagenómica**, 2) secuenciación de ADN total y ensamblaje de fragmentos de la secuencia en grandes piezas genómicas, lo que se denomina **metagenómica no dirigida**, y 3) secuenciación de transcritos de ARN para descifrar la composición y, como sustituto de la actividad funcional, la actividad transcripcional de un microbioma, llamada **metatranscriptómica**. La capacidad computacional masiva y las nuevas herramientas bioinformáticas han posibilitado el análisis y la comparación de los grandes conjuntos de datos que han surgido a partir de estos métodos.

Además, se han desarrollado rápidamente otros dos métodos para determinar el fenotipo del microbioma. Primero, las determinaciones a gran escala de la composición peptídica de la microbiota, denominadas **proteómica**, se han utilizado cada vez con mayor frecuencia para describir la actividad de una muestra de microbioma, ya que los péptidos proporcionan información sobre la composición y la función de un microbioma. Segundo, en un método complementario denominado **metabolómica**, se determinan los metabolitos derivados del microbioma empleando técnicas avanzadas de cromatografía gaseosa y espectrometría de masas. En conjunto, la proteómica y la metabolómica describen mejor la actividad de un microbioma que los métodos de secuenciación de nucleótidos; sin embargo, en el momento actual proporcionan una menor profundidad de resolución y especificidad en relación con la composición y el fenotipo de un microbioma.

A pesar del poder de estas metodologías para estudiar el microbioma, no reemplazan aún al cultivo de los microorganismos en muchas circunstancias clínicas. *El cultivo de los microorganismos representa el medio más práctico para diferenciar las especies potencialmente patógenas de las especies más benignas* y proporciona información útil en la práctica clínica, como la sensibilidad a diversos antimicrobianos.

DESARROLLO DEL MICROBIOMA EN LA PRIMERA INFANCIA

Nuevos estudios sugieren que la placenta y el feto están expuestos a microorganismos durante la vida intrauterina, aunque aún se debe determinar el efecto que tiene esta exposición. La **prematuridad** como complicación de la infección de las membranas fetales y la **corioamnionitis**, subclínica o clínica, puede alterar la exposición a los microorganismos durante la vida intrauterina. La rotura de las membranas fetales y el posterior parto permiten una intensa exposición a los nuevos microorganismos maternos y del entorno, que asumirán lugares comunes en la microbiota en desarrollo. La forma de parto tiene una influencia importante sobre el microbioma de la vida temprana; los niños que nacen por vía vaginal son colonizados de modo agudo por microorganismos intestinales que reflejan el tracto

vaginal de la madre, y los niños nacidos por cesárea son colonizados por microorganismos que reflejan la piel y la cavidad bucal de la madre, como estafilococos y estreptococos, además de microorganismos procedentes del entorno circundante.

En el niño nacido por vía vaginal, los primeros microorganismos intestinales, denominados microorganismos pioneros, comprenden microorganismos como *Escherichia* y otras Enterobacteriaceae, *Bacteroides* y *Parabacteroides*. Se ha descrito que la lactancia materna exclusiva da lugar a unas cantidades elevadas de bifidobacterias y *Lactobacillus* en la semana siguiente al comienzo de la alimentación. Estos microorganismos probióticos tienen capacidades singulares para excluir de la colonización a posibles patógenos al secuestrar nutrientes y producir factores antimicrobianos al tiempo que estimulan el epitelio intestinal para que ajusten las uniones intercelulares y expresen péptidos antimicrobianos. Sin embargo, estos géneros han sido notablemente deficientes en algunas cohortes de lactantes amamantados, sobre todo en Estados Unidos.

El lactante prematuro nace muy probablemente por cesárea, y por ello es colonizado por mayores números de microorganismos relacionados con la piel como estafilococos coagulasa-negativos, de modo similar al niño nacido a término por cesárea. Sin embargo, puede que el lactante prematuro no pase por las mismas fases de expansión y diversificación del microbioma durante la primera semana de vida que atraviesa el niño nacido a término. No están del todo claros los factores relacionados con un retraso en la maduración, pero predeciblemente se relacionan con una alimentación enteral retrasada o limitada, una exposición ambiental normal al entorno del hogar y una exposición a intervenciones médicas, como tratamientos antimicrobianos.

El cambio más significativo en la microbiota intestinal parece producirse después del destete y con la introducción de alimentos sólidos. A medida que se produce la transición en el lactante de la leche materna a una alimentación con alimentos sólidos que contienen polisacáridos complejos de origen vegetal, la microbiota empieza a remodelarse de modo progresivo hacia una composición más madura que comienza a parecerse a la microbiota del adulto. Al mismo tiempo se modifica el potencial metabólico del microbioma para adaptarse a los cambios de la alimentación; el microbioma del recién nacido está Enriquecido con genes del sistema de la fosfotransferasa (PTS); hacia los 4 meses de edad cambia a una mayor abundancia de genes transportadores de lactosa, lo que refleja la ingesta de leche; hacia los 12 meses se produce otro cambio, con una gran abundancia de genes como los transportadores de β-glucosidos y las enzimas necesarias para degradar los hidratos de carbono complejos. Se conoce peor la maduración del microbioma infantil después de los primeros años hasta la edad adulta, y se requieren más estudios con un gran número de niños para comprender plenamente las fases del desarrollo de la maduración y el parecido con la microbiota del adulto maduro y sano.

La microbiota bucal del recién nacido es de origen materno; los lactantes nacidos por vía vaginal tienen predominantemente *Lactobacillus*, *Prevotella* y *Sneathia*, mientras que los lactantes nacidos por cesárea tienen más microorganismos de la piel materna, como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*. En los primeros 4 años de vida, la cavidad bucal está dominada por Firmicutes, como *Streptococcus* y *Staphylococcus*. Los lactantes alimentados con fórmula adquieren más Bacteroidetes, mientras que los que reciben lactancia materna tienen más bacterias de los filos Proteobacteria y Actinobacteria. Con la erupción de los primeros dientes se forman nuevos nichos ambientales para favorecer el desarrollo de comunidades microbianas. Aunque se pensaba que las bacterias cariogénas, como *Streptococcus mutans*, se adquirían después de la erupción de la dentición, datos recientes demuestran la presencias de estas bacterias antes de la erupción de los dientes en un reservorio en las partes blandas, lo que resalta la importancia de una buena higiene bucal del lactante incluso antes de que brote la dentición primaria.

A los 3 años de edad el microbioma bucal y salival infantil es complejo, aunque es menos variado que el microbioma del adulto. Se estima que la composición de la microbiota en el interior de la cavidad bucal con una dentición adulta completa tiene unas 1.000 especies bacterianas. Incluso con una cavidad bucal sana, la diversidad en las encías de los diferentes tipos de dientes es sustancial, y la diversidad cambia de modo espectacular con el desarrollo de afecciones de la cavidad bucal como la periodontitis. Aún se debe estudiar cómo evoluciona la microbiota entre la edad preescolar y la edad adulta. Además, es habitual en la infancia la colocación y la retirada de aparataje bucal por motivos ortodóncicos, lo que puede producir importantes alteraciones en el microbioma de la cavidad bucal.

Durante el primer año de vida aumenta la diversidad del microbioma de la piel del lactante, incluyendo la riqueza de especies y su uniformidad. Hay relativamente poca diferenciación entre las diferentes regiones de la piel del lactante pequeño, con más especies compartidas entre diferentes

partes del cuerpo, como los brazos, la frente y las nalgas, que en el lactante mayor, cuando las comunidades microbianas de cada zona se diferencian. Como ocurre con la microbiota bucal de los lactantes pequeños, la piel del lactante pequeño está colonizada predominantemente por Firmicutes, como Streptococcaceae y Staphylococcaceae, con la inclusión de bacterias de otros filos, como Actinobacteria, Proteobacteria y Bacteroidetes, a medida que madura la piel. El microbioma de la piel adulta exhibe un alto grado de geodiversidad: diferencias en la composición dependiendo del sitio y de la fisiología local, con las mayores diferencias en los sitios de piel seca y piel húmeda. Sin embargo, la relación entre el desarrollo de la piel en la infancia y la maduración del microbioma de la piel sigue siendo un objeto de estudio en el futuro.

La estructura social y las interacciones familiares desempeñan probablemente un papel importante en el desarrollo del microbioma de la vida temprana. La lactancia materna proporciona una conexión microbiológica entre las madres y los lactantes, que incluye la transmisión de microorganismos de tipo probiótico como lactobacilos y bifidobacterias, que pueden tener efectos protectores, como la protección frente a los procesos diarreicos y la atopia. Desde hace tiempo, los pediatras son conocedores de los riesgos y beneficios de las enfermedades infecciosas asociadas a la asistencia a guarderías, con ejemplos de cepas neumocócicas compartidas que producen otitis media y brotes de infección por el virus respiratorio sincitial y asociaciones con menor prevalencia de atopia, alergia y, posiblemente, asma. Los contactos familiares son factores de riesgo de adquisición de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y de posterior enfermedad. Los estudios demuestran también que al menos algunas partes del microbioma humano se transmiten entre los individuos del hogar y los animales domésticos, como perros y gatos. Por ejemplo, los miembros de una familia comparten las mismas cepas de *Escherichia coli* que se sabe producen infecciones del tracto urinario en uno de los miembros del hogar. Puede haber diferencias en la microbiota bucal en lactantes dependiendo de si los padres utilizaron o no la práctica de succionar el chupete para su limpieza. En entornos rurales, el microbioma compartido se extiende al ganado, las superficies y los miembros del hogar. Así, el desarrollo del microbioma durante la infancia con interacciones ambientales es un proceso complejo que se sigue estudiando.

EL MICROBIOMA Y EL DESARROLLO FISIOLÓGICO

Se están identificando papeles cada vez más complejos para el microbioma en el desarrollo de la fisiología de los mamíferos (fig. 196.2). Estos papeles comprenden el desarrollo del tracto enteral, el aparato respiratorio, el sistema inmunitario, el sistema hematológico, el sistema metabólico-endocrino y el sistema neurológico. Se hallan aún bajo intensa investigación los detalles del modo en que el microbioma contribuye a estos procesos del desarrollo en los seres humanos; sin embargo, el modelado en los sistemas

de otros mamíferos predice que el microbioma tiene un papel fundamental en diversas especies.

Microbioma y metabolismo

Poco después de la entrada en el mundo físico, el tracto enteral del mamífero es colonizado, y la interacción de los microorganismos pioneros tempranos en el tracto enteral estimula el desarrollo de la mucosa intestinal. En los modelos de animales recién nacidos y jóvenes, el retraso o la ausencia de la colonización intestinal da lugar a desarrollo incompleto del epitelio, aplanamiento de las criptas intestinales, pérdida de la vasculatura y disminución muy acusada de la función enzimática, como la fosfatasa alcalina y las glucosidases.

La microbiota entérica tiene un gran número de funciones en la fisiología del tracto enteral. Estimula el desarrollo del sistema inmunitario mucoso y sistémico, el desarrollo y la regeneración de los epitelios y endotelios, y la maduración y el mantenimiento del metabolismo. Este último aspecto incluye: 1) digestión de polisacáridos vegetales por lo demás indigeribles; 2) producción de vitaminas y cofactores; 3) metabolismo de xenobióticos, que incluyen fármacos clínicamente relevantes, y 4) estimulación del metabolismo local y sistémico, incluido el almacenamiento de lípidos. Los animales axénicos que carecen de microbiota entérica tienen una extracción limitada de nutrientes y un fenotipo de insuficiencia ponderal.

Los ratones axénicos nacidos en un ambiente estéril sirven como modelo para conocer el papel del microbioma en individuos sanos. Los ratones axénicos son humanizados mediante la colonización selectiva por comunidades microbianas fecales humanas. De manera similar al destete hacia una transición con alimentos sólidos, la alimentación de ratones humanizados con dietas con y sin polisacáridos da lugar a espectaculares alteraciones en los metabolitos centrales. Los ratones humanizados que han hecho el tránsito de una alimentación rica en polisacáridos y baja en grasas a una alimentación más occidentalizada, rica en grasas y monosacáridos, pasan por un florecimiento de los filos Actinobacteria y Firmicutes en la microbiota entérica, con una reducción acorde en Bacteroidetes, similar a las observaciones de aumento de Firmicutes y disminución de Bacteroidetes en la obesidad humana.

En los seres humanos puede haber patrones comunes en la composición de la comunidad microbiótica entérica madura y su función prevista. La secuenciación de microorganismos fecales de adultos en múltiples naciones ha puesto de manifiesto 3 patrones comunes de composiciones de la comunidad microbiana, denominados **biotipos**. Proporciones elevadas de *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus* en biotipos específicos sirven como centinelas de cada uno de los diferentes biotipos, y estos biotipos varían en individuos de diferentes continentes, incluidos Norteamérica, Europa y Asia, lo que en gran medida refleja diferencias culturales y dietéticas. El microbioma del lactante es muy variable; los biotipos maduros y estables se forman poco después del destete y después de la lactancia. Se han descrito biotipos de lactancia materna y de alimentación con fórmula, con un enriquecimiento notable de bacterias gramnegativas como *E. coli* y anaerobios del género *Clostridium* en los lactantes alimentados con fórmula. Se conocen bien los biotipos vaginales de las mujeres jóvenes y de mayor edad, que varían dependiendo de la edad, la raza y el origen étnico.

Microbioma, inflamación e inmunidad

Los microorganismos que componen el microbioma son muy importantes en relación con la programación inmunitaria temprana, el desarrollo de tolerancia inmunitaria y el mantenimiento global de los valores de ajuste de la inmunidad. Las células producen diversos receptores para reconocer los ligandos microbianos, en un proceso denominado **reconocimiento de patrones**. A su vez, los microorganismos producen una estimulación intencional y no intencional de dichos receptores celulares para activar y reprimir las vías inflamatorias. Ejemplos clásicos de tales interacciones reguladoras son los peptidoglicanos en las bacterias que se unen al receptor tipo Toll 2 (TLR-2, en complejo con el TLR3 y el TLR6), los lipopolisacáridos de bacterias gramnegativas que se unen al TLR4 y los glucanos de hongos que se unen al receptor de dextina. Entre los resultados de estas interacciones con los receptores se incluyen la producción de quimiocinas y citocinas, la diferenciación y el desarrollo celulares, la alteración del metabolismo y la estimulación de los programas de muerte y supervivencia celulares, todos supeditados al tipo de célula, el estado celular y la magnitud de la estimulación.

La estimulación por los microorganismos de estos sistemas de reconocimiento microbiano es tan importante para el desarrollo que animales criados en ausencia de microorganismos tienen menores respuestas inmunitarias innatas, como péptidos antimicrobianos en las superficies mucosas, alteración de la regulación de las respuestas proinflamatoria y de



Fig. 196.2 Papeles fisiológicos y patológicos del microbioma con importancia en pediatría. El microbioma humano tiene repercusión sobre la salud y el desarrollo desde el embarazo hasta la vida adulta con procesos relacionados y no relacionados con la infección.

tolerancia inmunitaria y menor número de poblaciones de linfocitos T y B. Tras la restauración de la colonización normal del tracto enteral después de haberse mantenido estéril varias semanas, los animales mantienen respuestas citocínicas aberrantes a largo plazo con respuestas proinflamatorias hiperactivas a los estímulos, demostrando así las consecuencias persistentes de la alteración de la adquisición microbiana temprana. Los diferentes patrones de colonización en las fases tempranas de la vida se correlacionan también con el desarrollo inmunitario a largo plazo. En un estudio escandinavo, niños con colonización persistente por *E. coli* en fases tempranas de la vida tuvieron mayores niveles de memoria sostenida de linfocitos B (CD3⁺CD20⁺CD27⁺) al año y medio de vida que niños con menores niveles de colonización por *E. coli*, a pesar incluso de una abundante colonización por *Lactobacillus*, bacterias probióticas prototípicas.

Microbioma y conexiones neurobiológicas

Los nuevos estudios están demostrando un eje intestinal-cerebral que puede alterarse por la composición y la actividad del microbioma entérico. Investigaciones en modelos animales han demostrado que el microbioma altera el sistema hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Los ratones axénicos tienen una conducta exagerada de estrés y ansiedad acompañada de un aumento en las concentraciones de corticosterona y de adrenocorticotropina en comparación con ratones libres de patógenos colonizados de modo convencional. La *neuroplasticidad*, que incluye la neurogenia y la activación de la microglía, está regulada por la microbiota. La RM funcional ha demostrado que la ingestión de 5 cepas de bacterias de tipo probiótico altera la actividad cerebral en los seres humanos, dando lugar a una disminución en las respuestas cerebrales a las tareas de atención emocional en las regiones cerebrales de entrada de estímulos sensoriales y emocionales. Aunque solo pueda inferirse el mecanismo subyacente a estos cambios, el tracto solitario y, por ende, el nervio vago parecen mediar en la conexión entre el tracto intestinal y el cerebro.

Otro mecanismo por el cual el microbioma intestinal puede alterar la actividad cerebral es mediante los metabolitos que produce. La administración de leche fermentada con microorganismos de tipo probiótico, sobre todo *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, a gemelos monocigotos humanos y a ratones no cambió de modo espectacular la composición del microbioma intestinal, pero si alteró sus perfiles transcripcionales, con una desviación hacia un aumento en la fermentación de hidratos de carbono a ácidos grasos, que se piensa que atenúa las emociones de tristeza en los seres humanos.

CONTRIBUCIONES DEL MICROBIOMA A LA ENFERMEDAD

Hay estudios que demuestran que algunas comunidades microbianas pueden actuar de forma concertada para ejercer efectos negativos sobre la salud, mientras que otras comunidades pueden restaurar la salud o conferir resistencia a la enfermedad. En las secciones que siguen se aportan algunos ejemplos de este concepto de alteración de las comunidades microbianas, denominada también **disbiosis**.

Microbioma del nacimiento prematuro

Si bien la etiología del parto prematuro es multifactorial, afecciones inflamatorias como infecciones subclínicas y clínicamente manifiestas de la madre y el feto ponen en marcha el proceso del parto prematuro. El perfil de biomarcadores inflamatorios subraya este punto, ya que mujeres que tienen un parto prematuro tienen un aumento en la angiotensina, la interleucina 8 y el receptor 1 del factor de necrosis tumoral, junto con alteraciones específicas de raza en otras citocinas y quimiocinas. En trabajos previos se señala que las mujeres que tienen un parto prematuro tienen aumento en la colonización vaginal por el género *Gardnerella* y por *Lactobacillus crispatus*. La diversidad de la microbiota del fondo de saco vaginal posterior de las mujeres que tienen un parto prematuro es menor que la de las mujeres que tienen un parto a término. Un metaanálisis del tratamiento temprano de la vaginosis con clindamicina antes de la semana 22 del embarazo demostró una reducción en el parto prematuro espontáneo antes de las 37 semanas, en línea con una asociación entre la disbiosis de la microbiota asociada a la gestación y el parto prematuro.

Tradicionalmente se ha supuesto que la cavidad amniótica y el feto eran estériles antes de la rotura de las membranas fetales al nacimiento. Sin embargo, varios trabajos identifican la presencia de ADN bacteriano en el meconio, con dos tipos de meconio predominantes con independencia del modo de alumbramiento: 1) dominado por Enterobacteriaceae, y 2) dominado por Leuconostocaceae, Enterococcaceae y Streptococcaceae. Además, los datos indican que el líquido amniótico en la corioamnionitis subclínica y clínicamente manifiesta tiene datos de presencia de microorganismos derivados de la vagina materna, que incluyen microorganismos

difícilmente cultivables o no cultivables como los géneros *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Sneathia sanguinegens* y *Leptotrichia amnionii*. Existe una correlación entre la carga de microorganismos intraamnióticos y el grado de prematuridad. La invasión microbiana del espacio amniótico puede llevar a la inducción de vías inflamatorias por medio de receptores de reconocimiento de patrones microbianos del sistema inmunitario innato, como los TLR. El resultado puede ser la inducción del parto y estrés fisiológico sobre el feto y la madre. La exposición a factores microbianos puede tener consecuencias sobre el desarrollo pulmonar e intestinal, lo que prepara el escenario para una posible patología posnatal, como la enterocolitis necrosante (ECN). Más allá de una amenaza aguda a la diáda maternofetal, la corioamnionitis puede no producir las consecuencias a largo plazo en el neurodesarrollo que se pensaba que causaba, porque niños prematuros nacidos de madres con corioamnionitis han tenido desenlaces cognitivos y neuropsiquiátricos similares hasta incluso los 18 años de edad a los de lactantes no expuestos a corioamnionitis.

Cambios en el microbioma con la enterocolitis necrosante

La ECN es una enfermedad devastadora del intestino neonatal, que de modo desproporcionado afecta a lactantes muy prematuros con un peso inferior a 1.500 g al nacimiento. Las etapas anatopatológicas en la ECN comprenden inflamación intestinal con pérdida de la función de barrera, invasión microbiana del intestino y posible muerte del intestino afectado. Años de investigación implicaron a microorganismos específicos como causa de la ECN en series de casos; sin embargo, ninguna de las etiologías específicas propuestas fue común a todos los casos de ECN y los causantes fueron, en cambio, los microorganismos emergentes tras una patología intestinal grave.

Actualmente se prefiere un modelo de disbiosis del microbioma intestinal de la vida temprana en la patogenia de la ECN. Se ha demostrado en estudios epidemiológicos llevados a cabo en lactantes de muy bajo peso al nacimiento una asociación de las cefalosporinas y la duración de la exposición a antibióticos con el desarrollo de ECN, en línea con la idea de que desviaciones en la microbiota predisponen a la ECN o la desencadenan. Hay estudios que demuestran una menor diversidad de la microbiota antes y durante la ECN. La microbiota en la ECN en el momento de los síntomas clínicos se asemeja a la microbiota 72 horas antes del comienzo pero no a la microbiota 1 semana antes del comienzo de los síntomas, lo que sugiere que la desviación en la microbiota intestinal comienza bastante antes de la aparición de la ECN. Algunas diferencias en la colonización temprana después del nacimiento pueden presagiar un mayor riesgo de ECN.

Microbioma y trastornos alérgicos

Dado el papel del microbioma en el desarrollo y la modulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, se ha prestado un considerable interés a su papel en el desarrollo y la exacerbación de afecciones alérgicas como la dermatitis atópica.

El microbioma de la piel se ha estudiado antes, durante y después del tratamiento de las exacerbaciones de la **dermatitis atópica**. Las exacerbaciones dan lugar a pérdida de diversidad de bacterias en la zona afectada, y el tratamiento introduce una nueva diversidad. *S. aureus* y *Staphylococcus epidermidis* aumentan antes y después de las exacerbaciones atópicas, mientras que los géneros *Streptococcus* y *Corynebacterium* aumentan inmediatamente antes y durante la mejoría clínica. En ratones, el tratamiento oral de animales lactantes con antibióticos no absorbibles aumenta la inmunoglobulina (Ig) E sérica y los síntomas clínicos, como el prurito, y produce rasgos de tipo atópico. Estos datos sugieren que la dermatitis atópica se ve influida por el microbioma cutáneo local y por microbiomas más distantes, como el del tracto intestinal, lo que también sugiere por qué la administración de probióticos orales, como el género *Lactobacillus*, puede disminuir la dermatitis atópica con una desviación acompañante en el equilibrio de linfocitos T cooperadores (Th1/Th2) y aumento en el interferón-γ, que forman parte de la tolerancia inmunitaria.

El aparato respiratorio es una localización común de las enfermedades alérgicas, y las infecciones se han asociado desde hace mucho con exacerbaciones alérgicas del tracto respiratorio. La idea tradicional es que el árbol respiratorio inferior es estéril; sin embargo, estudios del microbioma de las vías respiratorias en niños y adultos sanos y asmáticos indican que esta idea es incorrecta. Cuando se estudian muestras obtenidas mediante broncoscopía y cepillado citológico, las vías respiratorias tienen una microbiota diversa durante la buena salud.

La determinación de la microbiota del aparato respiratorio inferior de niños sanos y asmáticos indica diferencias significativas. Estudios antiguos basados en el cultivo indican que la colonización en fases tempranas de la vida del árbol respiratorio neonatal por *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae* se asocia con un mayor riesgo de asma en la

infancia. Estos mismos microorganismos se asocian también estrechamente con las exacerbaciones asmáticas. En un modelo murino, la colonización en fases tempranas de la vida de la nasofaringe neonatal por *H. influenzae* reduce el número de linfocitos T reguladores asociados, y los animales colonizados tienen mayor hiperreactividad de las vías respiratorias después de la sensibilización con alérgenos y la provocación inhalatoria. Se ha propuesto que *Mycoplasma pneumoniae* es el principal inductor bacteriano de las exacerbaciones del asma infantil cuando se identifica una infección. El empleo de determinaciones de la composición de la microbiota de las vías respiratorias inferiores independientes del cultivo (v. fig. 196.1) indica que los niños con asma tienen mayor probabilidad de tener mayores cantidades de Proteobacteria, como *H. influenzae*, así como Firmicutes, como los géneros *Staphylococcus* y *Streptococcus*. Es de destacar que los niños sanos tienen mayor probabilidad que los niños asmáticos emparejados por edad de tener Bacteroidetes en las vías respiratorias inferiores, sobre todo el género *Prevotella*, que es un grupo de bacterias anaerobias. La asociación de unas vías respiratorias sanas con una población de bacterias anaerobias en el árbol respiratorio inferior es inesperada porque antes se suponía que un ambiente con presión parcial de oxígeno elevada es tóxico para los anaerobios. Este estudio indica que el ambiente de las vías respiratorias es significativamente diferente de lo que previamente se había pensado, y es preciso estudiar los atributos potencialmente protectores de una microbiota nativa asociada a la salud para determinar si estas asociaciones son también causales.

Microbioma de las vías respiratorias en la fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) se caracteriza por una enfermedad e inflamación progresivas de las vías respiratorias con agudizaciones acompañadas de pérdida de la función pulmonar. En los pacientes con FQ se produce un cambio dependiente de la edad en la colonización de las vías respiratorias inferiores, que comienza en las primeras fases de la infancia con *S. aureus* y *H. influenzae* y progresivamente se desvía hacia microorganismos más intrínsecamente multirresistentes, incluidas las bacterias notoriamente persistentes y refractarias al tratamiento, *Pseudomonas aeruginosa* y complejo de *Burkholderia cepacia*. El análisis molecular independiente del cultivo de la microbiota asociada al pulmón en la FQ ha puesto de manifiesto comunidades microbianas mucho más complejas de lo que se había esperado, y ha demostrado una asociación entre la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad. Además de la presencia de diversos microorganismos previamente inesperados en las vías respiratorias, como anaerobios y micobacterias, la gravedad de la enfermedad se relaciona de modo inverso con la diversidad de la comunidad microbiana de las vías respiratorias inferiores, de modo que una enfermedad menos avanzada se asocia con una mayor riqueza y regularidad de especies. Por el contrario, la pérdida de diversidad, incluido el cambio de unas comunidades microbianas menos complejas a otras dominadas por *P. aeruginosa*, se correlaciona fuertemente con la gravedad de la enfermedad, y las concentraciones de *H. influenzae*, el colonizador de la primera infancia, tienen una correlación negativa con la gravedad de la enfermedad. Aunque los antibióticos ralentizan el deterioro progresivo de la función pulmonar, disminuye también la diversidad de la comunidad microbiana, lo que sugiere un equilibrio entre una microbiota diversa y reduce la dominancia de ciertos microorganismos, como *P. aeruginosa*.

El microbioma durante la diarrea asociada a antibióticos y la colitis por *Clostridium difficile*

El tratamiento con antibióticos orales y parenterales da lugar a una alteración rápida y significativa de la microbiota intestinal. Los individuos sanos que toman ciprofloxacino en estudios de investigación tienen cambios espectaculares pero individuales en el microbioma, con reducciones significativas de bacterias fuera de su espectro de actividad esperado, lo que resalta la intradependencia de los miembros de la comunidad microbiana en relación con su estabilidad en la comunidad como conjunto. Además, la respuesta al ciprofloxacino en estos sujetos varió según los individuos, lo que sugiere grados diferentes de estabilidad de la microbiota y de resistencia frente a las agresiones, como los antibióticos. En general, con la excepción de algunos miembros infrecuentes, la comunidad quedó restablecida en gran medida en el transcurso de 4 semanas después de haber completado el tratamiento antibiótico.

Algunos antibióticos, como la amoxicilina-clavulanato, con el conocido efecto adverso de diarrea asociada a su administración, producen pérdida de *Clostridium* y *Bacteroides*, que se sabe que son importantes para la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y el metabolismo de hidratos de carbono de otro modo indigeribles. En conjunto, su pérdida puede disminuir la integridad metabólica del epitelio intestinal que utiliza AGCC para

obtener energía, al tiempo que da lugar a un ambiente de alta osmolaridad en el que el líquido es arrastrado hacia la luz intestinal. La diarrea asociada a antibióticos puede ser consecuencia de estos efectos combinados.

Una de las complicaciones más graves de la exposición a los antibióticos es el desarrollo de **diarrea asociada a *Clostridium difficile*** (DADC), que se asocia con una morbilidad e incluso mortalidad elevadas. Los estudios microbiológicos sugieren que *C. difficile* es un constituyente común de la microbiota en desarrollo en fases tempranas de la vida, con menos prevalencia durante el resto de la vida. Más del 30% de los lactantes están colonizados por *C. difficile* en el primer mes de vida, continuando hasta aproximadamente los 6 meses de edad. Al año de edad, la colonización varía entre el 15 y el 70% y luego disminuye hasta la edad adulta, cuando se estima que el estado de portador es <3%. Aunque se ha encontrado *C. difficile* en la microbiota vaginal de mujeres embarazadas, el parto vaginal no se ha asociado con mayores tasas de colonización neonatal por *C. difficile*; las tasas de colonización en los partos vaginales y por cesárea son del 30 y el 37%, respectivamente. Se ha descrito que la DADC da lugar a 35-45 hospitalizaciones por 10.000 ingresos pediátricos en niños de 1-9 años de edad.

Aunque los estudios no han determinado aún la evolución natural del microbioma intestinal antes, durante y después de la resolución de la DADC en niños, los estudios moleculares de la microbiota intestinal en adultos proporcionan algunos detalles de las consecuencias de la DADC sobre la microbiota intestinal. Los estudios que emplean secuenciación profunda de las heces de individuos con DADC y con colonización por *C. difficile* sin enfermedad han revelado una reducción de ciertos géneros bacterianos que acompañan a la presencia de colonización por *C. difficile*. Entre estos géneros se incluyen *Blautia*, *Pseudobutyryvibrio*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Anaerostipes*, *Subdoligranulum*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Dorea* y *Coprococcus*. La relación causal de los cambios del microbioma y los acontecimientos que desencadenan la transición desde la colonización hasta la enfermedad sintomática siguen siendo desconocidos, aunque probablemente se relacionen con la depleción de diversas especies que compiten con *C. difficile*. De modo similar a los estudios sobre la diarrea asociada a antibióticos, estos estudios demuestran también una reducción en especies del género *Clostridium* productoras de butirato, que son importantes productores de butirato como fuente de energía para el epitelio intestinal y para mantener su integridad.

Aunque antibióticos como el metronidazol y la vancomicina se han utilizado para tratar la DADC, el tratamiento tradicional no elimina la DADC recurrente en la medida en que podría esperarse. Para tratar este problema, el **traspante fecal** o la administración de heces de donantes sanos a receptores con DADC es un tratamiento coste-efectivo de la DADC y superior a estos antibióticos a la hora de reducir la probabilidad de enfermedad recurrente. Acompañando a la resolución clínica figura el aumento de Bacteroidetes y de los grupos IV y XIVa de *Clostridium*, con una disminución asociada de Proteobacteria. Un estudio reciente de niños con DADC mostró unas tasas de resolución del 94, el 75 y el 54% después de la administración intragástrica de un trasplante fecal de un banco de heces de donantes en niños previamente sanos, niños con enfermedades médicas complejas y niños con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), respectivamente.

Microbioma y asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades inflamatorias crónicas del tracto intestinal; se cree que son consecuencia de la intersección de la susceptibilidad del huésped y de la disbiosis, una alteración de la microbiota intestinal. Estudios realizados con gemelos indican unas tasas de concordancia en gemelos monocigotos del 10-15% en la colitis ulcerosa y del 30-35% en la enfermedad de Crohn, lo que demuestra un componente genético en estas enfermedades, al tiempo que destaca factores ambientales que probablemente inducen y activan la progresión de la enfermedad. Más de 150 polimorfismos de un solo nucleótido (PSN) se asocian con estas enfermedades, lo que pone de manifiesto los posibles defectos en el manejo de los microorganismos, incluidos defectos en la función de barrera, la inmunidad innata, la autofagia, la inmunidad adaptativa y el metabolismo y la homeostasis celulares.

En la EII, la microbiota sufre una alteración asociada con la enfermedad en el tracto intestinal. Aunque se ha descrito una considerable heterogeneidad, con frecuencia se demuestra que la EII se acompaña de disminución de bacteroides, clostrídios, bifidobacterias y Firmicutes. Recíprocamente, se describen aumentos de *E. coli* y otras Enterobacteriaceae. También se ha descrito un aumento de metabolizadores de azufre en la EII. Se han utilizado antibióticos junto con tratamientos biológicos, como anticuerpos dirigidos a neutralizar el factor de necrosis tumoral, en el tratamiento de la disbiosis

de la EII y la reacción inflamatoria. Están en marcha estudios de trasplante fecal para determinar si una microbiota no inflamatoria de un donante sano puede mitigar los síntomas y la progresión de la EII.

Microbioma y obesidad

La obesidad y el síndrome metabólico se asocian con cambios importantes en el microbioma intestinal en términos de composición y función metabólica, que en último término dan lugar a una mayor extracción de energía a partir de la alimentación. Aunque un estudio muy citado sobre el microbioma en la obesidad observó un aumento en el cociente de los filos Firmicutes:Bacteroidetes, sigue habiendo un considerable debate sobre los cambios del microbioma específicos de la obesidad. En muchos estudios se ha demostrado una disminución en los cocientes Firmicutes:Bacteroidetes en la microbiota fecal de individuos obesos en comparación con controles delgados. Nuevos estudios muestran que las proporciones de grupos a nivel de filo pueden ser menos importantes que los cambios en los subgrupos de Firmicutes que producen **butirato**, ácido graso que se sabe que se produce fácilmente y es utilizado como sustrato por el epitelio intestinal, de manera que se generan calorías que puede absorber el huésped.

El microbioma intestinal beneficia al huésped de modos importantes, entre ellos un aumento de la extracción calórica a partir de sustratos indigeribles como los polisacáridos de la alimentación. El microbioma produce enzimas degradativas para desdobljar estos sustratos; por el contrario, el genoma humano no codifica enzimas con funciones comparables, como algunas glucosilhidrolasas. Estudios moleculares indican que el microbioma intestinal puede también interactuar con el epitelio intestinal de tal modo que altera la homeostasis general de la energía y el almacenamiento de grasas. Por ejemplo, el microbioma intestinal puede producir AGCC que, a su vez, alteran la expresión de péptidos endocrinos, como el péptido 1 similar al glucagón y el péptido YY, que alteran la homeostasis de la glucosa y la saciedad, respectivamente. Además, por medio de la producción de AGCC y de cetonas, la microbiota puede alterar el tono simpático. Se sabe que algunos microbios específicos suprimen, y otros inducen, el **factor adiposo** inducido por el ayuno (denominado también proteína 4 similar a angiotropina), un inhibidor de la lipoproteína lipasa de los tejidos intestinal, hepático y adiposo. La colonización por una diversa microbiota suprime la expresión del factor adiposo inducida por el ayuno, y la alimentación occidental con suplementos de *Lactobacillus paracasei* suprimió aún más la por otra parte alta expresión del factor adiposo inducida por el ayuno. Los ratones alimentados con una dieta occidental desarrollaron adiposidad, que se pudo transferir a ratones receptores delgados después del trasplante de microbiota de ratones obesos. Recíprocamente, los ratones obesos tratados con antibióticos experimentaron menor resistencia a insulina, menores índices glucémicos en ayunas y mejor tolerancia a la glucosa que los homólogos no tratados, lo que implica más aún al microbioma en estos cambios fisiológicos.

El microbioma durante la malnutrición

La malnutrición es una causa importante de morbilidad en todo el mundo. En su forma más grave, la malnutrición puede dar lugar al **kwashiorkor**, que se caracteriza por edema generalizado, anorexia, hipertrrofia hepática grasa, úlceras cutáneas e irritabilidad. Se distribuyen alimentos listos para su consumo con el fin de restablecer la nutrición en áreas con importantes restricciones de alimentación. Se realizó un estudio en Malawi con gemelos monocigotos y dicigotos en busca de alteraciones en el microbioma asociadas a malnutrición de moderada a grave, incluido el kwashiorkor. En los gemelos con grados discordantes de malnutrición que recibieron suplementos alimentarios, los gemelos con malnutrición leve previo tuvieron cambios significativos de la microbiota intestinal durante el transcurso de la suplementación. Por el contrario, los gemelos con kwashiorkor previo tuvieron cambios escasos o nulos de la microbiota en respuesta a la suplementación nutricional. Estos hallazgos se recapitularon en cierta medida después del trasplante de la microbiota de los gemelos a ratones previamente estériles. Los ratones que recibieron la microbiota de los gemelos de Malawi con kwashiorkor experimentaron una pérdida de peso más espectacular con una alimentación de tipo malawiano y una pérdida más rápida de su ganancia ponderal una vez apartados de los suplementos alimentarios listos para su empleo que los ratones a los que se trasplantaron heces de gemelos más sanos. Los ratones a los que se trasplantaron microbiotas de pacientes con kwashiorkor tuvieron problemas mantenidos con el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos a pesar de la suplementación nutricional de la dieta malawiana. En conjunto, estos datos indican que la malnutrición grave es consecuencia de la combinación de déficits nutricionales y de un microbioma con capacidades metabólicas alteradas que no se restablecen con facilidad con los tratamientos contemporáneos de suplementación nutricional.

MANIPULACIÓN TERAPÉUTICA DEL MICROBIOMA

La manipulación terapéutica del microbioma se clasifica en 5 categorías generales: antimicrobianos, prebióticos, probióticos, simbióticos, posbióticos y trasplante fecal (v. DACD y EII, más arriba). Los **posbióticos** son componentes microbianos no viables o metabolitos microbianos que pueden alterar la microbiota o producir alteraciones fisiológicas en el huésped. Se dispone de escasos datos como para justificar aquí unos comentarios sobre la terapéutica con posbióticos.

Prebióticos

Se define el término *prebiótico* como «componentes de alimentos no digeribles que proporcionan un beneficio al huésped al estimular de modo selectivo el crecimiento y/o la actividad de una o de un número limitado de bacterias del colon, y de este modo mejoran la salud del huésped». Mientras que los antimicrobianos reducen algunas porciones de la microbiota, los prebióticos se dirigen a promover el crecimiento de microorganismos beneficiosos, como bifidobacterias y lactobacterias. Típicamente, los prebióticos son hidratos de carbono como oligosacáridos que pueden ser metabolizados de modo selectivo por constituyentes de la microbiota. Pueden no solo estimular el crecimiento de microorganismos deseables, sino que también pueden ser catabolizados a productos finales beneficiosos, como AGCC, que pueden, a su vez, ser utilizados como sustratos para obtener energía por el epitelio intestinal. Los oligosacáridos prebióticos se encuentran de modo natural en la leche materna y se han utilizado como suplementos de la leche materna y de fórmula.

La administración de prebióticos en lactantes nacidos a término ha producido el esperado brote de crecimiento de bacterias; sin embargo, no se han establecido con claridad beneficios clínicamente significativos derivados de la suplementación de prebióticos. El tratamiento de lactantes nacidos a término con fructooligosacáridos aumenta las bifidobacterias fecales, pero sin un cambio en el crecimiento del lactante, a pesar de que algunos lactantes tengan un aumento de los AGCC en la masa fecal. Una revisión sistemática del tema ha proporcionado una conclusión similar.

Los lactantes prematuros tienen concentraciones bajas o nulas de bifidobacterias y lactobacilos en el tracto intestinal, a pesar de una nutrición plena con leche materna. Se ha propuesto la suplementación con prebióticos para aumentar estas poblaciones bacterianas en el tracto intestinal del lactante prematuro. Entre los beneficios propuestos puede haber una disminución de la ECN. Sin embargo, no se han llevado a cabo estudios clínicos aleatorizados suficientemente potentes para demostrar la validez de esta hipótesis.

Probióticos

Los probióticos son microorganismos viables que poseen beneficios para la salud después de su administración. Casi todos los probióticos son aislados de la microbiota humana, aunque no tienen por qué residir necesariamente en el individuo que los toma con fines terapéuticos. Los probióticos también pueden administrarse para aumentar las concentraciones de un microorganismo ya presente en la microbiota. Generalmente los probióticos se han administrado por vía oral o como óvulos vaginales.

Son múltiples los géneros y especies bacterianas y fúngicas estudiados para determinar sus efectos probióticos. Los géneros bacterianos comunes comprenden bifidobacterias, lactobacilos, estreptococos, enterococos y *E. coli*. Se han estudiado los efectos probióticos de un menor número de microorganismos no bacterianos. *Saccharomyces boulardii* se relaciona con la levadura de panadero (*Saccharomyces cerevisiae*), pero se aisló por sus efectos beneficiosos específicos.

No se deben confundir estos microorganismos probióticos con cepas más patógenas dentro de sus géneros y especies. La mayoría de los probióticos se ha aislado atendiendo a su asociación con estados de salud. Las bifidobacterias y los lactobacilos son comunes en la leche materna y en las heces de lactantes con incidencia baja de enfermedades diarreicas y alergia. Con excepción de individuos con inmunodeficiencias significativas, barreras mucosas gravemente alteradas y catéteres centrales, donde muchos de estos microorganismos pueden adherirse al plástico con una translocación transitoria por lo demás benigna a partir del tracto intestinal, se ha demostrado que estos probióticos bacterianos son relativamente inocuos incluso después de la administración de miles de millones de unidades formadoras de colonias. Los efectos adversos más comunes asociados con los probióticos son dolor cólico abdominal, náuseas, fiebre, heces blandas, flatulencia y trastornos del sentido del gusto.

Aunque se han administrado ampliamente probióticos bacterianos a los seres humanos, las pruebas sobre su eficacia se limitan a un pequeño número de afecciones. Los probióticos han mostrado eficacia de manera regular en afecciones específicas, como la diarrea asociada a antibióticos, en la preven-

ción y reducción de la atopia en niños de alto riesgo y en las reducciones de la duración y recurrencia de la infección por *C. difficile*. Los estudios indican una reducción de la ECN en lactantes prematuros. Los probióticos pueden reducir el riesgo de infecciones respiratorias y de infecciones del tracto urinario recurrentes al tiempo que reducen los síntomas y la frecuencia de las exacerbaciones de la EII.

La diarrea asociada a antibióticos se reduce en frecuencia y duración. Un metaanálisis indicó un riesgo relativo (RR) de diarrea asociada a antibióticos con la administración de probióticos de 0,58 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,05-0,68) en estudios combinados con empleo de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y/o *Bacillus*. Por lo general, la administración de combinaciones de microorganismos no ha dado lugar a una mayor eficacia.

Un metaanálisis que estudió específicamente la eficacia de los probióticos en la reducción de la incidencia de DACD demostró pruebas moderadas a favor de esta práctica. En un análisis de más de 1.800 estudios, incluidos muchos de población pediátrica, los probióticos redujeron la DACD en un 64%, con un RR de 0,36 (IC del 95%, 0,26-0,51). Se analizó un subgrupo pediátrico en estudios relevantes, y se puso de manifiesto un beneficio en los pacientes pediátricos y en un subgrupo de niños sanos (RR, 0,37; IC del 95%, 0,23-0,60). Se utilizaron varios probióticos, incluidas diferentes cepas de *Lactobacillus* y *S. boulardii*.

Se han llevado a cabo más de 15 estudios para investigar el efecto de la administración de probióticos durante el embarazo y a lactantes para prevenir la dermatitis atópica. El metaanálisis sugiere un modesto beneficio de la administración de probióticos para prevenir el desarrollo de dermatitis atópica. Los estudios han supuesto principalmente la administración de *Lactobacillus rhamnosus*. Los estudios han incluido la administración a la madre embarazada, al lactante o a ambos. El RR global de 0,79 (IC del 95%, 0,71-0,88) fue generalmente constante con independencia del tratamiento de la madre, del niño o de ambos. La duración fue generalmente >6 meses; sin embargo, no pareció que la duración alterara significativamente el efecto. El RR fue similar en cuanto a la prevención de la dermatitis atópica asociada y no asociada a IgE.

Los **símbioticos** son combinaciones de un probiótico y un prebiótico, que es utilizado específicamente por el probiótico. En un extenso ensayo controlado con placebo y con doble enmascaramiento de más de 4.500 lactantes de la India se vio que la administración diaria por vía oral de un preparado simbiótico con *Lactobacillus plantarum* y fructooligosacárido durante el periodo neonatal produjo reducciones significativas de la septicemia, la neumonía, las infecciones cutáneas y la mortalidad por todas las causas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

generalizado por el U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) indicó que la vacunación infantil recibía una puntuación óptima, basada en la carga clínica prevenible de la enfermedad y el coste-efectividad.

La **inmunización** es el proceso de inducir inmunidad contra una enfermedad específica. La inmunidad puede lograrse de forma pasiva o activa. La **inmunidad pasiva** se genera mediante la administración de preparados que contienen anticuerpos. La **inmunidad activa** se consigue con la administración de una vacuna o toxido para estimular la producción de una respuesta humoral y/o celular prolongada del sistema inmunitario. En 2019 se recomienda que los lactantes, niños y adolescentes de Estados Unidos se vacunen de modo sistemático frente a **16 patógenos**: *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de la poliomielitis, *Haemophilus influenzae* tipo b (**Hib**), hepatitis A, hepatitis B, virus del sarampión, virus de la parotiditis, virus de la rubéola, rotavirus, virus de la varicela-zóster, neumococo, meningococo, virus gripal y virus del papiloma humano (**VPH**).

INMUNIDAD PASIVA

En lugar de que el propio sistema inmunitario del cuerpo produzca anticuerpos, la inmunidad pasiva se logra mediante la administración de anticuerpos preformados. La protección es inmediata, aunque transitoria, y dura de semanas a meses. Entre los productos utilizados se incluyen:

- ◆ Inmunoglobulina administrada por vía intramuscular (**IGIM**), intravenosa (**IGIV**) o subcutánea (**IGSC**).
- ◆ Preparados de inmunoglobulinas específicas o hiperimunes administradas por vía intramuscular (i.m.) o intravenosa (i.v.).
- ◆ Anticuerpos de origen animal.
- ◆ Anticuerpos monoclonales (AcM).

También puede inducirse la inmunidad pasiva de modo natural mediante la transferencia transplacentaria de anticuerpos (IgG) maternos durante la gestación. Esta transferencia puede proporcionar protección durante los primeros meses de vida; otros anticuerpos (IgA) se transfieren al lactante con la lactancia materna. Para algunas enfermedades, la protección puede persistir hasta un año después del nacimiento, dependiendo de la cantidad de anticuerpos transferida y del tiempo hasta que los niveles caen por debajo de los considerados protectores.

Las principales indicaciones para inducir la inmunidad pasiva son las inmunodeficiencias en niños con defectos de los linfocitos B que tengan dificultad para la producción de anticuerpos (p. ej., hipogammaglobulinemia, inmunodeficiencias secundarias), que estén expuestos a enfermedades infecciosas o con riesgo inminente de exposición cuando no haya tiempo suficiente para el desarrollo de una respuesta inmunitaria activa contra una vacuna (p. ej., recién nacido expuesto a la hepatitis B materna), o que tengan enfermedades infecciosas que requieran la administración de anticuerpos como parte de la terapia específica (tabla 197.2).

Inmunoglobulina intramuscular

La IGIM es una solución estéril de anticuerpos, normalmente obtenida del fraccionamiento con etanol frío de bancos de plasma humano de adultos. Las concentraciones de anticuerpos reflejan la exposición a una enfermedad infecciosa y la experiencia frente a las vacunaciones de los donantes de plasma. La IGIM contiene un 15-18% de proteína y es principalmente IgG. El uso i.v. de IGIM humana está contraindicado. No se han descrito casos de transmisión de agentes infecciosos a través de inmunoglobulina, incluidos virus causantes de hepatitis y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las principales indicaciones de la inmunoglobulina son:

- ◆ Terapia restitutiva en niños con trastornos con deficiencia de anticuerpos.
- ◆ Profilaxis frente al sarampión.
- ◆ Profilaxis frente a la hepatitis A.

En la **terapia restitutiva**, la dosis habitual de IGIM es de 100 mg/kg (equivalente a 0,66 ml/kg) mensualmente. El intervalo entre dosis suele ser de 2-4 semanas dependiendo de las concentraciones valle de IgG y de la respuesta clínica. En la práctica, la IGIV ha reemplazado a la IGIM en la terapia restitutiva.

Puede utilizarse la IGIM para prevenir o modificar el **sarampión** si se administra en niños susceptibles dentro de los 6 días de la exposición (dosis habitual de 0,5 ml/kg de peso corporal; dosis máxima: 15 ml). La dosis recomendada de IGIV es de 400 ml/kg. Los datos sugieren que la vacuna frente al sarampión, si se administra en las 72 horas siguientes a la exposición al sarampión, proporciona protección en algunos casos. No deben administrarse al mismo tiempo la vacuna frente al sarampión y la inmunoglobulina.

Se dispone de dos métodos para la **profilaxis postexposición** frente a la **hepatitis A** dependiendo de la edad del paciente: vacunación frente a la hepatitis A o inmunoglobulina. En personas de 12 meses hasta 40 años de edad, se prefiere la vacunación frente a la hepatitis A sobre la inmunoglo-

Sección 2

Medidas preventivas

Capítulo 197

Prácticas de vacunación

Henry H. Bernstein, Alexandra Kilinsky
y Walter A. Orenstein

La vacunación es una de las medidas preventivas más beneficiosas y coste-efectivas de las que disponemos. Gracias a vacunas eficaces y seguras se ha erradicado la viruela, la poliomielitis está casi erradicada a nivel mundial y el sarampión y la rubéola ya no son endémicos en Estados Unidos. Sin embargo, siguen produciéndose casos de enfermedades prevenibles con vacunas, como el sarampión, la parotiditis y la tos ferina en Estados Unidos. La incidencia de la mayor parte de las enfermedades infantiles prevenibles con vacunas se ha reducido en ≥99% con respecto a los datos de morbilidad anual representativos del siglo XX, habitualmente antes de desarrollo de las correspondientes vacunas (tabla 197.1a), si bien la mayor parte de las vacunas más nuevas no alcanza el mismo porcentaje de disminución (tabla 197.1b). Un análisis de las medidas preventivas eficaces recomendadas para uso

Tabla 197.1a

Comparación de la morbilidad anual en el siglo XX y la morbilidad actual: enfermedades prevenibles por vacunas

ENFERMEDAD	MORBILIDAD ANUAL EN EL SIGLO XX*	CASOS NOTIFICADOS EN 2016†	PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN
Viruela	29.005	0	100%
Difteria	21.053	0	100%
Sarampión	530.217	122	>99%
Parotiditis	162.344	5.629	96%
Tos ferina	200.752	15.808	92%
Poliomielitis (paralítica)	16.316	0	100%
Rubéola	47.745	9	>99%
Síndrome de rubéola congénita	152	2	99%
Tétanos	580	31	95%
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)	20.000	22‡	>99%

*Datos de Roush SW, Murphy TV, Vaccine-Preventable Disease Table Working Group: Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. JAMA 298(18):2155-2163, 2007.

†Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Notifiable diseases and mortality tables, MMWR 66(52):ND-924-ND-941, 2018.

‡Hib <5 años de edad. Se han notificado otros 237 casos de *Haemophilus influenzae* (<5 años de edad) con serotipo desconocido.

bulina para la profilaxis postexposición y para protección de personas que viajan a áreas en donde es endémica la hepatitis A. Los niños de 6-11 meses deben recibir una dosis de vacuna contra la hepatitis A antes de los viajes internacionales. Sin embargo, la dosis de vacuna contra la hepatitis A recibida antes de los 12 meses no se debe contar para determinar el cumplimiento del calendario recomendado de dos dosis. En los adultos de >40 años se puede administrar inmunoglobulina para la profilaxis y la profilaxis postexposición en personas que viajan internacionalmente a áreas en las que la hepatitis A es endémica (0,06 ml/kg). Se prefiere la inmunoglobulina a la vacunación contra la hepatitis A si hay una inmunodeficiencia o una hepatopatía crónica subyacente.

Los efectos adversos más comunes de las inmunoglobulinas son dolor y molestia en la zona de inyección y, con menor frecuencia, rubefacción, cefalea, escalofríos y náuseas. Son infrecuentes los efectos adversos graves, como dolor torácico, disnea, anafilaxia y colapso sistémico. No debe administrarse inmunoglobulina a personas con deficiencia selectiva de IgA, que pueden producir anticuerpos contra trazas de IgA en preparados de inmunoglobulina y desarrollar reacciones tras dosis repetidas. Estas reacciones incluyen fiebre, escalofríos y síndrome tipo shock. Dado que estas reacciones son raras, no se recomienda realizar pruebas para deficiencias selectivas de IgA.

Inmunoglobulina intravenosa

La IGIV es un preparado muy purificado de anticuerpos de inmunoglobulinas preparada a partir de donantes de plasma adultos con empleo de fraccionamiento por alcohol y modificada para permitir su uso i.v. La IGIV tiene más del 95% de IgG y se prueba para asegurar un mínimo de títulos de anticuerpos a *C. diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus del sarampión y poliovirus. Las concentraciones de anticuerpos frente a otros patógenos varían ampliamente según los productos e incluso según los lotes de la misma casa fabricante. También se dispone de preparados líquidos y en polvo liofilizado. La IGIV no contiene timerosal.

No todos los productos de IGIV están aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para todas las indicaciones. Las principales indicaciones recomendadas de la IGIV aprobadas por la FDA son:

- ◆ Terapia restitutiva en trastornos de inmunodeficiencia primaria.
- ◆ Enfermedad de Kawasaki para prevenir anomalías de la arteria coronaria y acortar el curso clínico.
- ◆ Terapia restitutiva en las infecciones bacterianas graves en niños infectados por VIH.

Tabla 197.1b

Comparación de la morbilidad anual estimada en la era prevacunal con las estimaciones actuales: enfermedades prevenibles por vacunas

ENFERMEDAD	ESTIMACIÓN ANUAL EN LA ERA PREVACUNAL*	ESTIMACIÓN EN 2016 (A MENOS QUE SE ESPECIFIQUE OTRA COSA)	PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN
Hepatitis A	117.333*	4.000†	97%
Hepatitis B (aguda)	66.232*	20.900†	68%
Neumococo (invasivo)			
Todas las edades	63.067*	30.400§	52%
< 5 años de edad	16.069*	1.700§	89%
Rotavirus (hospitalizaciones, <3 años de edad)	62.500‡	30.625	51%
Varicela	4.085.120*	102.128¶	98%

*Datos de Roush SW, Murphy TV, Vaccine-Preventable Disease Table Working Group: Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. JAMA 298(18):2155-2163, 2007.

†Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Viral hepatitis surveillance—United States, 2016.

‡Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR Recomm Rep 58(RR-2):1-25, 2009.

§Datos de Centers for Disease Controls and Prevention: Active bacterial core surveillance, 2016 (inéditos).

¶Datos de New Vaccine Surveillance Network 2017 data: U.S. rotavirus disease now has biennial pattern (inéditos).

||Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Varicella Program, 2017 (inéditos).

- ◆ Prevención de infecciones bacterianas graves en personas con hipogammaglobulinemia en la leucemia de linfocitos B crónica.
- ◆ Trombocitopenia de mediación inmunitaria para aumentar el recuento plaquetario.

La IGIV puede ser útil en pacientes con síndrome de shock tóxico grave, síndrome de Guillain-Barré y anemia por parvovirus B19. La IGIV se emplea en muchas otras condiciones en función de la experiencia clínica. Puede utilizarse IGIV después de la exposición a la varicela si no se dispone de inmunoglobulina contra la varicela-zóster.

Las reacciones a la IGIV pueden aparecer en hasta el 25% de los pacientes. Algunas de estas reacciones parecen estar relacionadas con el ritmo de infusión y pueden ser mitigadas disminuyendo el mismo. Estas reacciones son fiebre, cefalea, malestar, escalofríos, náuseas y vómitos. En raras ocasiones se han descrito reacciones más graves, como episodios anafilácticos, trastornos tromboembólicos, meningitis aséptica e insuficiencia renal. El fracaso renal se produce principalmente en pacientes con disfunción renal preexistente.

Los preparados de inmunoglobulina específica o hiperinmune derivan de donantes con títulos elevados de anticuerpos a agentes específicos y están diseñadas para proporcionar protección contra estos agentes (v. tabla 197.2).

Inmunoglobulina subcutánea

La administración subcutánea de inmunoglobulina (IGSC) es inocua y eficaz en niños y adultos con trastornos de inmunodeficiencia primaria. Las dosis más pequeñas administradas semanalmente dan lugar a una menor fluctuación de las concentraciones séricas de IgG a lo largo del tiempo. Las reacciones sistémicas son menos frecuentes que con la IGIV y los efectos adversos más comunes de la IGSC son reacciones producidas en el sitio de inyección. No hay datos sobre la administración de IGIM por vía subcutánea (s.c.).

Preparados de antisuero animal hiperinmune

Los preparados de antisuero animal se obtienen de caballos. La fracción de inmunoglobulina se concentra empleando sulfato de amonio. Algunos productos son tratados adicionalmente con enzimas para disminuir las reacciones a proteínas foráneas. En 2018 existen los siguientes preparados de antisuero equino disponibles para su utilización en los seres humanos:

Tabla 197.2 Preparados de inmunoglobulinas y antisuero

PRODUCTO	INDICACIONES PRINCIPALES
Inmunoglobulina intramuscular (IGIM)	Terapia restitutiva en trastornos con deficiencia de anticuerpos Profilaxis hepatitis A Profilaxis sarampión Profilaxis rubéola (gestantes)
Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)	Terapia restitutiva en trastornos con deficiencia de anticuerpos Enfermedad de Kawasaki Infección pediátrica por VIH Hipogammaglobulinemia en leucemia linfocítica crónica B Profilaxis tras exposición a la varicela Síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal Síndrome de shock tóxico Puede ser útil en otra serie de enfermedades
Inmunoglobulina contra la hepatitis B (i.m.)	Profilaxis postexposición Prevención de infección perinatal en hijos de madres HBsAg ⁺
Inmunoglobulina contra la rabia (i.m.)	Profilaxis postexposición
Inmunoglobulina contra el tétanos (i.m.)	Profilaxis de heridas Tratamiento del tétanos
Inmunoglobulina contra la varicela-zóster (IGVarIZ, i.m.)	Profilaxis postexposición en personas susceptibles con riesgo elevado de complicaciones de varicela
Citomegalovirus (i.v.)	Profilaxis de la enfermedad en receptores de trasplante seronegativos
Inmunoglobulina viruela (i.v.)	Se reserva para determinadas complicaciones de la vacunación contra la viruela, y no es útil para tratar la viruela
Botulismo humano (i.v.), BabyBIG	Tratamiento del botulismo del lactante
Antitoxina diftérica, equina	Tratamiento de la difteria
Antitoxina botulínica heptavalente frente a los 7 tipos de toxina botulínica (A-G) (BAT)	Tratamiento del botulismo por ingestión o por heridas en no lactantes
Palivizumab (anticuerpo monoclonal), murino humanizado (i.m.)	Profilaxis en niños frente al virus respiratorio sincitial (v. cap. 287)

Datos de American Academy of Pediatrics: Passive immunization. En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: Red Book 2018: Report of the Committee on Infectious Diseases, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics. (Las recomendaciones sobre el uso de inmunoglobulinas específicas están en las secciones de las enfermedades específicas en la Sección 3 del Red Book.)

- ◆ **Antitoxina diftérica**, que puede obtenerse de los U.S. Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/diphtheria/dat.html>) y se emplea para tratar la difteria.
- ◆ **Antitoxina botulínica heptavalente**, que puede obtenerse de los CDC para su empleo en adultos con botulismo. Para solicitarla se puede llamar a la línea de atención continuada de los CDC en el teléfono 770-488-7100. Este producto contiene antitoxina frente a los 7 tipos de toxina botulínica (A-G).

Hay que ser muy cuidadosos antes de administrar antisueros derivados de animales, por la posibilidad de reacciones alérgicas graves. Una precaución justificada incluye pruebas de sensibilidad antes de la administración, desen-

sibilización, en caso necesario y tratamiento de las reacciones potenciales, como fenómenos febriles, enfermedad del suero y anafilaxia. *Para el botulismo infantil está autorizada la IGIV (BabyBIG), una antitoxina derivada de humanos, y debe administrarse.*

Anticuerpos monoclonales

Los AcM son preparados de anticuerpos contra un único antígeno. Se producen en masa a partir de un hibridoma, una célula híbrida utilizada como base para la producción de grandes cantidades de anticuerpos. Se crea un hibridoma mediante la fusión de un linfocito B productor de anticuerpos y de una célula inmortal de rápido crecimiento, como una célula cancerígena. El **palivizumab** se emplea para la prevención de enfermedad grave por virus respiratorio sincitial (VRS) en niños ≤24 meses con displasia broncopulmonar (DBP, una forma de enfermedad pulmonar crónica), con antecedentes de parto prematuro o con cardiopatías congénitas o afecciones neuromusculares. La American Academy of Pediatrics (AAP) ha desarrollado recomendaciones específicas para el uso del palivizumab (v. cap. 287). Los AcM también se usan para prevenir el rechazo en trasplantes y para el tratamiento de algunos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunitarias y asma. Los AcM contra la interleucina (IL) 2 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α se emplean como parte del tratamiento en pacientes con una serie de enfermedades neoplásicas y autoinmunitarias.

Las reacciones adversas graves asociadas al palivizumab son infrecuentes e incluyen principalmente anafilaxia e hipersensibilidad. Las reacciones adversas a los AcM que modifican la respuesta inmunitaria, como los anticuerpos contra la IL-2 o el TNF, pueden ser más graves, y entre ellas se incluyen el síndrome de liberación de citocinas, fiebre, escalofríos, temblores, dolor torácico, inmunosupresión e infección por varios microorganismos, incluidas micobacterias.

INMUNIZACIÓN ACTIVA

Las **vacunas** se definen como partes de microorganismos o microorganismos enteros que se administran para prevenir una enfermedad infecciosa. Las vacunas pueden consistir en microorganismos enteros inactivados (p. ej., polio, hepatitis A), partes del microorganismo (tos ferina acelular, VPH, hepatitis B), cápsulas de polisacárido (vacunas de polisacáridos neumocócicos y meningocócicos), cápsulas de polisacárido conjugadas con vehículos proteínicos (p. ej., vacunas conjugadas neumocócicas, meningocócicas, Hib), microorganismos vivos atenuados (p. ej., vacunas vivas atenuadas de sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, rotavirus y gripe) y toxoides (p. ej., tétanos, difteria) (tabla 197.3). Un **toxido** es una toxina bacteriana modificada para que no sea tóxica, pero que aún es capaz de inducir una respuesta inmunitaria activa contra la toxina.

Las vacunas pueden contener otros diversos constituyentes, aparte del propio antígeno inmunizante. Los **líquidos para suspensión** pueden ser agua estéril o salino, pero también puede ser un líquido complejo con pequeñas cantidades de proteínas u otros constituyentes empleados para el cultivo inmunobiológico. Los **conservantes, estabilizadores y agentes antimicrobianos** se utilizan para inhibir el crecimiento bacteriano y prevenir la degradación del antígeno. Estos componentes pueden ser gelatina, 2-fenoxietanol y agentes antimicrobianos específicos. Los conservantes se añaden a viales multidosis de vacunas, principalmente para prevenir la contaminación bacteriana en las sucesivas entradas del vial. Antes, muchas vacunas infantiles contenían **timerosal**, un conservante con etil mercurio. La retirada del timerosal como conservante de las vacunas infantiles comenzó como medida de precaución en 1999 en ausencia de datos sobre posibles daños debidos a dicho conservante. Esta medida se llevó a cabo con el cambio a los envases monodosis. De las vacunas recomendadas en niños pequeños, solo algunos preparados de la vacuna antigripal contienen timerosal como conservante¹.

Los **adyuvantes** se utilizan en algunas vacunas para aumentar la respuesta inmunitaria. Actualmente, los únicos adyuvantes autorizados en Estados Unidos por la FDA para formar parte de las vacunas son las **sales de aluminio**, AsO₄, compuesto por 3-O-desacil-4'-monofosforil 301 lípido A (MPL) adsorbido en aluminio (en forma de sal hidróxido), y MF59 y el adyuvante 1018. AsO₄ se encuentra en la vacuna contra el VPH de tipo 1, que ya no está disponible en Estados Unidos, pero que se sigue empleando en Europa. MF59 es una emulsión de aceite en agua que se encuentra en un tipo de vacuna antigripal autorizada para personas de ≥65 años de edad. 1018 es un adyuvante de secuencia inmunoestimuladora utilizado en HepB-CpG, una vacuna contra la hepatitis B aprobada para personas mayores de 19 años. HepB-CpG contiene HBsAg recombinante derivado

¹El contenido de timerosal en las vacunas autorizadas en Estados Unidos que se comercializan actualmente se puede consultar en <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm096228.htm#pres>.

Tabla 197.3 Vacunas disponibles actualmente en Estados Unidos por tipo*

PRODUCTO	TIPO	PRODUCTO	TIPO
Adenovirus	Vacuna viva oral indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad respiratoria aguda febril causada por adenovirus de los tipos 4 y 7, para poblaciones militares de 17-50 años de edad	Vacuna de la varicela	Cepa Oka/Merck viva atenuada
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)	Cepa viva atenuada de micobacteria empleada en la prevención de la tuberculosis en circunstancias muy limitadas	Vacuna de la viruela	Virus vaccinia y poxvirus atenuado que confiere protección cruzada contra la viruela (virus variolovacunal)
DTPa con VPI y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib) (DTPa-VPI/Hib)	DTPa con poliovirus enteros inactivados y polisacárido de Hib conjugado a toxoide tetánico	Vacuna del carbunclo adsorbida	Filtrado acelular de los componentes, incluido el antígeno protector
DTPa y polio inactivada (DTPa-VPI)	DTPa con poliovirus enteros inactivados	Vacuna del cólera	Vacuna que contiene <i>Vibrio cholerae</i> vivo atenuado de la cepa CVD 103-HgR para la protección contra el serogrupo O1 en adultos de 18-64 años que viajen a áreas afectadas por el cólera
DTPa-hepatitis B-polio inactivada (DTPa-HepB-VPI)	DTPa con antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) producido por técnicas de recombinación en levaduras con poliovirus enteros inactivados	Vacuna del herpes zóster	Cepa Oka/Merck viva atenuada para uso en adultos de ≥60 años de edad (Zostavax) Vacuna del zóster recombinante con adyuvante (Shingrix) para uso en adultos de ≥50 años
Hepatitis B (HepB)	HBsAg producido mediante técnicas de recombinación en levadura	Vacuna meningocócica conjugada contra los serogrupos A, C, W135 e Y (MCV4)	Polisacárido de cada uno de los serogrupos conjugado con la proteína CRM ₁₉₇ del toxoide diftérico
Hepatitis A (HepA)	Virus enteros inactivados	Vacuna neumocócica conjugada (13-valente) (VPC13)	Polisacáridos neumocócicos conjugados a la toxina diftérica CRM197, contiene 13 serotipos responsables de >80% de las enfermedades invasivas en niños pequeños antes de la autorización de la vacuna
Hepatitis A-hepatitis B (HepA-HepB)	Vacuna combinada hepatitis A y B	Vacuna neumocócica de polisacárido (23-valente) (PPSV23)	Polisacáridos neumocócicos de 23 serotipos responsables del 85-90% de las enfermedades bacterémicas en Estados Unidos
Hib conjugada (Hib)	Polisacárido conjugado, ya sea a toxoide tetánico o a proteína de membrana externa del meningococo grupo B	Vacuna tifoidea (oral)	Cepa viva atenuada Ty21a de <i>Salmonella typhi</i> cepa Ty2
Poliomielitis (inactivada, potencia aumentada) (VPI)	Virus enteros inactivados altamente purificados obtenidos de células renales de mono, trivalente, tipos 1, 2 y 3	Vacuna tifoidea (polisacárido)	Polisacárido capsular Vi de <i>S. typhi</i>
Sarampión, parotiditis, rubéola (SPR)	Virus vivos atenuados	Vacunas de la rabia (diploide humana y fibroblastos de pollo purificados)	Virus enteros inactivados
Sarampión, parotiditis, rubéola, varicela (SPRV)	Virus vivos atenuados	Vacunas de rotavirus (RV5 y RV1)	Rotavirus bovino vivo atenuado reagrupado pentavalente (RV5) y humano vivo atenuado (RV1)
Toxoides diftérico y tetánico más toxina ferina acelular (DTPa)	Toxoides diftérico y tetánico y componentes purificados y detoxificados de <i>Bordetella pertussis</i>	Virus de la gripe inactivado (IIV ¹)	Vacunas desdobladas y purificadas inactivadas disponibles como preparados trivalentes (A/H ₃ N ₂ , A/H ₁ N ₁ y B) que contienen la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N) de cada tipo o como preparados tetravalentes (que incluyen cepas representativas de 2 cepas de la gripe B además de las 2 cepas de la gripe A en la vacuna de la gripe trivalente inactivada)
Toxoides tetánico y diftérico	Toxoides de la difteria y el témano	Virus de la gripe vivo atenuado, intranasal (LAIV)	Vacuna tetravalente con virus vivo atenuado, termosensible, adaptado al frío que contiene los genes H y N de las cepas salvajes reagrupadas para poseer los otros 6 genes de la cepa madre adaptada al frío
Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos más toxina ferina acelular (Tdpa)	Toxido tetánico más una cantidad reducida de toxoide diftérico más toxina ferina acelular para su empleo en adultos y niños de 7 a 10 años de edad que no hayan sido inmunizados adecuadamente con DTPa	Virus del papiloma humano 9-valente (VPH9)	Proteínas de la cápside L1 de los tipos 6 y 11 para prevenir el cáncer cervical y las verrugas genitales, y tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 68 para prevenir el cáncer cervical (VPH9)
Toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (Td, uso en adultos)	Toxido tetánico más una cantidad reducida del toxoide diftérico utilizado en niños <7 años de edad		
Vacuna con polisacárido meningocócico (MenB)	Proteínas recombinantes del serogrupo B desarrolladas en <i>Escherichia coli</i>		
Vacuna con polisacárido meningocócico contra los serogrupos A, C, W135 e Y (MPSV4)	Polisacárido de cada uno de los serogrupos conjugado con la proteína del toxoide diftérico		
Vacuna de la encefalitis japonesa	Virus enteros inactivados purificados		
Vacuna de la fiebre amarilla	Cepa 17D-204 viva atenuada		

*Noviembre de 2018.

¹Hay varios tipos de vacunas antigripales inactivadas: IIV3, IIV4, RIV4, cclIV4, alIV3.Datos de US Food and Drug Administration: Vaccines licensed for use in the United States. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm>.

de levaduras y se prepara combinando HBsAg purificado con pequeños motivos de oligodesoxinucleótidos de citidina-fosfato-guanosina sintéticos inmunoestimulantes. El adyuvante 1018 se une al receptor tipo Toll 9 para estimular una respuesta inmunitaria dirigida contra HBsAg. Las vacunas con adyuvantes deben inyectarse de forma profunda en el músculo para evitar irritación local, formación de granulomas y necrosis asociada a la administración s.c. o intracutánea.

Las vacunas pueden inducir inmunidad al estimular la formación de anticuerpos, la inmunidad celular o ambas. Se piensa que la protección inducida por la mayoría de las vacunas está mediada principalmente por linfocitos B, que producen anticuerpos. Estos pueden inactivar toxinas, neutralizar virus y prevenir su adhesión a los receptores celulares, facilitar la fagocitosis y la actividad bactericida, interactuar con el complemento en la lisis bacteriana y prevenir la adhesión a las superficies mucosas mediante la interacción con la superficie de la célula bacteriana.

La mayoría de las respuestas de los linfocitos B requieren de la asistencia de los linfocitos T CD4 cooperadores. Estas respuestas dependientes de linfocitos T tienden a inducir niveles altos de anticuerpos funcionales con avidez elevada, maduran de una respuesta IgM a una respuesta IgG persistente a largo plazo e inducen la memoria inmunológica que da lugar a respuestas aumentadas tras la administración de recuerdos. Las **vacunas dependientes de linfocitos T**, que incluyen fracciones proteicas, inducen buenas respuestas inmunitarias incluso en lactantes jóvenes. En cambio, los antígenos polisacáridos inducen respuestas de linfocitos B en ausencia de la ayuda de linfocitos T. Estas **vacunas independientes de linfocitos T** se asocian con respuestas inmunitarias pobres en niños menores de 2 años y con inmunidad de corta duración y ausencia de una respuesta aumentada o de recuerdo tras una exposición repetida al antígeno. En algunas vacunas polisacáridas, las dosis repetidas se asocian realmente con unas menores respuestas, como se determina por las concentraciones de anticuerpos, en comparación con las primeras dosis (es decir, *hiporreactividad*). Para superar los problemas de las vacunas polisacáridas simples se han **conjugado** los polisacáridos, o se han unido de forma covalente, a proteínas de transporte, convirtiendo así en una vacuna dependiente de linfocitos T. A diferencia de las vacunas polisacáridas simples, las conjugadas inducen anticuerpos con mayor avidez, memoria inmunológica que resulta en respuestas reforzadas tras una exposición repetida al antígeno, inmunidad a largo plazo y protección comunitaria al disminuir el número de portadores del microorganismo (tabla 197.4). En 2018, en Estados Unidos se dispone de vacunas conjugadas autorizadas para prevenir enfermedades por Hib, neumocócicas y meningocócicas.

Los anticuerpos en suero pueden detectarse tan pronto como a los 7-10 días de la inyección inicial del antígeno. Los anticuerpos tempranos suelen ser de la clase IgM que pueden fijar complemento. Los anticuerpos IgM tienden a disminuir a medida que aumentan los anticuerpos IgG. Estos suelen tener un pico aproximadamente un mes tras la vacunación y en la mayoría de las vacunas persisten durante un tiempo tras un ciclo primario de vacunación. Las respuestas secundarias o de recuerdo ocurren más rápidamente y resultan de la rápida proliferación de linfocitos B y T de memoria.

La evaluación de la respuesta inmunitaria a la mayoría de las vacunas se lleva a cabo mediante la medición de los anticuerpos en plasma. Aunque la detección de anticuerpos en suero en niveles considerados protectores tras la vacunación puede indicar inmunidad, la pérdida de anticuerpos detectables en el tiempo no necesariamente indica susceptibilidad a la enfermedad. Algunas vacunas pueden inducir memoria inmunológica

dando lugar a una respuesta de recuerdo o anamnésica tras la exposición al microorganismo, que lleva a una protección contra la enfermedad. En algunas ocasiones, la respuesta inmunitaria celular se emplea para evaluar el estado del sistema inmunitario. Algunas vacunas (p. ej., tos ferina acelular) no tienen un correlato serológico aceptado de protección. Las vacunas vivas atenuadas recomendadas de rutina para niños y adolescentes comprenden sarampión, parotiditis y rubéola (SPR); SPR y varicela (SPRV); rotavirus, y varicela. Por otro lado, hay disponible una vacuna de la gripe viva atenuada tetravalente adaptada a frío (LAIV) para personas de 2 hasta 49 años que no presenten condiciones que les sitúen en un riesgo elevado de presentar complicaciones por gripe. Una eficacia llamativamente baja de esta vacuna durante las temporadas de gripe 2013-2016 ha llevado a que ya no se haya recomendado la LAIV en Estados Unidos para las temporadas 2016-2017 y 2017-2018; la LAIV se recomienda para la temporada 2018-2019. Las **vacunas vivas atenuadas** tienden a inducir respuestas inmunitarias a largo plazo. Se replican frecuentemente de forma similar a las infecciones naturales, hasta que una respuesta inmunitaria inhibe la reproducción. La mayoría de las vacunas se administran en programas de una o dos dosis. El propósito de las dosis repetidas, como la segunda dosis de la vacuna SPR o SPRV, es inducir la respuesta inmunitaria inicial en personas que no han respondido a la primera dosis. Como los virus gripales tienden a mutar para escapar a la inmunidad preexistente contra cepas previas, en general al menos una de las cepas de las vacunas antigripales cada año es diferente de las del año pasado. Por lo tanto, se recomienda la administración anual de las vacunas de la gripe.

Las restantes vacunas en el calendario recomendado para niños y adolescentes son vacunas inactivadas. Las **vacunas inactivadas** tienden a requerir múltiples dosis para inducir una respuesta inmunitaria adecuada, y tienen más probabilidad de necesitar dosis de recuerdo para mantener la inmunidad que las vacunas vivas atenuadas. Sin embargo, algunas vacunas inactivadas parecen inducir inmunidad a largo plazo, o quizás de por vida, tras una serie primaria, como la vacuna de la HepB y la vacuna de la polio inactivada.

EL SISTEMA DE VACUNACIÓN EN ESTADOS UNIDOS

Producción de vacunas

La producción de vacunas es principalmente responsabilidad de la industria privada. Muchas de las vacunas recomendadas de rutina en niños son producidas tan solo por un fabricante. Las vacunas con múltiples fabricantes incluyen Hib, hepatitis B, rotavirus, MCV4 (vacuna conjugada de meningococo frente a los serogrupos A, C, W135 e Y), toxoides diftérico y tetánico y tos ferina acelular (DTPa) y toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular (Tdap) para adolescentes y adultos. La vacuna contra la polio inactivada (VPI) como vacuna única solo tiene un fabricante, pero también está disponible en productos de combinación (DTPa-hepatitis B-VPI, DTPa-VPI/Hib y DTPa-VPI) de diversos fabricantes. La vacuna de la gripe para niños de 6-35 meses es producida por pocos fabricantes (v. <http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccines.htm> en relación con las vacunas existentes frente a la gripe). Las vacunas del SPR, del SPRV, de la varicela, la vacuna neumocócica conjugada (13-valente, VPC13) y las vacunas del tétanos y la difteria (Td) son igualmente producidas por compañías únicas.

Política de vacunación

Existen dos comités principales que elaboran recomendaciones de política de vacunación infantil: el Committee on Infectious Diseases (COID) de la AAP (el Red Book Committee) y el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los CDC. Una vez al año, la AAP, el ACIP, la American Academy of Family Physicians (AAFP) y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) publican un calendario de vacunación infantil y de adolescentes consensuado (www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html). Las recomendaciones del ACIP (<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/index.html>) son oficiales solo después de la adopción por el director de los CDC, lo que lleva a su publicación en el *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR Morb Mortal Wkly Rep)*. Las recomendaciones de la AAP están publicadas en *Pediatrics* y en el *Red Book*, que incluye su versión electrónica actualizada continuamente (aapredbook.org).

Financiación de las vacunas

Aproximadamente el 50% de las vacunas administradas de rutina a niños y adolescentes <19 años se compran a través de un contrato negociado por el gobierno federal con los fabricantes de vacunas autorizados. Existen tres fuentes principales de fondos para realizar la compra de las vacunas a través de este contrato.

Tabla 197.4 Características de las vacunas de polisacárido y conjugadas

CARACTERÍSTICA	CONJUGADA	DE POLISACÁRIDO
Respuesta inmunitaria dependiente de linfocitos T	Sí	No
Memoria inmunitaria	Sí	No
Persistencia de la protección	Sí	No
Efecto de refuerzo	Sí	No
Reducción estado de portador	Sí	No
Protección comunitaria	Sí	No
Ausencia de hiporreactividad	Sí	No

El mayor porcentaje procede del programa **Vaccines for Children (VFC)**, un programa federal (<http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/index.html>) establecido en 1993. Este cubre a los niños que reciben Medicaid, a los niños no asegurados y a los nativos americanos y los nativos de Alaska. Además, los niños infraasegurados sin cobertura respecto a vacunaciones pueden adscribirse al VFC, pero únicamente si acuden a un centro sanitario federal cualificado (<http://www.cms.gov/center/fqhc.asp>). En comparación con otras fuentes de fondos públicos que requieren la aprobación de cuerpos legislativos, los fondos del programa VFC están disponibles inmediatamente para nuevas recomendaciones. Estos fondos están disponibles solo si el ACIP vota la vacuna y la recomendación de su uso en el VFC, el gobierno federal negocia un contrato y la Office of Management and Budget (OMB) adjudica los fondos. El programa VFC puede proporcionar vacunas gratis a proveedores privados participantes para su administración a niños candidatos por cobertura bajo el programa. La segunda fuente federal principal es el **Section 317 Discretionary Federal Grant Program** para los estados y las localidades seleccionadas. Estos fondos deben ser aprobados anualmente por el Congreso de Estados Unidos y, al contrario que el VFC, no tienen requerimientos para su uso. La tercera fuente pública principal de fondos son las **estatales**.

El propio programa VFC no cubre los costes de la administración de las vacunas. Medicaid cubre las tarifas de administración de los niños enrolados en dicho programa. Los padres de otros niños candidatos para el VFC deben pagar las tarifas de su bolsillo, aunque la legislación estipula que no puede negarse el programa de vacunación a ningún niño candidato por incapacidad para pagar la tarifa de la administración. La Affordable Care Act (ACA) establece que todas las vacunas recomendadas por el ACIP e incluidas en los programas de vacunación anual consensuados han de ser proporcionadas por programas de seguros cualificados sin copago y no deducibles.

Seguimiento de la seguridad de las vacunas

El seguimiento de la seguridad de las vacunas es responsabilidad de la FDA, los CDC y los fabricantes de vacunas. Una parte crítica del seguimiento depende de los informes aportados al **Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)**. Se puede informar de los episodios adversos tras una vacunación llenando el formulario VAERS disponible en <http://www.vaers.hhs.gov> o llamando al 1-800-822-7967. Los informes de casos al VAERS pueden ser útiles para generar hipótesis sobre si las vacunas están causando ciertos síndromes clínicos. Sin embargo, por lo general no son útiles para evaluar la relación causal de las vacunas con el episodio adverso, porque la mayoría de los síndromes clínicos que ocurren tras la vacunación son similares a síndromes que ocurren en ausencia de vacunación, que constituyen las tasas de fondo. Para evaluar la causalidad suelen ser necesarios estudios epidemiológicos que comparen la tasa de incidencia del episodio adverso tras la vacunación con la tasa en individuos no vacunados. Una tasa mayor estadísticamente significativa en los individuos vacunados sería compatible con una relación de causalidad.

El **Vaccine Safety Datalink** consta de informes de pacientes ingresados y pacientes externos de algunas de las mayores organizaciones de planes de salud en Estados Unidos y proporciona una evaluación de la causalidad. Por otro lado, se ha formado la red **Clinical Immunization Safety Assessment (CISA)** para aconsejar a los médicos de atención primaria sobre la evaluación y manejo de los episodios adversos (<http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/CISA.html>). La red CISA facilita la colaboración de los CDC con expertos en seguridad de vacunas de centros médicos académicos importantes y refuerza la capacidad nacional de monitorización de la seguridad de las vacunas. (Se puede ver más información en <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringSafety/monitoring/cisa/index.html>.)

La Health and Medicine Division (HMD) de las National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, antes llamada Institute of Medicine (IOM), ha revisado independientemente una variedad de asuntos de interés en relación con la seguridad de las vacunas y ha publicado informes en los que se resumen sus hallazgos². Desde 2001 hasta 2004, el IOM publicó 8 informes que concluían que el conjunto de datos epidemiológicos no mostraba una asociación entre vacunas y **autismo**. En 2012, el informe del IOM (HMD) *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*³ revisó una lista de efectos adversos notificados asociados con 8 vacunas para evaluar los datos científicos, en caso de haber alguno, de relación entre la reacción adversa y la vacuna. El comité del IOM desarrolló 158 conclusiones de causalidad y asignó cada relación entre una vacuna y un problema de salud a 1 de 4 categorías de causalidad. El comité llegó a la

conclusión de que los datos existentes apoyaban de modo convincente una relación causal entre la **anafilaxia** y las vacunas de SPR, varicelozóster, gripe, hepatitis B, meningocócica y tétanos. Además, los datos favorecían el rechazo de 5 relaciones entre la vacuna y reacciones adversas, que incluían la vacuna SPR y autismo, vacunas de la gripe inactivadas y episodios de asma y parálisis de Bell, y SPR y DTPa y diabetes mellitus tipo 1. En la mayoría de los casos (135 pares de vacuna-reacción adversa), la evidencia era insuficiente para aceptar o rechazar una relación causal por la rareza de las reacciones. Globalmente, el comité concluía que son pocos los problemas de salud causados por las vacunas o claramente asociados a ellas.

En 2013, el HDM publicó el informe *Childhood Immunization Schedule and Safety: Stakeholder Concerns, Scientific Evidence, and Future Studies*. El HMD no descubrió pruebas de preocupaciones importantes en relación con la seguridad asociadas a la adherencia al programa recomendado de la vacunación en la infancia. En concreto, el HMD no encontró ninguna relación entre el calendario de vacunaciones infantiles y enfermedades autoinmunitarias, asma, hipersensibilidad, convulsiones, trastornos del desarrollo infantil, trastornos del aprendizaje o del desarrollo, o trastornos de déficit de atención o de conducta perturbadora. Además, el uso de calendarios no estandarizados es peligroso porque incrementa el periodo de riesgo de adquisición de enfermedades prevenibles con vacunas y aumenta el riesgo de vacunación incompleta⁴. Además, la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) solicitó a la Rand Corporation una revisión sistemática independiente del calendario de vacunaciones. La revisión concluyó que aunque algunas vacunas se asocian a acontecimientos adversos graves, los mismos son muy infrecuentes y se deben sopesar con los efectos beneficiosos protectores que ofrecen las vacunas. La AAP ha resumido la información sobre diversos problemas de seguridad y diferentes vacunas⁵.

El **National Vaccine Injury Compensation Program (VICP)**, creado en 1988, está diseñado para compensar a personas dañadas por vacunas del calendario de vacunación infantil y adolescente. Este programa se financia mediante un impuesto que deduce 0,75 dólares en las vacunas recomendadas por los CDC por enfermedad prevenida por dosis (p. ej., la vacuna antigripal trivalente está gravada con 0,75 dólares porque previene una enfermedad; la vacuna contra sarampión-parotiditis-rubéola está tasada con 2,25 dólares porque previene tres enfermedades). En 2018, este programa cubría todas las vacunas recomendadas de rutina que protegen a los niños frente a 16 enfermedades. El VICP se creó para proporcionar un sistema sin riesgos con una tabla de daños e intervalos de tiempo. En abril de 2018 se modificó la tabla para reflejar los cambios en la ley 21st Century Cures Act, que requería que el VICP cubriera las vacunas recomendadas para la administración sistemática en embarazadas. Todas las personas que aleguen daños por vacunas cubiertas deben informar primero al programa. Si el daño cumple los requisitos de la tabla, la compensación es automática. En caso contrario, el reclamante tiene la responsabilidad de probar la causalidad. Si se acepta la compensación, el reclamante no puede demandar al fabricante o al médico que administró la vacuna. Si el reclamante rechaza la compensación ofrecida por el sistema, puede introducirse en el sistema legal, lo que es infrecuente. La información sobre el VICP está disponible en <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation> o llamando al 1-800-338-2382. Todos los médicos que administren vacunas cubiertas por el sistema están obligados por ley a proporcionar el **Vaccine Information Statement (VIS)** aprobado al padre o tutor en cada visita antes de la administración de las vacunas. Se puede encontrar más información sobre el VIS en <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html>.

Administración de vacunas

Para asegurar su potencia, las vacunas deben almacenarse a las temperaturas recomendadas antes y después de su reconstitución. Se puede consultar un recurso integral para los profesionales sanitarios y recomendaciones sobre manejo y estrategias sobre las mejores prácticas (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/admin/storage/index.html>). Hay que comprobar las fechas de caducidad y descartar las vacunas caducadas. Las vacunas liofilizadas tienen una larga vida útil. Sin embargo, la vida útil de las vacunas reconstituidas es por lo general corta, desde 30 minutos en la vacuna de la varicela hasta 8 horas en la vacuna de SPR.

²<http://nationalacademies.org/hmd/Reports.aspx?filters=inmeta:activity=Immunization+Safety+Review>.

³<https://www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality>.

⁴Se puede ver más información sobre los informes en <http://nationalacademies.org/hmd/Reports.aspx>.

⁵<https://www.healthychildren.org/English/safety-prevention/immunizations/Pages/Vaccine-Studies-Examine-the-Evidence.aspx>.

Todas las vacunas tienen una vía preferente de administración, que está especificada en los envases y en las recomendaciones de la AAP y del ACIP. La mayoría de las vacunas inactivadas, incluyendo DTPa, hepatitis A, hepatitis B, Hib, vacuna de la gripe inactivada (IIV), VPH, VPC13, MCV4 y Tdpa, se administran por vía i.m. En cambio, las vacunas MPSV4 y las vacunas vivas atenuadas más comunes (SPR, SPRV y varicela) deben administrarse por vía s.c. La vacuna del rotavirus se administra por vía oral. La VPI y la PPSV23 (vacuna neumocócica polisacárida) pueden administrarse por vía i.m. o s.c. Una vacuna de la gripe, LAIV, cuando está recomendada, se administra por vía nasal, y otra vacuna de la gripe por vía intradérmica. El punto preferente para las inyecciones i.m. en lactantes y niños pequeños es la zona anterolateral del muslo. La longitud de aguja recomendada varía dependiendo de la edad y del tamaño: 16 mm en recién nacidos, 25 mm en lactantes de 2 a 12 meses y 25-32 mm en niños de mayor edad. En adolescentes y adultos, el punto recomendado para la inyección i.m. es el músculo deltoides, con longitudes de aguja de 25-32 mm aproximadamente en función del tamaño del paciente. La mayoría de las inyecciones i.m. pueden realizarse con agujas de calibre 23-25. Para las inyecciones s.c., las longitudes de aguja varían desde 16 hasta 19 mm con agujas de calibre 23-25.

Otros aspectos de la vacunación importantes para los pediatras y otros profesionales sanitarios se detallan en las páginas web que se recogen en la tabla 197.5.

CALENDARIO DE VACUNACIÓN RECOMENDADO

Todos los niños en Estados Unidos deberían vacunarse contra 16 enfermedades (figs. 197.1 y 197.2) (calendario actualizado anualmente disponible en <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html>).

La vacuna de la hepatitis B (**HepB**) se recomienda en tres dosis comenzando al nacer. La dosis al nacer, así como la inmunoglobulina frente a la hepatitis B (IGHB), es crítica para aquellos niños con madres positivas para el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) o en las que se desconoce el estado inmunitario. Se recomienda administrar la primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B a todos los recién nacidos en las 24 horas siguientes al nacimiento, la segunda dosis al cabo de 1-2 meses, con un intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis de 4 semanas, y la tercera dosis a los 6-18 meses de edad, asegurándose de que hayan transcurrido 8 semanas entre la segunda y la tercera dosis. Si se utiliza la vacuna combinada DTPa-HepB-PVI, es permisible un calendario de 4 dosis, que incluye la vacuna contra la hepatitis B sola al nacimiento y la vacuna combinada en las tres dosis siguientes.

Las series de **DTPa** consisten en 5 dosis administradas a los 2, 4, 6, 15-18 meses y 4-6 años de edad. La cuarta dosis puede administrarse a los 12 meses de edad siempre que hayan pasado al menos 6 meses desde la tercera dosis. La quinta dosis (recuerdo) de la vacuna DTPa no es necesaria si la cuarta dosis se administró a los 4 años de edad o más tarde. Se recomienda una dosis de preparado para adultos de Tdpa a todos los adolescentes a los 11-12 años de edad, aun cuando se les haya administrado una dosis de Tdpa o DTPa de forma accidental o como parte de la serie de rescate a los 7-10 años de edad. Los adolescentes entre 13 y 18 años que no recibieron la dosis de recuerdo de Tdpa a los 11-12 años deben recibir además una dosis única de Tdpa si han completado las series de difteria, tétanos y tos ferina (DTP)/DTPa. Puede administrarse la Tdpa en cualquier intervalo después de la última Td. La tabla 197.6 recoge una lista de los preparados en los que se combina la DTPa con otras vacunas. Se recomienda una dosis de Tdpa en las adolescentes embarazadas con cada gestación, preferiblemente entre las 27 y las 36 semanas de gestación, independientemente del tiempo transcurrido entre la última dosis de Tdpa o Td. Los datos de que se dispone actualmente sugieren que la vacunación más temprana en el periodo de 27 a 36 semanas incrementa al máximo la transferencia pasiva de anticuerpos al lactante. Esta recomendación se hizo en respuesta a datos que predecían la falta de protección de los lactantes cuando la madre había recibido la vacuna Tdpa antes de la gestación.

Existen tres preparados autorizados de vacuna **Hib** de antígeno único. La vacuna conjugada a toxoide tetánico (PRP-T) se administra en series de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad, y la vacuna Hib conjugada a una proteína de membrana externa meningocócica (PRP-OMP) se recomienda en series de 3 dosis a los 2, 4 y 12-15 meses de edad. La tercera vacuna Hib está autorizada como refuerzo en niños de 15 meses a 4 años. Hay varias vacunas en las que Hib es un componente, además de las vacunas conjugadas Hib de antígeno único (v. tablas 197.6 y 197.7).

La vacuna de la **gripe** está recomendada en todos los niños comenzando a los 6 meses de edad, con una edad mínima de 6 meses para la IIV y 24 meses de edad para la LAIV. Diversos preparados de vacuna de la gripe

están autorizados por la FDA según los diferentes grupos de edad⁶. Los niños entre los 6 meses y los 8 años de edad que son vacunados por vez primera deben recibir 2 dosis con al menos un intervalo de separación de 4 semanas. Si dichos niños solo recibieron una dosis única de IIV la estación previa, necesitan 2 dosis la siguiente estación. Para nuevas pautas, hay que seguir las instrucciones de dosificación en la declaración de la gripe, que es actualizada anualmente por los CDC (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/index.htm>) y la AAP (aapredbook.org). Por lo general, la vacuna de la gripe se administra en octubre o noviembre, aunque reporta beneficios incluso cuando se administra en un momento tan tardío como febrero o marzo, porque lo más común es que las estaciones de la gripe alcancen su máximo en febrero. Las personas de 9 años de edad o mayores deben recibir 1 dosis de vacuna de la gripe anualmente. Para la temporada de gripe de 2016-2017, el ACIP votó que no se debe utilizar la vacuna LAIV por su baja eficacia durante las tres temporadas de gripe previas.

La **VPI** debe administrarse a los 2, 4 y 6-18 meses de edad con una dosis de refuerzo entre los 4 y los 6 años de edad. Debe administrarse la dosis final de la serie a los 4 años de edad o más tarde y al menos 6 meses después de la dosis previa. La dosis final de la serie VPI debe administrarse a los 4 años de edad o más tarde con independencia del número de dosis previas, y el intervalo mínimo entre la tercera y la cuarta dosis es de 6 meses. En las series que contienen la vacuna contra la polio oral (VPO), el número total de dosis necesario para completar la serie es el mismo que se recomienda para el calendario de PVI en Estados Unidos. Solamente la documentación que especifique la recepción de la vacuna VPO trivalente constituye la confirmación de la vacunación, de acuerdo con las recomendaciones para la vacunación contra la polio en Estados Unidos. Esto es importante porque desde abril de 2016 ya no está disponible la vacuna VPO trivalente (VPOt) tras haberse eliminado el serotipo 2. Por lo tanto, los niños vacunados desde ese momento solamente han recibido los componentes de tipo 1 y 3 y ya no están inmunizados contra el tipo 2. Por el contrario, la PVI contiene los 3 serotipos de la polio. En relación con las recomendaciones de vacunación de rescate, véase el programa de vacunación pediátrica recomendado en <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/catchup.html>.

La **SPR** debe administrarse a los 12-15 meses de edad, seguida de una segunda dosis a los 4-6 años de edad. Antes de cualquier viaje internacional, los lactantes de 6 a 11 meses de edad deben recibir una dosis de la vacuna SPR. Se debe revacunar a estos niños con las dos dosis recomendadas habitualmente de la vacuna SPR comenzando a los 12 meses de edad. En los niños de 12 meses o mayores se deben administrar dos dosis antes de los viajes internacionales; la segunda dosis se debe administrar al menos 4 semanas después de la primera dosis.

Se deben administrar dos dosis de la vacuna de la **varicela**, la primera a los 12-15 meses de edad y la segunda a los 4-6 años de edad. La segunda dosis se puede administrar antes de los 4 años siempre que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la primera dosis. Se dispone de preparados de SPR y SPRV. Se prefiere la vacuna **SPRV tetravalente** en vez de administrar de modo separado las vacunas SPR y de la varicela en la visita que se realiza a los 4-6 años de edad. Debido a un ligero aumento en los accesos febriles asociados con la vacuna SPRV combinada en comparación con la administración simultánea de los productos separados, no se prefiere la SPRV sobre las vacunas SPR y de la varicela en la dosis inicial a los 12-15 meses de edad.

Puede proporcionarse protección frente a la enfermedad neumocócica y meningocócica con vacunas conjugadas o con vacunas polisacáridas. Las vacunas conjugadas ofrecen varios beneficios sobre las vacunas polisacáridas (v. tabla 197.4). Se recomienda la **VCP13** como serie de 4 dosis a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. En el último calendario de vacunaciones, la VCP13 es la única vacuna antineumocócica que aparece; se han eliminado las referencias a la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (VCP7) que estaba disponible previamente. Todos los niños sanos que pueden haber recibido la VCP7 como parte de la serie primaria ahora han superado la edad a la que se recomienda la vacuna antineumocócica. Se recomienda la PPSV23 en el caso de niños seleccionados con afecciones que los sitúen en riesgo de enfermedad neumocócica.

Una serie de 2 dosis de MCV4 incluye una dosis recomendada para todos los adolescentes de 11 a 12 años de edad y una dosis de recuerdo a los 16 años de edad. Si la primera dosis se administra a los 13-15 años de edad, debe administrarse una dosis de recuerdo a los 16-18 años de edad. No se requiere dosis de recuerdo si la primera dosis se administra a los 16 años

⁶Véase <http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/vaccines.htm> y <http://aapredbook.aappublications.org/site/news/vaccstatus.xhtml#flu>.

Tabla 197.5 Páginas web y recursos sobre vacunas

ORGANIZACIÓN	PÁGINA WEB
ASOCIACIONES DE PROFESIONALES SANITARIOS	
AAP Childhood Immunization Support Program American Academy of Family Physicians (AAFP) American Academy of Pediatrics (AAP) American Association of Occupational Health Nurses (AAOHN) American College Health Association (ACHA) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)—Immunization for Women American Medical Association (AMA) American Nurses Association (ANA) American Pharmacists Association (APhA) American School Health Association (ASHA) American Travel Health Nurses Association (ATHNA) Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC) Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO) Association of Teachers of Preventive Medicine (ATPM) National Medical Association (NMA) Society of Teachers of Family Medicine—Group on Immunization Education	http://www.aap.org/immunization/ http://www.familydoctor.org/online/famdocen/home.html http://www.aap.org/ http://www.aaohn.org/ http://www.acha.org/ http://www.immunizationforwomen.org/ http://www.ama-assn.org/ http://www.nursingworld.org/ http://www.pharmacist.com/ http://www.ashaweb.org/ http://www.athna.org/ http://www.apic.org/ http://www.astho.org/ http://www.atpm.org/ http://www.nmanet.org/ http://www.immunizationed.org/
ORGANIZACIONES SIN ÁNIMO DE LUCRO Y UNIVERSIDADES	
Albert B. Sabin Vaccine Institute Brighton Collaboration Center for Vaccine Awareness and Research—Texas Children's Center Children's Vaccine Program Every Child by Two (ECBT) Families Fighting Flu GAVI, the Vaccine Alliance Health on the Net Foundation (HON) Immunization Action Coalition (IAC) Infectious Diseases Society of America (IDSA) Institute for Vaccine Safety (IVS), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health National Academies: Health and Medicine Division National Alliance for Hispanic Health National Foundation for Infectious Diseases (NFID) National Foundation for Infectious Diseases (NFID)—Childhood Influenza Immunization Coalition (CIIC) National Network for Immunization Information (NNii) Parents of Kids with Infectious Diseases (PKIDS) PATH Vaccine Resource Library Vaccine Education Center at the Children's Hospital of Philadelphia Vaccinate Your Baby	http://www.sabin.org/ https://brightoncollaboration.org/public http://www.texaschildrens.org/departments/immunization-project http://www.path.org/vaccineresources http://www.ecbt.org/ http://www.familiesfightingflu.org/ http://www.gavialliance.org/ http://www.hon.ch/ http://www.immunize.org/ http://www.idsociety.org/Index.aspx http://www.vaccinesafety.edu/ http://www.nationalacademies.org/hmd/ http://www.hispanichealth.org/ http://www.idsociety.org/Index.aspx http://www.nfid.org http://www.immunizationinfo.net/ http://www.pkids.org/ http://www.path.org/vaccineresources http://www.chop.edu/service/vaccine-education-center/home.html http://www.vaccinateyourbaby.org/
ORGANIZACIONES GUBERNAMENTALES	
<i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i>	
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ACIP Vaccine Recommendations Current Vaccine Delays and Shortages <i>Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases</i> (also known as the <i>Pink Book</i>) Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases Public Health Image Library Travelers' Health <i>CDC Health Information for International Travel</i> (also known as the <i>Yellow Book</i>) Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) Vaccine Administration: Recommendations and Guidelines Vaccines and Immunizations Vaccines for Children Program Vaccines for Children—Vaccine Price List Vaccine Information Statements Vaccine Safety Vaccine Storage and Handling <i>Department of Health and Human Services (HHS)</i> National Vaccine Program Office (NVPO) <i>Health Resources and Services Administration</i> National Vaccine Injury Compensation Program <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)</i> Vaccines <i>World Health Organization (WHO)</i> Immunization, Vaccines, and Biologics	http://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/shortages/ https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html https://phil.cdc.gov/phil/home.asp http://www.cdc.gov/travel/ https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/table-of-contents http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/vaers.html http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/default.htm http://www.cdc.gov/vaccines/ http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/index.html http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/awardees/vaccine-management/price-list/index.html http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html http://www.cdc.gov/vaccinesafety/index.html http://www.cdc.gov/vaccines/recs/storage/default.htm http://www.hhs.gov/nvpo/ http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/ https://www.niaid.nih.gov/about/vrc http://www.who.int/immunization/en/

**Calendario de vacunaciones recomendado para niños y adolescentes de 18 años o menos
Estados Unidos, 2019**

Estat apertenent al districte han estat les més baixos per la totalitat dels països que han publicat dades a l'Índex de Transparència. Un percentatge de resultats entre el menor i el major, i tot i que es poden trobar dades d'altres països, no s'ha pogut fer una comparació.

Notes

Calendario de vacunaciones recomendado para niños y adolescentes de 18 años o menos. Estados Unidos. 2019.

Las recomendaciones sobre los visuales en presentaciones (que se refieren a la disposición de los contenidos) son las que más se han estudiado y tienen una mayor evidencia empírica.

información adicional

- Consultar las convenciones sobre los tratados del ACP-UE para obtener más información sobre la legislación europea.
 - Se presentan trámites para establecer una lista de países que el resto de países en el Tratado de Punto y Circunferencia. Los países que no cumplen con las peticiones establecidas en el ACP-UE tienen que ser excluidos de la lista.
 - Basé el cálculo del límite establecido en el Tratado de Punto y Circunferencia en 4 meses, un desplazamiento entre meses indicados.
 - Un intervalo comprendido entre el 70 y el 100% de la cifra fija establecida.
 - Se considera que las visitas han sido de duración mínima de 48 horas dentro de la red de servicios o el territorio establecido. Una visita realizada durante más de 48 horas dentro de la red de servicios o el territorio establecido es de duración máxima de 48 horas y se considera que es la visita adecuada. La visita separada de la visita principal de la cifra establecida por el intervalo establecido. Pueden tener más personas en la tabla 1-1-Delimitación de períodos y duración de las visitas y vacaciones en Servicio Básico y Circunferencia. Los resultados se obtienen en la tabla 1-2-Delimitación de períodos y duración de las visitas y vacaciones en Servicio Básico y Circunferencia.
 - Los informes sobre las visitas y procedimientos de verificación deben ser presentados en formato digital y en papel.
 - Para la verificación de las visitas se deben establecer los siguientes criterios en la Tabla 4-1. Verificación de las visitas con criterios de duración y frecuencia, en General Básico y Circunferencia. Los criterios establecidos en la tabla 4-1 son los criterios que se deben cumplir para que se considere que las visitas se realizan de acuerdo con la legislación europea. Verificación de las visitas con criterios de duración y frecuencia, en General Básico y Circunferencia. Los criterios establecidos en la tabla 4-2 son los criterios que se deben cumplir para que se considere que las visitas se realizan de acuerdo con la legislación europea.
 - Las visitas realizadas están en acuerdo con el criterio de acuerdo con la legislación europea establecida en la legislación europea.
 - El criterio de acuerdo con la legislación europea establecida en la legislación europea es que las visitas se realizan de acuerdo con la legislación europea establecida en la legislación europea.

Vacunación contra difteria, tetano y los无形 (DTP) (edad mínima: 6 meses [4 años para Niños en guardería])

Vaccination hesitations

- Procedimientos:** la madre se pase administrar las pastillas rectales a los 12 meses de edad si han tenido un brote de infección dentro de 3.

an Army National Guard of Mexico

- #### **Volumen de receta**

Vacunación contra *Hemophilus influenzae*

- Vacuación sistemática**

Vacunación de recién nacidos

- Dandy T 1 les 7-11 meses: se inicia con la leche 2 al mes.
si un mamá desearía lo daria el 1º año con dos 1/2 tazas al día
y 2 onzas se desearía de los dobles 2 1/2 (de las 10 onzas).

Dandy T 1 los 12-14 meses: se inicia la leche 2 tazas/mes
al meseo (desarrollo desearía tener la mitad).

Dandy T 2 arriba de los 12 meses y desearía 2-3 veces de los 15 meses
se recomienda la doble 2 1/2 tazas/dia 2-3 veces/dia de los 16-20.

2 docto de Pedro 18/10/2010 de los 12, 18 meses: se recomienda
la doce 1/2 tazas/dia en los 12-14 meses p. el menor lo tiene que
desear de la doce 3.

No recomendado a los 15-18 meses 1 taza.

[View details](#)

- #### Situaciones especiales

• Aspiraciones económicas o financieras (incluyendo en la medida de lo posible).

- 12-29 meses:**

 - No debe haber más de 1 respuesta de los 12 meses; 1 hora, respuestas p/p y/o en 8 semanas.
 - 2 o más respuestas dentro de los 12 meses; 1 hora cada respuesta.
 - 6 respuestas dentro de la última prueba.

Resumen no recomendado para *Cortes de desarrollo* u *intervención*:

 - 1 hora.

Exploración en la programación:

Algunos no alcanzan los 12 meses de edad competencia:

 - 1 hora (prácticamente), 12 meses 14 días antes.

de su intervención.

Indicación para el *WISC*:

12-29 meses:

No recomendado si tienen 1 año/a, también que sea 12 mes/a o de edad.

• In August 2009, the U.S. Environmental Protection Agency (EPA) proposed a rule to limit greenhouse gas emissions from new power plants.

- La inactivación de los anticuerpos de los virus, también comprende la neutralización de la actividad vírica.
 - Puede no volucrarse de 4-5-10 años
 - 1 año
 - Deficiencia de inmunoglobulinas, deficiencia de los componentes inactivantes del complemento: 1-2-3-4-5 años
 - Una vez cumplida la edad, el sistema del S.I. permanece estable.

2. *Body weight status among children*.

- Vacunación contra la hepatitis A**
adultos: 1 dosis; 12-18 meses para los niños; una

从现在开始

- Valoración sistemática**
• Se lleva a cabo en la medida que se van realizando las evaluaciones.
• **Veda** separadamente entre 1 y 10 puntos, intercalando evaluaciones.
• Los resultados son los que se obtienen al finalizar el examen, ya sea
completado o no, en el tiempo establecido.

Wiederholen Sie gesprochene Wörter.

- Cognitives per xato o de 2 anys d'edat o més avançada (entre 15 i 20 mesius) i/o límit. Inclusió en centres notables fins a 6 anys.
 - Los adolescents de 11-18 anys no estan a nivells psíquics, socials i/o físics i/o intel·lectuals. Tardades, no i/o més avançades de 2 anys (11-12 i/o més) i/o en un període d'entre 4 anys (15 T y 21-22 anys) respecte per comunitat a les 12 mesius).

Fig. 197.1 Calendario de vacunaciones recomendado para niños y adolescentes de 18 años o menos, Estados Unidos, 2019. (Por cortesía de US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2019. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz-child-adolescent.html>.)

<p>Enfermedad degenerativa y otras infecciones bacterianas: respuesta inmunitaria a las bacterias patógenas; completa o adquirida. Infectada por el VPH; insuficiencia renal crónica; enfermedad ocular; aspergillosis endémica; leishmaniasis; enfermedad de Hodgkin; y otras enfermedades autoinmunes o inmunosupresoras; infección vírica; malabsorción; hipertensión; tendencia a ataques súbitos; enfermedades cardíacas.</p> <p>VFC infantil (edad)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contraparte adulta (immunidad):[†] VFC - Unión de MCV2-1 con el MCV2-2 (el primero es más antiguo que el segundo dentro del grupo de MCV2). - Antígeno de 5 líneas de VFC (el 2º con el MCV2-2 es dominante). - Los niños de 5 años tienen la inmunidad adquirida y las personas adultas tienen la inmunidad pasiva. - No vacunado con MCV2-2-1 contra el MCV2-2 del grupo de los patógenos de la vacuna tienen niveles de VFC y una respuesta clínica a MCV2-2-1 a los dosis de 10 µg/ml. - No vacunados con 1 dose de MCV2-2-1, 1 dose de MCV2-3-2 y 1 dose de MCV2-2-1 con 1 dose de MCV2-2-2 tienen una respuesta de VFC similar a los que recibieron 1 dose de MCV2-2-1 y 1 dose de MCV2-2-2. - Dosis para MCV2-2-1 contra los MCV2-2-2, vacunas de MCV2-2-1 y MCV2-2-2 tienen una respuesta similar a la de los que recibieron 1 dose de MCV2-2-1 y 1 dose de MCV2-2-2. <p>Monosacárido carbohidrato</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muy bajo riesgo con MCV2-2-1 (dosis de MCV2-2-1 sin la tercera) o dosis de VFC. - Se recomienda en las infecciones con un paciente que no ha recibido respuesta bacteriana al tratar con una dosis de VFC. - Una sola dosis de VFC es suficiente para proteger contra las infecciones con los tipos 6, 14, 44 y 45 de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sobre la vacunación monosacáridica con ACIP. 	<p>Vacunación contra el rotavirus vacuna multivalente (separadas)</p> <p>Vaccinovirus sistématico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Receta de 1 año: 1 dose a los 2 y 4 meses. - Receta de 1 año: 1 dose a los 2, 4 y 6 meses. - Si alguna parte de la serie es Rotavirus (que se administra con Vacuna de MCV2-2-1), las: <p>Vacunación contra la varicela y daño en la niña: 4-6 meses</p> <p>Vaccinovirus sistema</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nivel de 2 años: 12-18 meses a 4 años. - La edad es un punto importante en la protección contra el virus varicela en la edad. Los niños con una edad menor que 4 años tienen una tasa de 20%. - 9-12 años de edad: aumento de la tasa a 15%. - 13 años de edad: aumento de la tasa a 10%. - La edad responde bien al uso de MMRV en 12 años.
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fig. 197.1 (cont.)

Tabla 197.6 Vacunas combinadas autorizadas y disponibles en EE.UU.

PRODUCTO VACUNAL (FABRICANTE)*	NOMBRE COMERCIAL (AÑO DE AUTORIZACIÓN)	COMPONENTES	EADAS RECOMENDADAS	
			Serie primaria	Dosis de refuerzo
DTPa-PVI/Hib (Sanofi Pasteur)	Pentacel (2008)	DTPa-VPI + PRP-T	2, 4 y 6 meses	15 a 18 meses
DTPa-HepB-PVI (GlaxoSmithKline)	Pediarix (2002)	DTPa + HepB + VPI	2, 4 y 6 meses	
DTPa-PVI (GlaxoSmithKline)	Kinrix (2008), Quadracel (2015)	DTPa + VPI		4 a 6 años de edad: Refuerzo para 5. ^a dosis de DTPa Refuerzo para 4. ^a dosis de VPI
HepA-HepB (GlaxoSmithKline)	Twinrix (2001)	HepA + HepB	>18 años de edad; 0, 1 y 6 meses [†]	
MMRV (Merck & Co, Inc.)	ProQuad (2005)	SPR + varicela		4 a 6 años

*El guion (-) indica que los productos son suministrados en su forma final por la casa fabricante y no requieren mezcla o reconstitución por el usuario; la barra inclinada (/) indica que los productos son mezclados o reconstituidos por el usuario.

[†]Aunque ProQuad está disponible para la primera dosis (a los 12-15 meses de edad), los CDC recomiendan administrar la primera dosis de la vacuna SPR y de la vacuna de la varicela en este grupo de edad, salvo que el paciente o el cuidador exprese otra preferencia para la vacuna SPR.

DTPa, toxoides difterico y tetánico y toxina acelular; HepA, vacuna de la hepatitis A; HepB, vacuna de la hepatitis B; VPI/Hib, vacuna de la polio inactivada trivalente y vacuna *Haemophilus influenzae* tipo b; SPRV, vacuna del sarampión, parotiditis, rubéola y varicela; PRP-T, polisacárido capsular de *H. influenzae* tipo b (poliribosíl-ribitol279fósforato [PRP]) unido covalentemente al toxoide tetánico (PRP-T).

Adaptada de Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al: Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR 62(2):1-28, 2013.

de edad. Además, la MCV4 debe administrarse a personas de 2 meses a 55 años de edad con afecciones subyacentes que los sitúen en alto riesgo de enfermedad meningocócica. Además, se recomiendan 2-3 dosis de la vacuna **antineumocócica B (MenB)** en personas de ≥10 años de edad con aumento del riesgo de enfermedad meningocócica.

La vacuna de la **hepatitis A**, autorizada para ser administrada a niños ≥12 meses, se recomienda para administración universal a todos los niños de 12-23 meses y para determinados grupos de alto riesgo. Las dos dosis de la serie deben estar separadas al menos por 6 meses. Los niños que hayan recibido 1 dosis de la vacuna de la hepatitis A antes de los 24 meses de edad deben recibir una segunda dosis 6-18 meses después de la primera dosis. En los individuos de 2 años de edad o mayores que no hayan recibido aún la segunda dosis de la serie de la vacuna de la hepatitis A, se puede administrar 2 dosis de vacuna separadas por 6-18 meses si se desea inmunidad frente a

la infección por el virus de la hepatitis A. Esto es particularmente importante en las personas con hepatopatía crónica, trastornos de la coagulación, hombres que mantienen relaciones sexuales homosexuales, consumo de drogas por vía inyectable o no inyectable, indigentes, personas expuestas al virus de la hepatitis A en el trabajo, personas que viajan, y personas con un contacto estrecho con adoptados internacionales. Antes de cualquier viaje internacional, los lactantes de 6 a 11 meses de edad deben recibir una dosis de la vacuna contra la hepatitis A. Se debe revacunar a estos niños con las dos dosis de vacuna contra la hepatitis A recomendadas de forma sistemática comenzando a los 12 meses de edad. En los niños de 12 meses o mayores no vacunados se deben administrar dos dosis antes de un viaje internacional a países con una endémicidad elevada o intermedia de la hepatitis A; la segunda dosis se debe administrar al menos seis meses después de la primera dosis.

Calendario de actualización vacunal para personas de 4 meses a 18 años que comienzan tarde o que tienen un retraso de más de 1 mes, Estados Unidos, 2019.

La figura siguiente muestra el calendario de actualizaciones regular y las breves diferencias entre días para los niños de las visitas de la sección infantil. Puedes usarlo para recordar la rutina en el hogar, independientemente del tiempo que haya transcurrido entre las clases. Utilizar la sección adecuada para la edad del niño. Utilizar siempre visto hasta cumplir la mitad de la figura 102-1 y las notas siguientes.

Fig. 197.2 Calendario de actualización vacunal para personas de 4 meses a 18 años que comienzan tarde o que tienen un retraso de más de 1 mes, Estados Unidos, 2019. (Por cortesía de US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2019. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>.)

Se recomienda la vacuna **VPH9v** a los 11-12 años de edad, aunque se puede iniciar tan pronto como a los 9 años en niños y niñas. En los que inician la serie antes del 15.^º cumpleaños, el calendario recomendado es 2 dosis de la vacuna VPH9v. El intervalo mínimo es 5 meses entre la primera y la segunda dosis. Si la segunda dosis se administra con un intervalo más corto, se debe administrar una tercera dosis un mínimo de 12 semanas después de la segunda dosis y un mínimo de 5 meses después de la primera dosis. Para las personas que inician las series en el 15.^º cumpleaños o después, el calendario recomendado es 3 dosis de la vacuna VPH9v. Los intervalos mínimos son 4 semanas entre la primera y la segunda dosis, 12 semanas entre la segunda y la tercera dosis, y 5 meses entre la primera y la tercera dosis. En los niños con antecedentes de abuso o agresión sexual, el ACIP recomienda la vacunación sistemática contra el VPH comenzando a los 9 años de edad. En varones y mujeres con inmunodeficiencias primarias o secundarias, como deficiencias de linfocitos B, defectos completos o parciales de los linfocitos T, VIH, neoplasias malignas, trasplante, y enfermedad autoinmunitaria o tratamiento inmunodepresor, el ACIP recomienda la vacunación con tres dosis de VPH9v (0, 1-2 y 6 meses) porque la respuesta inmunitaria a la vacunación podría estar atenuada. Se puede utilizar la vacuna VPH9v para continuar o completar la serie de vacunación en los pacientes que comenzaron con VPH4v o VPH2v.

Existen dos vacunas de **rotavirus**, RotaTeq (RV5) y Rotarix (RV1). Con ambas vacunas, la primera dosis puede administrarse a una edad tan temprana como las 6 semanas y debe hacerse como máximo en la semana 14 y 6 días. La dosis final de la serie debe administrarse no más tarde de los 8 meses de edad. La vacuna RV5 se administra en 3 dosis con una separación de al menos 4 semanas. No debe comenzarse la vacunación en los lactantes de 15 semanas de edad y mayores, tal como se expresa en el programa de vacunación.

El calendario actual, con exclusión de la vacuna de la gripe, puede requerir hasta 34 dosis, 31 de las cuales han de administrarse mediante inyección. De las dosis, 25 se recomiendan antes de alcanzar los 2 años de edad. La vacunación frente a la gripe, que comienza a los 6 meses de edad, puede añadir otras 20 inyecciones hasta los 18 meses de edad. Para reducir la carga de inyecciones, existen varias combinaciones de vacunas disponibles (v. tabla 197.6).

El calendario de vacunación infantil y adolescente recomendado establece una visita de rutina a los 11-12 años de edad. La MCV4, la Tdpa de recuerdo y la vacuna VPH9v deberían administrarse en esta visita. La vacuna de la gripe debe administrarse anualmente. Además, la visita de los 11-12 años es también un momento oportuno para revisar todas las vacunaciones que el adolescente ha recibido previamente, para proporcionar cualquier dosis que falte y para revisar otros servicios preventivos apropiados para la edad. La visita de los 11-12 años establece una importante plataforma para incorporar otras vacunas. Puede obtenerse información sobre el estado actual de las nuevas vacunas autorizadas y recomendaciones⁷.

Para los niños con al menos un mes de retraso en sus vacunaciones hay calendarios de puesta al día disponibles para edades de 4 meses a 18 años (<http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/catchup.html>). También se dispone de calendarios de vacunación interactivos para niños <6 años de edad en <https://www.vacscheduler.org> y para adolescentes en <https://www.vacscheduler.org>. Solo se deben aceptar como prueba de vacunación los registros escritos o electrónicos fechados y autenticados. En general, en caso de duda se debe considerar que una persona con estado de vacunación desconocido o incierto es «susceptible a padecer la enfermedad», y

⁷<http://aapredbook.aappublications.org/site/news/vaccstatus.xhtml> y <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM093833>

Tabla 197.7

Vacunas recomendadas para niños y adolescentes con afecciones subyacentes o en alto riesgo

VACUNAS	SITUACIONES ESPECIALES
VPC13 (y PPSV23 en algunas situaciones)	Cardiopatía crónica (particularmente cardiopatía congénita cianótica e insuficiencia cardiaca), neumopatía crónica (incluyendo asma tratada con corticoides orales a dosis altas), hepatopatía crónica, insuficiencia renal crónica Diabetes mellitus Fuga de líquido cefalorraquídeo Implante coclear Enfermedad drepanocítica y otras hemoglobinopatías Asplenia anatómica o funcional Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) Síndrome nefrótico Enfermedades asociadas a tratamiento con inmunodepresores o radioterapia, como neoplasias malignas, leucemias, linfomas y enfermedad de Joaquín Neoplasia maligna generalizada Trasplante de órgano sólido Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas Mieloma múltiple
HepA	Hepatopatía crónica Trastornos de los factores de la coagulación Hombres que mantienen relaciones sexuales homosexuales Consumo de drogas inyectadas o no inyectadas Indigencia Trabajo con el virus de la hepatitis A Viaje a países con endemidad elevada o intermedia de hepatitis A Contacto personal estrecho con un adoptado internacional (p. ej., en el hogar o cuidador frecuente)
Gripe	Alergia al huevo más grave que habones
MCV4	Asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica) Deficiencia persistente de componentes del complemento Residentes o viajeros a países del cinturón de meningitis africano o peregrinos a la Hajj Durante brotes causados por un serogrupo contenido en la vacuna Infección por el VIH
MenB	Asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica) Niños con deficiencia persistente de componentes del complemento Durante brotes por el serogrupo B
Hib	Personas con mayor riesgo de enfermedad por Hib, como pacientes tratados con quimioterapia o con asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica), infección por el VIH, deficiencia de inmunoglobulinas o deficiencia de componentes iniciales del complemento Receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) Esplenectomía programada
HepB	Lactantes nacidos de madres HBsAg-positivas o de madres cuyo estado de HBsAg es desconocido (administrar la vacuna en las 12 h siguientes al nacimiento)
VPH	Enfermedades que causan inmunodepresión, incluyendo infección por el VIH Antecedente de abuso o agresión sexual

De Centers for Disease Control and Prevention: Child and adolescent schedule. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>

se deben iniciar sin retraso todas las vacunaciones recomendadas con un calendario adecuado para la edad actual de la persona. No hay pruebas de que la administración de vacunas a receptores ya vacunados sea peligrosa.

VACUNAS RECOMENDADAS EN SITUACIONES ESPECIALES

Existen 8 vacunas (VCP13, PPSV23, MCV4, MenB, gripe, Hib, HepA y HepB) recomendadas para niños y adolescentes con mayor riesgo de complicaciones por enfermedades prevenibles con vacunas o para niños con mayor riesgo de exposición a estas enfermedades, que se encuentran fuera de los grupos de edad para los que se recomiendan normalmente estas vacunas (la PPSV23 y la MenB no se recomiendan de rutina en ninguno de los grupos de edad de los niños y solo se utiliza en los niños con afecciones de alto riesgo; v. tabla 197.7). En el programa de vacunación recomendado pueden encontrarse las recomendaciones específicas para el empleo de estas vacunas en niños con diversas afecciones de base.

Se recomienda la VPC13 en todos los niños de 24 meses a 5 años con determinadas afecciones médicas que los sitúen en riesgo de enfermedad neumocócica. Esta recomendación incluye a los niños con enfermedad de células falciformes y otras hemoglobinopatías, como la hemoglobina SS, la hemoglobina S-C o la hemoglobina S-β-talasemia, o a niños funcional o anátomicamente asplénicos, niños con infección por VIH y niños con enfermedad crónica (v. tabla 197.7). (Se pueden ver más recomendaciones sobre la vacuna antineumocócica en <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd-pneumo/hcp/who-when-to-vaccinate.html>.)

Los niños con riesgo elevado de enfermedad neumocócica también deberían recibir PPSV23 para generar inmunidad a serotipos no incluidos en la vacuna 13-valente conjugada. La PPSV23 debe administrarse en el 2.^a cumpleaños o después y debería seguir a la serie completa de VPC13 tras al menos 6-8 semanas. Se recomiendan dos dosis de PPSV23, con un intervalo de 3-5 años entre dosis. La vacunación de niños mayores de 5 años con enfermedades de alto riesgo puede realizarse con VPC13 y/o PPSV23, dependiendo de la enfermedad y de los antecedentes de vacunación. Cuando está indicada la administración de VPC13 y PPSV23, se debe administrar primero VPC13. No se deben administrar las dos vacunas en la misma visita.

La MCV4 se recomienda en personas de ≥2 meses de edad infectadas por el VIH, niños con asplenia anatómica o funcional (incluyendo enfermedad drepanocítica), y niños con deficiencia persistente de componentes del complemento (incluye personas con deficiencias hereditarias o crónicas de C3, C5-9, properdina, factor D o factor H, o que tomen ecilizumab).

Se recomienda la vacuna contra el meningococo B (MenB) en personas de ≥10 años de edad con riesgo elevado de enfermedad meningocócica. Esto incluye a personas con deficiencias del complemento o asplenia anatómica o funcional, personas con mayor riesgo por brotes de enfermedad meningocócica del serogrupo B, y microbiólogos que habitualmente están expuestos a aislados de *Neisseria meningitidis*. Los adultos jóvenes de 16-23 años de edad (intervalo preferido: 16-18 años) que no tienen riesgo elevado de enfermedad meningocócica se pueden vacunar con cualquiera de las dos vacunas contra MenB, que no son intercambiables, para obtener protección a corto plazo contra la mayor parte de las cepas de la enfermedad meningocócica del serogrupo B.

Tabla 197.8 Vacunaciones recomendadas para viajes internacionales*

VACUNACIONES	DURACIÓN DEL VIAJE	
	Corto, <1 mes	Largo plazo, residencial, >1 mes
Revisar y completar el calendario infantil y del adolescente (v. texto para más detalles)	+	+
• Las vacunas DTPa, poliovirus, neumocócicas y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b pueden administrarse en intervalos de 4 semanas si es necesario completar el calendario recomendado antes de la salida		
• Gripe		
• SPR: 2 dosis adicionales si era menor de 12 meses en la primera dosis		
• Enfermedad meningocócica (MenACWY) [†]		
• Rotavirus		
• Varicela		
• Virus del papiloma humano (VPH)		
• Hepatitis A: administrar 2 adicionales si era menor de 12 meses en la primera dosis ^{‡§}		
• Hepatitis B [§]		
• Tdpa		
Fiebre amarilla	+	+
Fiebre tifoidea [¶]	±	+
Rabia ^{**}	±	±
Encefalitis japonesa ^{††}	±	+
Cólera [#]	±	±

*V. caps. sobre las enfermedades específicas en el Libro Amarillo de los CDCs. Para otras fuentes de información, v. texto.

[†]Recomendada para regiones de África con infección endémica y durante las epidemias locales, y requerida para viajar a Arabia Saudí durante la Hajj.

[‡]En lactantes de 6-11 meses de edad se recomienda la primera dosis antes de la salida para cualquier viaje internacional. En niños no vacunados de 12 meses o mayores, esta vacuna está indicada antes de viajes a áreas con tasas de endemidad intermedia o elevada de infección por el virus de la hepatitis A.

[§]Si no hay tiempo suficiente para completar la serie primaria de 6 meses, puede administrarse una serie acelerada.

^{||}En regiones con infección endémica, véase Health Information for International Travel (<http://www.cdc.gov/travel>). Debido al riesgo de acontecimientos adversos graves después de la vacunación contra la fiebre amarilla, se debe vacunar solo a las personas que: 1) tengan riesgo de exposición al virus de la fiebre amarilla (VFA), o 2) que requieran la prueba de la vacunación para entrar en un país.

[#]Indicada en viajeros que consumirán alimentos y líquidos en zonas de baja salubridad.

^{**}Indicada en individuos con alto riesgo de exposición a animales (especialmente a perros) y en personas que viajan a países con infección endémica.

[¶]En regiones con infección endémica (v. Health Information for International Travel). En actividades de alto riesgo en zonas en las que se esté dando un brote se recomienda la vacunación, incluso para viajes cortos.

^{††}Se recomienda la vacuna contra el cólera (CVD 103-HgR, Vaxchora) en viajeros adultos (18-64 años de edad) que viajan a una región con transmisión activa de *Vibrio cholerae* O1 toxigeno.

+, recomendada; ±, considerar; DTPa, toxoides de difteria y tétanos y tos ferina acelular.

Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Travelers' health. <https://wwwnc.cdc.gov/travel>.

Se recomiendan las vacunas contra **Hib** y **HepA** en los niños con determinadas enfermedades de alto riesgo. Se recomienda la vacuna contra **HepB** en los lactantes nacidos de madres HBsAg-positivas o madres cuyo estado de HBsAg se desconoce (administrar la vacuna en las 12 horas siguientes al nacimiento) (v. tabla 197.7).

Además de las vacunas recomendadas en el calendario para niños y adolescentes, existe una serie de vacunas disponibles para niños que vayan a **viajar** a zonas del mundo donde ciertas enfermedades infecciosas son comunes (tabla 197.8). Las vacunas para viajeros comprenden fiebre tifoidea, hepatitis A, hepatitis B, encefalitis japonesa, MCV4 o MPS4, cólera, rabia y fiebre amarilla, dependiendo de la zona y las circunstancias del viaje. El **sarampión** es endémico en muchas partes del mundo. Los niños de 6-11 meses deben recibir una dosis de las vacunas SPR y de la hepatitis A previa al viaje internacional. Sin embargo, las dosis de las vacunas SPR y hepatitis A recibidas antes de los 12 meses de edad no deben tenerse en cuenta para determinar si se ha completado el calendario de dos dosis de SPR recomendado. En los niños de ≥12 meses de edad no vacunados se deben administrar dos dosis antes del viaje internacional, siguiendo el calendario recomendado. (Puede obtenerse información adicional sobre vacunas para viajes internacionales en <http://wwwnc.cdc.gov/travel/>.)

Las recomendaciones de vacunación en niños con **afecciones causantes de inmunodepresión**, ya sea de forma primaria (heredada) o secundaria (adquirida), varían según la enfermedad subyacente, el grado de inmunodeficiencia, el riesgo de exposición a enfermedades y la propia vacuna (tabla 197.9 y fig. 197.3). La vacunación de niños inmunodeprimidos plantea los siguientes problemas potenciales: la incidencia o gravedad de algunas enfermedades prevenibles con vacunas es más elevada, por lo que determinadas vacunas se recomiendan específicamente para ciertas condiciones; las vacunas pueden ser menos eficaces durante el período de inmunocompetencia alterada y puede que tengan que repetirse cuando se restablezca la inmunocompetencia; y, debido a la alteración de la inmunocompetencia, algunos niños y adolescentes pueden tener mayor riesgo de una reacción adversa tras recibir una vacuna viral viva. Las vacunas vivas atenuadas

generalmente están contraindicadas en personas inmunodeprimidas. Existen algunas excepciones, como la **SPR**, que puede administrarse a niños con infección por VIH siempre que estén asintomáticos o sintomáticos sin evidencia de una inmunodepresión grave, y la vacuna de la **varicela**, que puede administrarse a niños con VIH si el recuento de linfocitos CD4⁺ es de al menos el 15%. En estas situaciones no se recomienda la SPRV.

La inmunocompetencia alterada debe incitar a la precaución respecto al rotavirus; sin embargo, la vacuna está contraindicada en niños con la enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave. Las vacunas inactivadas pueden administrarse en niños inmunodeprimidos, aunque, dependiendo del déficit inmunitario, su eficacia podría no ser óptima. Los niños con déficit del complemento pueden recibir todas las vacunas, incluidas las vivas atenuadas. En cambio, los niños con trastornos fagocíticos pueden recibir tanto vacunas virales inactivadas como vivas atenuadas, pero no pueden recibir vacunas bacterianas vivas atenuadas.⁸

Los corticoides pueden suprimir el sistema inmunitario. Los niños que estén recibiendo (≥ 2 mg/kg/día o ≥ 20 mg/día de prednisona o equivalente) durante 14 días o más no deben recibir vacunas vivas hasta que se haya interrumpido el tratamiento durante al menos un mes. Los niños con los mismos niveles de dosis pero con tratamiento <2 semanas pueden recibir vacunas virales vivas en cuanto se interrumpe el tratamiento, aunque algunos expertos recomiendan esperar dos semanas desde la interrupción del mismo. Los niños que reciben dosis menores de corticoides pueden ser vacunados durante el tratamiento.

Los niños y adolescentes con neoplasias y aquellos con trasplante de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas y terapia inmunosupresora o radioterapia no deben recibir vacunas vivas bacterianas o virales dependiendo de su estado inmunitario. Los niños que se han sometido a quimioterapia por leucemia pueden requerir la revacunación con dosis únicas apropiadas para su edad de las vacunas administradas previamente. Los

⁸<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/applications/a/immuno-table.pdf>

Tabla 197.9

Vacunación de personas con inmunodeficiencias primarias y secundarias

PRIMARIA

CATEGORÍA	INMUNODEFICIENCIA ESPECÍFICA	VACUNAS CONTRAINDICADAS*	VACUNAS RECOMENDADAS POR RIESGO ESPECÍFICO*	EFICACIA Y COMENTARIOS
Linfocitos B (humoral)	Importantes deficiencias de anticuerpos (p. ej., agammaglobulinemia ligada a X e inmunodeficiencia común variable)	VPO ^a Viruela ^b LAIV BCG Virus de la fiebre amarilla (VFA) y vacunas con bacterias vivas ^e No hay datos para las vacunas contra rotavirus	La IIV anual es la única vacuna que se administra a pacientes que reciben tratamiento con IG; se pueden administrar las vacunas inactivadas del calendario sistemático si no reciben IgIV	La eficacia de cualquier vacuna dependiente únicamente de la respuesta humoral es dudosa (p. ej., PPSV23). El tratamiento con IgIV interfiere en la respuesta a las vacunas vivas SPR y VAR
	Deficiencias de anticuerpos menos importantes (p. ej., deficiencia selectiva de IgA y deficiencia de la subclase IgG)	VPO ^a BCG VFA Otras vacunas vivas ^d parecen ser seguras	Las vacunas se deben administrar siguiendo el calendario de vacunaciones anuales para personas inmunocompetentes ^e . PPSV23 se debe administrar a partir de los 2 años de edad ^f	Probablemente son eficaces todas las vacunas. La respuesta inmunitaria puede ser atenuada
Linfocitos T (celular y humoral)	Defectos completos (p. ej., ICG, síndrome de DiGeorge completo)	Todas las vacunas vivas ^{c,d,g}	La única vacuna que se debe administrar si el paciente recibe IG es la IIV anual si hay cierta protección por anticuerpos residuales	Es probable que todas las vacunas inactivadas sean ineficaces
	Defectos parciales (p. ej., mayoría de pacientes con síndrome de DiGeorge, síndrome de hiper-IgM, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia)	Todas las vacunas vivas ^{c,d,g}	Se deben administrar las vacunas inactivadas habituales ^e . Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f	La eficacia de cualquier vacuna depende del grado de inmunosupresión
	Deficiencias del eje interferón (IFN)- γ -interleucina (IL)-12	Todas las vacunas vivas en las deficiencias de IL-12/IL-12R, IFN- γ , IFN- α o STAT1	Ninguna	Ninguna
Complemento	Deficiencia persistente de complemento, propriedina, MBL o factor B; deficiencia crónica por uso de eculizumab	Ninguna	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f . Serie de MCV comenzando en la lactancia ^h . Serie de MenB comenzando a los 10 años de edad	Probablemente todas las vacunas sistemáticas son eficaces
Función fagocítica	Enfermedad granulomatosa crónica	Vacunas bacterianas vivas ^c	Ninguna	Todas las vacunas inactivadas son seguras y probablemente eficaces. Las vacunas virales vivas son probablemente seguras y eficaces
	Deficiencias de los fagocitos no definidas o acompañadas por defectos en linfocitos T y disfunción de linfocitos NK (p. ej., síndrome de Chédiak-Higashi, defectos de la adherencia de leucocitos, deficiencia de mieloperoxidasa)	SPR, SPRV, VPO ^a , viruela, LAIV, FA, todas las vacunas bacterianas	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f . Serie de MVC comenzando en la lactancia ^h	Todas las vacunas inactivadas son seguras y probablemente sean eficaces.

SECUNDARIA

INMUNODEFICIENCIA ESPECÍFICA	VACUNAS CONTRAINDICADAS*	VACUNAS RECOMENDADAS POR RIESGO ESPECÍFICO*	EFICACIA Y COMENTARIOS
VIH/sida	VPO ^a Viruela BCG SPRV combinada LAIV No administrar SPR, varicela y zóster en personas con inmunodepresión importante. La vacuna contra la FA puede tener una contraindicación o precaución dependiendo de los indicadores de función inmunitaria ⁱ	Neumocócica Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f . Serie de MVC comenzando en la lactancia ^h . Considerar Hib (si no se administró en la lactancia) ^j	Se recomienda la vacuna contra rotavirus según el calendario estándar. Se recomienda SPR y VAR en los niños infectados por el VIH que estén asintomáticos o tengan inmunodepresión leve ^k . Todas las vacunas inactivadas pueden ser eficaces

Tabla 197.9

Vacunación de personas con inmunodeficiencias primarias y secundarias (cont.)

SECUNDARIA			
INMUNODEFICIENCIA ESPECÍFICA	VACUNAS CONTRAINDICADAS*	VACUNAS RECOMENDADAS POR RIESGO ESPECÍFICO*	EFICACIA Y COMENTARIOS
Neoplasia maligna generalizada, trasplante, enfermedad autoinmunitaria, tratamiento inmunosupresor o radioterapia	Virales vivas y bacterianas vivas, dependiendo del estado inmunitario ^{c,d,m}	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f IIV anual (salvo que reciba quimioterapia intensiva o anticuerpos antilinfocitos B) Puede estar indicada la vacuna contra Hib ⁿ	La eficacia de cualquier vacuna depende del grado de inmunosupresión; las vacunas inactivadas habituales están indicadas si no hay inmunodepresión grave, aunque las dosis se deben repetir después del final de la quimioterapia Todas las vacunas de rutina son probablemente eficaces
Asplenia (funcional, anatómica, congénita, quirúrgica)	LAIv	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f Serie de MVC comenzando en la lactancia ⁱ Hib (si no se administró en la lactancia) ^o	Todas las vacunas de rutina son probablemente eficaces
Insuficiencia renal crónica	LAIv	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f HepB está indicada si no se había vacunado previamente	Todas las vacunas de rutina son probablemente eficaces
Defecto en la barrera anatómica del LCR (implante coclear, displasia congénita del oído interno, comunicación persistente del LCR con la nariz/orofaringe)	Ninguna	Se debe administrar PPSV23 a partir de los 2 años de edad ^f	Están indicadas todas las vacunas habituales

*Otras vacunas recomendadas de modo universal o de rutina deben administrarse si no están contraindicadas.

^aLa VPO ya no está disponible en Estados Unidos.

^bEsta tabla se refiere a las contraindicaciones a la vacunación no urgente (es decir, recomendaciones del ACIP).

^cVacunas de bacterias vivas: BCG y vacuna oral contra *Salmonella typhi* Ty21a.

^dVacunas de virus vivos: SPR, SPRV, VAR, VPO, LAIV, FA, zóster, rotavirus y vaccinia (viruela). No se recomienda la vacuna de la viruela en los niños ni el público general.

^eA los niños que tengan un retraso en las vacunaciones o vacunaciones insuficientes se les debe vacunar con las vacunas recomendadas de forma sistemática, conforme al calendario para su edad y los regímenes de rescate.

^fPPSV23 se inicia a los 2 años de edad y después. Si es necesaria VPC13, se deben administrar primero las dosis de VPC13, seguidas por PPSV23 al menos 8 semanas después; se administra una segunda dosis de PPSV23 5 años después de la primera.

^gEn relación con la inmunodeficiencia de linfocitos T como contraindicación para la vacuna de rotavirus, solo se dispone de información en relación con la ICG.

^hLa edad y el calendario de las dosis dependen del producto; hacen falta dosis repetidas.

ⁱLa vacuna neumocócica no está indicada en niños con enfermedad granulomatosa crónica más allá de las recomendaciones universales para VPC13. Los niños con enfermedad granulomatosa crónica no tienen un mayor riesgo de enfermedad neumocócica.

^jLa vacuna de la FA está contraindicada en niños de menos de 6 años de edad infectados por el VIH con inmunodepresión grave. Debe tenerse precaución cuando se utilice la vacuna contra la FA en niños de menos de 6 años infectados por el VIH y asintomáticos con un porcentaje de linfocitos totales del 15-24%, y en niños de más de 6 años con recuentos de linfocitos T CD4+ de 200-499 linfocitos/mm³. (Datos de Centers for Disease Control and Prevention: Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR Recomm Rep 59[RR-07]; 1-27, 2010.)

^kLos niños infectados por el VIH deben recibir inmunoglobulina después de la exposición al sarampión y pueden recibir la vacuna de la varicela si el recuento de linfocitos T CD4+ es >15% y tienen <6 años de edad, o un recuento de linfocitos T CD4+ ≥200 linfocitos/mm³ y ≥6 años de edad. Se debe considerar que los pacientes con infección perinatal por el VIH que recibieron vacunas contra sarampión, rubéola o parotiditis antes del inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC) no están vacunados, y deben recibir 2 dosis, con el intervalo adecuado, de la vacuna SPR después de que se haya establecido un TARC eficaz (al menos 6 meses con linfocitos T CD4+ ≥15% en niños de <6 años de edad, o recuento de linfocitos T CD4+ ≥200 linfocitos/mm³ en niños de ≥6 años de edad).

^lEn pacientes de 5-18 años de edad que no han recibido una serie primaria de Hib y una dosis de refuerzo, o al menos 1 dosis de Hib antes de los 14 meses de edad.

^mTambién se recomienda suspender las vacunas inactivadas en algunas formas de tratamiento inmunodepresor, como anticuerpos anti-CD20, quimioterapia de inducción o consolidación, o pacientes con deficiencias de anticuerpos graves que reciben inmunoglobulinas. La vacuna antigripal inactivada es una excepción, aunque se debe valorar repetir las dosis de cualquier vacuna inactivada administrada durante estas terapias.

ⁿEn personas de <60 meses que reciben quimioterapia o radioterapia y que no hayan recibido una serie primaria de Hib más una dosis de refuerzo o al menos una dosis de Hib después de los 14 meses de edad.

^oEn personas de >59 meses de edad que tengan asplenia y personas de >15 meses de edad a las que se realice una esplenectomía programada y que no hayan recibido una serie primaria de Hib y una dosis de refuerzo o al menos una dosis de Hib después de los 14 meses de edad.

BCG, vacuna con bacilo de Calmette-Guérin; FA, fiebre amarilla; Hib, vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo b; ICG, inmunodeficiencia combinada grave; Ig, inmunoglobulina; LAIV, vacuna de la gripe viva atenuada; MPSV, vacuna tetravalente de polisacárido meningocócico; MVC, vacuna tetravalente de polisacárido neumocócico; PPSV23, vacuna con polisacárido neumocócico; SNC, sistema nervioso central; SPR, vacuna del sarampión, parotiditis, rubéola; SPRV, vacuna del sarampión, parotiditis, rubéola, varicela; VAR, varicela; VIH/sida, virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VPO, vacuna de poliovirus oral (viva).

Adaptada de Immunization in special circumstances. En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: Red Book 2018: Report of the Committee on Infectious Diseases, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics.

lactantes prematuros generalmente pueden ser vacunados a la misma edad cronológica que los nacidos a término según el calendario de vacunación infantil recomendado, exceptuando la dosis al nacer de HepB. Los lactantes estables y que pesen ≥2 kg deben recibir la dosis en las primeras 24 horas de vida. Sin embargo, HepB debe retrasarse en lactantes que pesen <2 kg al nacer hasta que alcancen la edad cronológica de 1 mes o hasta el alta hospitalaria si su madre es HBsAg-negativa. Todos los lactantes prematuros y de bajo peso al nacer, con madres HBsAg-positivas, deben recibir IgHB y la vacuna HepB (en localizaciones anatómicas separadas) dentro de las 12 horas desde el parto. Sin embargo, estos lactantes deben recibir 3 dosis

adicionales de la vacuna a partir de los 30 días de vida (v. fig. 197.2). Se debe estudiar a los lactantes nacidos de madres HBsAg-positivas para determinar la presencia de HBsAg y anticuerpos a los 9-12 meses, o 1-2 meses después de finalizar la serie de HepB si se retrasó la serie. Si el análisis es negativo para los anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBs), se recomienda una dosis adicional de HepB con repetición del estudio 1-2 meses después de la dosis. Si el niño sigue sin tener anticuerpos, se deben administrar otras dosis adicionales de la vacuna.

Si se desconoce el estado de HBsAg de la madre en las 12 horas siguientes al parto, se debe administrar la vacuna HepB independientemente del peso

Calendario de vacunaciones recomendado en niños y adolescentes por indicación médica Estados Unidos, 2019.

1 Se considera una alteración clínica sobre los plazos normales de respuesta y la intensidad de la misma en las alteraciones de menor gravedad que se presentan para los intercambios de agua y electrolitos.

Fig. 197.3 Calendario de vacunaciones recomendado en niños y adolescentes por indicación médica, Estados Unidos, 2019. (Por cortesía de US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, 2019. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz-child-indications.html>.)

al nacimiento. En los lactantes de <2.000 g de peso se debe administrar IGHB además de HepB en las 12 horas siguientes al nacimiento. Se debe determinar el estado de HBsAg de la madre lo antes posible, y si la madre es HBsAg-positiva, también se debe administrar IGHB a los lactantes de ≥ 2.000 g de peso lo antes posible, pero no más tarde que a los 7 días de vida.

$\geq 2,000$ g de peso lo antes posible, pero no más tarde que a los 7 días de vida.

Se recomienda la inmunoglobulina contra la varicela-zoster (**IGVarZ**) en los pacientes que no tengan datos de inmunidad contra la varicela y que tengan riesgo elevado de varicela grave y de complicaciones, que hayan estado expuestos a la varicela o al herpes zóster, y en aquellos en los que está contraindicada la vacuna contra la varicela. Esta última situación incluye a pacientes inmunodeprimidos sin datos de inmunidad, recién nacidos cuyas madres tienen síntomas y signos de varicela aproximadamente en el momento del parto (es decir, de 5 días antes a 2 días después), lactantes prematuros hospitalizados nacidos después de 28 semanas de gestación cuyas madres no tienen datos de inmunidad contra la varicela, lactantes prematuros hospitalizados nacidos antes de las 28 semanas de gestación o que pesan $\leq 1,000$ g en el momento del nacimiento, independientemente de que la madre tenga o no datos de inmunidad contra la varicela, y gestantes sin datos de inmunidad.

Algunos niños presentan situaciones que no están contempladas directamente en los calendarios de vacunación actuales. Los médicos pueden utilizar reglas generales como guía para tomar decisiones sobre la vacunación en estos casos. En general, las vacunas pueden administrarse simultáneamente en el mismo día, ya sean inactivadas o vivas. Las vacunas inactivadas diferentes pueden administrarse en cualquier intervalo entre dosis. Sin embargo, debido a las preocupaciones teóricas sobre la interferencia viral, las vacunas virales vivas atenuadas (**SPR, varicela**), si no se administran el mismo día, deben administrarse al menos con un mes de diferencia. Una vacuna inactivada y una viva pueden administrarse con cualquier intervalo de tiempo entre una y otra.

La inmunoglobulina no interfiere en las vacunas de microorganismos inactivados. Sin embargo, puede interferir en la respuesta inmunitaria a la

vacuna del sarampión y de la varicela. En general, si se necesita inmunglobulina, debe administrarse al menos dos semanas después de la vacuna del sarampión. Dependiendo de la dosis de inmunoglobulina recibida, la SPR debe retrasarse hasta 3-11 meses. Se piensa que la inmunoglobulina no interfiere en la respuesta inmunitaria a la LAIV o a vacunas del rotavirus.

Se recomiendan algunas vacunaciones en los adultos (incluyendo las gestantes) para reducir el riesgo de infección en sus hijos; incluyen las vacunas contra el virus de la gripe y la tos ferina (Tdpa).

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES

Es esencial tener en cuenta las precauciones y contraindicaciones válidas para asegurarse de que las vacunas se emplean de la forma más segura posible y para obtener una inmunogenicidad óptima. Cuando un niño acude para vacunarse y presenta un trastorno que supone una **precaución**, el médico debe sopesar los beneficios y riesgos para ese paciente concreto. Si se considera que los beneficios son mayores que los riesgos, la vacuna o las vacunas en cuestión pueden administrarse. Una **contraindicación** significa que la vacuna no debe administrarse en ningún caso.

Una contraindicación general para todas las vacunas es la **reacción anafiláctica**. La hipersensibilidad anafiláctica a los componentes de una vacuna también es una contraindicación. Sin embargo, si una vacuna es imprescindible, existen protocolos desensibilizadores para algunas vacunas. Los principales componentes que hay que considerar son las *proteínas de huevo* en vacunas cultivadas en huevos; la *gelatina*, un estabilizante presente en muchas vacunas, y los agentes antimicrobianos. Las recomendaciones para las personas con alergia al huevo se han modificado como sigue: las personas con antecedentes de alergia al huevo que han tenido únicamente habones después de la exposición al huevo deben recibir la vacuna antigripal. Las personas que han tenido reacciones como angioedema o dificultad respiratoria, o que han necesitado epinefrina, también pueden recibir cualquier vacuna antigripal recomendada, que se debe administrar en un entorno intrahospitalario o ambulatorio en presencia de un profesional sanitario.

que sea capaz de detectar y tratar enfermedades alérgicas graves. No se debe administrar la vacuna LAIV a personas con antecedentes de reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna (excepto el huevo) ni a una dosis previa de cualquier vacuna antigripal. Los componentes de sarampión y parotiditis de la SPR se cultivan en tejido fibroblástico de embrión de pollo. Sin embargo, la cantidad de proteínas de huevo en la SPR es tan pequeña que no hay procedimientos especiales para la administración de la vacuna a un paciente con antecedentes de anafilaxia tras la ingesta de huevo.

Generalmente, se deben retrasar las vacunas en niños con enfermedades agudas moderadas a graves, independientemente de la presencia de fiebre, hasta que el niño se recupere. *No obstante, los niños con enfermedades leves pueden ser vacunados.* Los estudios en niños infravacunados han documentado oportunidades perdidas porque enfermedades leves se asumieron como contraindicaciones no válidas. Las tablas completas de contraindicaciones y errores respecto a las contraindicaciones pueden consultarse en <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vac-admin/contraindications.html>.

EXENCIOS MÉDICAS

Los 50 estados, el Distrito de Columbia y Puerto Rico tienen regulaciones que requieren la verificación de la vacunación para la asistencia a guarderías y colegios. Esto ofrece protección directa a la población vacunada y protec-

ción indirecta a las personas no vacunadas. También sirve para mejorar la vacunación de los niños en el momento oportuno. Las regulaciones también permiten la exención médica de los requisitos de vacunación en los 50 estados, la mayoría de los cuales tienen diversas regulaciones que permiten las exenciones no médicas. Es importante observar algunas contraindicaciones reconocidas desde el punto de vista médico. Las exenciones no médicas a los requisitos de vacunación incluyen exenciones por creencias religiosas o filosóficas. Las personas con exenciones tienen mayor riesgo de padecer enfermedades prevenibles con vacunas que la población general. Cuando se agrupan los niños con exenciones, como puede ocurrir en el caso de las exenciones no médicas, la comunidad puede tener riesgo de brotes que llevan a la exposición de niños que no pueden vacunarse, como los niños demasiado pequeños para ser vacunados y los que tienen contraindicaciones médicas. (Puede verse más información en <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/08/25/peds.2016-2145>.)

MEJORA DE LA COBERTURA VACUNAL

Las prácticas estándar de vacunación de niños y adolescentes se han desarrollado para apoyar la consecución de altos niveles de cobertura vacunal a la vez que se proporcionan vacunas de forma segura y efectiva, y para educar a los padres en los riesgos y beneficios de las vacunas (**tabla 197.10**).

Tabla 197.10 Estándares de prácticas de vacunación de niños

DISPONIBILIDAD DE VACUNAS	ALMACENAMIENTO, ADMINISTRACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE VACUNAS ADECUADOS
Servicios de vacunación disponibles Coordinación con otros servicios sanitarios y vacunación proporcionada en centro médico siempre que sea posible Identificar y minimizar las barreras a la vacunación Minimizar los costes para el paciente	Los profesionales sanitarios siguen procedimientos apropiados de almacenamiento y manejo de vacunas Los protocolos de vacunación actualizados y por escrito son accesibles en todos los centros en los que se administran vacunas Las personas que administran las vacunas tienen formación y reciben una educación continuada Los profesionales sanitarios administran simultáneamente tantas dosis vacunales como sea posible Los registros de vacunación para los pacientes son exactos, completos y fácilmente accesibles Los profesionales sanitarios notifican los efectos adversos producidos después de la vacunación con prontitud y exactitud al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) y tienen conocimiento del National Vaccine Injury Compensation Program (VICP)
VALORACIÓN DEL ESTADO DE VACUNACIÓN Los profesionales sanitarios revisan el estado de vacunación y de salud de los pacientes en cada visita para determinar la indicación de vacunas Los profesionales sanitarios valoran las contraindicaciones con validez médica	Los profesionales sanitarios y el resto de personal deben revisar el calendario de vacunaciones con los progenitores o los tutores y los pacientes, y programar las visitas de vacunación de seguimiento antes de que la familia salga del centro asistencial Todo el personal que tiene contacto con los pacientes está adecuadamente vacunado y comunica mensajes homogéneos sobre las vacunas
COMUNICACIÓN EFECTIVA SOBRE RIESGOS Y BENEFICIOS Educación de los padres/tutores sobre los riesgos y beneficios de la vacunación de forma culturalmente adecuada y con lenguaje sencillo* Los profesionales sanitarios ofrecen recomendaciones sólidas y constantes para todas las vacunas recomendadas de forma universal de acuerdo con el calendario de vacunaciones actual. Utilizan un lenguaje creíble (p. ej., estas vacunas son de uso habitual) y ofrecen esta recomendación de la misma manera para todas las vacunas Los profesionales sanitarios responden a las preguntas de los progenitores o tutores y de los pacientes de manera exhaustiva e insisten en un compromiso firme con la recomendación. Si los progenitores o tutores y los pacientes se muestran vacilantes o los rechazan, los profesionales sanitarios deben perseverar y volver a ofrecer la vacuna en la siguiente ocasión más adecuada	Los profesionales sanitarios entienden las necesidades y disparidades culturales de diferentes poblaciones, y las estrategias más eficaces para estas poblaciones La mayor parte de las visitas con un profesional sanitario (incluyendo visitas a cuidados agudos o por enfermedad) son oportunidades para revisar los registros de vacunación, administrar las vacunas que correspondan, y las vacunaciones de rescate
IMPLEMENTACIÓN DE ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA COBERTURA VACUNAL Se utilizan sistemas para recordar a los padres o tutores, pacientes y profesionales sanitarios el calendario vacunal y avisar a todos a los que se les ha pasado la fecha Anualmente se llevan a cabo revisiones de las historias de los pacientes en la consulta y valoraciones de la cobertura vacunal Los profesionales sanitarios llevan a cabo planteamientos basados en la comunidad	

*Otros recursos para mejorar las tasas de vacunación incluyen los siguientes:

- Recursos para conversaciones sobre vacunas con los progenitores para profesionales de CDC, AAP y American Academy of Family Physicians (www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/index.html).
- Guía de formación de la American Academy of Pediatrics (AAP) (<https://shar.es/1JRNmJ>).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Pink Book*, chapter 6: Vaccine administration (<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/vac-admin.html>); y proyectos de mejora de la calidad y materiales educativos (<https://www.cdc.gov/vaccines/ed/index.html>).
- Immunization Action Coalition: propuestas para mejorar los servicios de vacunación (<http://www.immunize.org/catg.d/p2045.pdf>).

Adaptada de National Vaccine Advisory Committee: Standards for child and adolescent immunization practices. *Pediatrics* 112:958-963, 2003; y Bernstein HH, Bocchini JA; AAP Committee on Infectious Diseases: The need to optimize adolescent immunization, *Pediatrics* 139(3):e20164187, 2017, y Practical approaches to optimize adolescent immunization, *Pediatrics* 139(3):e20164187, 2017.

A pesar de los beneficios que ofrecen las vacunas, muchos niños están infrainmunizados debido a que no han recibido las vacunas recomendadas o a que no las han recibido a las edades recomendadas. Gran parte del problema de la vacunación deficiente puede resolverse a través de los médicos. La mayoría de los niños reciben un cuidado y seguimiento sanitario regulares. Sin embargo, las oportunidades perdidas para proporcionar vacunaciones en las visitas sanitarias incluyen, entre otras: no proporcionar todas las vacunas recomendadas que podrían administrarse de una sola vez en esa visita en concreto, no proporcionar vacunas a niños fuera de las visitas de control habituales cuando no hay contraindicaciones, y derivar a los niños a la sanidad pública cuando no pueden costearse las vacunas. La administración de múltiples vacunas generalmente es segura y eficaz. Muchos padres, cuando reciben explicaciones sobre los beneficios de la vacunación simultánea, prefieren esta vacunación a hacer otra visita. Proporcionar todas las vacunas necesarias de forma simultánea debería ser una práctica habitual.

Únicamente deberían considerarse las contraindicaciones y precauciones válidas para la administración de vacunas. Estas deben administrarse preferentemente en las visitas de control habituales; sin embargo, si no hay contraindicaciones, es importante aprovechar para administrar las vacunas en otras visitas, especialmente si el niño lleva retraso en sus vacunaciones. No existe evidencia de que las vacunaciones fuera de las visitas de control habituales resulten en una disminución del número de dichas visitas.

Deberían minimizarse las barreras financieras para la vacunación. La participación en el programa **Vaccines for Children** (VFC) permite a los médicos recibir vacunas gratis para pacientes seleccionados, lo cual ayuda a que estos pacientes sean vacunados en su centro médico habitual.

Varias intervenciones han demostrado ser útiles para ayudar al médico a incrementar la cobertura de vacunación en sus prácticas. Los sistemas de recordatorio para los niños antes de una cita médica o los sistemas de recuerdo para los niños que no acuden a sus citas han demostrado en repetidas ocasiones que mejoran la cobertura. La valoración y revisión de las historias puede ser una intervención relevante. Muchos médicos sobreestiman la cobertura de sus pacientes y, por tanto, no están motivados a realizar cambios en sus prácticas habituales. La evaluación de la cobertura vacunal de los pacientes por parte de su médico habitual con la revisión de los propios resultados puede constituir una motivación mayor para mejorar las prácticas de vacunación. Con frecuencia puede contactarse con los departamentos de salud pública para buscar valoraciones y revisiones. Por otra parte, los médicos pueden realizar autoevaluaciones. La revisión de unas 60 historias de niños de 2 años de edad puede proporcionar una estimación razonable de la cobertura vacunal. Otro planteamiento es que un miembro de la plantilla revise las historias de los pacientes que acudirán a consultas y coloque recordatorios de necesidades de vacunación para que los vea el médico. Se pueden diseñar historias médicas electrónicas que cumplan este objetivo.

RETICENCIA A LA VACUNACIÓN

La OMS ha caracterizado la *reticencia a la vacunación* como el retraso en la aceptación o el rechazo de las vacunas a pesar de disponerse de servicios de vacunación. Los factores implicados en la reticencia a la vacunación incluyen complacencia, comodidad y confianza. En una encuesta telefónica nacional de progenitores de niños de 6-23 meses de edad, aproximadamente el 3% de los progenitores rechazó todas las vacunas, y el 20% rechazó o retrasó al menos una vacuna del calendario recomendado. A menudo se citan como motivos para el rechazo las preocupaciones por la seguridad de las vacunas y las dudas sobre su necesidad. Las personas reacias a las vacunas son un grupo heterogéneo, y se deben respetar y abordar sus preocupaciones individuales. Múltiples estudios han mostrado que el principal factor para persuadir a los progenitores a aceptar las vacunas sigue siendo el *contacto directo* con un pediatra informado, atento y preocupado. Se debe tranquilizar a los progenitores de que las vacunas se estudian a fondo antes de ser autorizadas, de que hay mecanismos continuos para vigilar la seguridad, y de que el calendario de vacunaciones actual es el único calendario recomendado. Es importante insistir en que pueden producirse enfermedades graves si no se vacuna el niño y a la familia, porque los niños no vacunados ponen en situación de riesgo a los niños que tengan exenciones médicas y que viven en la misma área, además de algunos niños que han sido vacunados (aunque la mayor parte de las vacunas es muy eficaz, ninguna vacuna tiene una eficacia del 100%). Se puede educar a los padres con fuentes fiables de información sobre las vacunas (v. tabla 197.6). (Se puede ver más información en <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/08/25/peds.2016-2146>.) Los recursos del profesional sanitario en relación con las conversaciones sobre vacunas con los padres están disponibles en <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/patient-ed/conversations/index.html>.

Las preocupaciones de los médicos en relación con su responsabilidad deben recogerse en la documentación de consulta del historial. El Committee on Bioethics de la AAP ha publicado unas guías para abordar el rechazo a la vacunación por parte de los padres. Los médicos igualmente pueden considerar que los padres firman una **renuncia**. Puede consultarse un ejemplo de documento de renuncia en <http://www2.aap.org/immunization/pediatricians/pdf/refusaltovaccinate.pdf>.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

197.1 Prácticas de vacunación internacionales

Jean-Marie Okwo-Bele, Tracey S. Goodman
y John David Clemens

Las vacunas se utilizan para prevenir enfermedades infecciosas en todo el mundo. Sin embargo, los tipos de vacuna empleados, las indicaciones y contraindicaciones y los calendarios de vacunación varían sustancialmente. La mayoría de los países en desarrollo siguen los calendarios de vacunación promulgados por el Programa de Vacunación de la Organización Mundial de la Salud; la última actualización está disponible en http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_table2.pdf.

Según este calendario, todos los niños deben ser vacunados al nacer contra la tuberculosis con la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Muchos niños reciben también al nacer una dosis de la vacuna de la polio oral viva atenuada (VPO). Las visitas siguientes se programan a las 6, 10 y 14 semanas de edad, cuando se administra la vacuna que contiene DTP y la VPO. Se recomienda al menos una dosis de vacuna de la polio inactivada (PVI) inyectable a las 14 semanas de edad o más tarde en todos los países que utilicen la VPO. Se recomiendan dos dosis de las vacunas del sarampión, la primera dosis administrada entre los 9 y los 12 meses de edad y la segunda dosis, entre los 15 y los 18 meses de edad. La vacuna del sarampión se administra a los 9 meses de edad. Casi todos los países en desarrollo han añadido la vacunación contra la hepatitis B. Pueden utilizarse dos opciones de calendario dependiendo de las consideraciones epidemiológicas y programáticas. Puede administrarse la vacuna de la hepatitis B al mismo tiempo que las dosis de la vacuna que contiene DTP a las 6, 10 y 14 semanas de edad, con frecuencia en vacunas de combinación. Para prevenir la transmisión perinatal, la dosis del nacimiento de HepB debe administrarse tan pronto como sea posible después del nacimiento (<24 horas), y posteriormente deben administrarse otras dos o tres dosis. Se recomiendan las vacunas de la fiebre amarilla y de la encefalitis japonesa para los lactantes de 9 meses de edad que viven en regiones endémicas. Se han realizado importantes esfuerzos para incorporar las vacunas de Hib en todos menos en un país de todo el mundo, con frecuencia con una vacuna de combinación que contiene DTP.

En los años pasados, el apoyo de la GAVI, **Vaccine Alliance**, ha facilitado la adopción de las vacunas conjugadas del rotavirus y neumocócica en los programas de vacunación de los países en desarrollo. La mayor cobertura con estas vacunas adicionales reducirá de modo considerable la morbilidad infantil global debida a neumonía, meningitis y enfermedades diarreicas.

En 1988, la World Health Assembly asumió el objetivo de erradicar la polio en el mundo para el año 2000. Aunque aún no se ha logrado este objetivo, la transmisión endémica de la polio se restringió a 3 países en todo el mundo (Afganistán, Nigeria y Pakistán) a finales de 2016. La principal estrategia es utilizar la VPO tanto para la vacunación de rutina como en campañas masivas en áreas de baja cobertura, dirigidas a niños menores de 5 años para la vacunación, independientemente de su estado de vacunación previo. Una vez se haya interrumpido la transmisión del virus de la polio de tipo natural, el objetivo es interrumpir el uso de la VPO, que en raras ocasiones puede causar polio asociada a la vacuna y es capaz de mutar y adoptar las características fenotípicas del virus de tipo natural.

Los países de **Latinoamérica** han mantenido la eliminación de la circulación indígena del sarampión desde 2002. La estrategia exigía la obtención de una elevada cobertura de vacunación de rutina de los lactantes con una dosis a los 9 meses de edad, una única campaña masiva que abarcaba a todos los individuos desde los 9 meses a los 15 años de edad, independientemente de su estado de vacunación previo, y campañas de seguimiento de niños nacidos desde la campaña inicial, generalmente cada 3-5 años. Si bien la mortalidad por sarampión ha disminuido en un 79% en todo el mundo en los

últimos años (de 651.600 muertes en 2000 a 134.200 en 2015), el sarampión sigue siendo común en muchos países en desarrollo, sobre todo en partes de África y Asia. Los países latinoamericanos han logrado la eliminación de la rubéola indígena y del síndrome de rubéola congénita, con estrategias tanto de vacunación de rutina como de campañas masivas.

Los calendarios de vacunación en el mundo industrializado son bastante más variables que en el mundo en desarrollo. Las recomendaciones de vacunación en Canadá son desarrolladas por el Canadian National Advisory Committee on Immunization, pero se implementan con ciertas diferencias en cada provincia. El calendario canadiense es similar al de Estados Unidos, con unas pocas excepciones.⁹ No se recomienda específicamente una dosis al nacimiento de la vacuna de la hepatitis B como en Estados Unidos, aunque algunas provincias del norte de Canadá administran una dosis al nacimiento. La vacuna meningocócica C conjugada se recomienda en series de una o dos dosis, dependiendo de la edad en el momento de su administración (1 dosis en personas de ≥12 meses). A diferencia de lo que se hace en Estados Unidos, en Canadá no se recomienda la vacuna de la hepatitis A como vacunación pediátrica de rutina.

Existen unas grandes variaciones en las vacunas empleadas y en los calendarios de vacunación recomendados en Europa¹⁰. Por ejemplo, Reino Unido desarrolló un calendario de vacunación a finales de la década de 1980 que incluía visitas a los 2, 3 y 4 meses de edad en las que se administraba una vacuna de combinación DTPa-Hib-VPI. Como los datos mostraban que una serie de tres dosis de la vacuna Hib a estas edades era insuficiente para asegurar una protección de alto grado a largo plazo, se añadió una dosis de refuerzo a los 12 meses de edad. La administración de la SPR se recomienda en 2 dosis a los 12 y los 40 meses de edad. Durante la segunda visita para la SPR, se administra un recuerdo de DTPa y VPI. Se recomienda un recuerdo de Td/VPI a los 14 años. La VPC13 se recomienda a los 2, 4 y 12 meses de edad. Reino Unido fue el primer país en utilizar la vacuna meningocócica C conjugada (MCV-C) durante una campaña masiva de actualización para niños, adolescentes y adultos jóvenes. La eficacia de la vacuna en el primer año fue del 88% o mayor y se indujo inmunidad colectiva con una reducción de aproximadamente dos tercios en la incidencia entre niños no vacunados. A la vista del éxito de esta estrategia, la vacunación con MenC a las 3 semanas de edad se suspendió en julio de 2016. Actualmente se administra MenC combinada con la cuarta dosis de Hib a los 12 meses. MenB se administra a los 2, 4 y 12 meses de edad. En abril de 2013, el calendario de vacunación de Reino Unido no incluía en la vacunación infantil universal la vacuna de la hepatitis B, la de la varicela ni la de la gripe, aunque se recomienda la vacunación antigripal anual en personas de ≥65 años de edad (v. <http://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/pages/vaccination-schedule-age-checklist.aspx>).

El calendario de vacunación japonés en 2016 era considerablemente diferente al de Estados Unidos¹¹. Los japoneses no emplean SPR, y en su lugar ofrecen la opción de SR (vacuna preferida, en principio) o la vacunación del sarampión y de la rubéola con vacunas individuales. La vacuna de la parotiditis es voluntaria. Los niños japoneses son vacunados de rutina contra la difteria, el tétanos, la tos ferina y la polio con la DTPa combinada con PVI; contra la encefalitis japonesa y contra la tuberculosis con la vacuna BCG. En el calendario vacunal habitual también se incluyen las vacunas Hib, VPC, HepB, varicela y VPH, y son gratuitas en virtud de la **Preventive Vaccinations Act**. Los adultos a partir de los 65 años de edad reciben vacunaciones anuales frente a la gripe. Las vacunas contra rotavirus, HepA (a partir de 1 año de edad), meningococo (ACWY) (a partir de 2 años de edad) y fiebre amarilla son voluntarias.

Algunos niños llegan a Estados Unidos habiendo iniciado o completado calendarios de vacunación internacionales con vacunas producidas fuera de Estados Unidos. En general, las dosis administradas en otros países deben considerarse válidas si se administran a las mismas edades recomendadas que en Estados Unidos. Los pediatras tienen dos opciones en los casos de dosis ausentes, dosis administradas a edades inapropiadas u otras circunstancias: administrar o repetir las dosis ausentes o inapropiadas, o realizar pruebas serológicas y, si son negativas, administrar las vacunas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 198

Prevención y control de la infección

Michael J. Chusid y Joan P. Moran

Los programas de prevención y control de la infección (PCI) desempeñan un papel importante en la medicina pediátrica. Para ser plenamente eficaces, los PCI requieren una infraestructura funcional que permita la colaboración con el sistema de salud pública, vacunaciones generalizadas y la utilización de técnicas apropiadas para evitar la transmisión de la infección en la población general y dentro de las instituciones sanitarias. El interés nacional en la prevención de las **infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS)** se manifiesta por los objetivos nacionales de seguridad de pacientes de la Joint Commission de 2017; 5 de 16 elementos se relacionan con la reducción y prevención de las IAAS. Organismos gubernamentales y compañías aseguradoras han reducido o eliminado el pago a instituciones por los gastos asociados con ciertas IAAS y se han establecido una gran cantidad de organizaciones nacionales para monitorizar y notificar las tasas de IAAS en los centros sanitarios.

Las IAAS o **infecciones nosocomiales** hacen referencia a infecciones contraídas durante la hospitalización o contraídas en otras instalaciones sanitarias, como residencias de ancianos o centros de atención quirúrgica ambulatoria. Se calcula que entre el 3 y el 5% de los niños que ingresan en hospitales contraen una IAAS; las tasas más altas se dan en los pacientes sometidos a procedimientos invasivos. También se pueden contraer infecciones en los servicios de urgencias, las consultas médicas, las guarderías y los entornos de asistencia de larga duración. Las **infecciones asociadas con dispositivos médicos** pueden producirse tanto en el domicilio como en el hospital. Es fundamental educar al personal que realiza atención sanitaria a domicilio, así como a las familias, para prevenir o minimizar las infecciones asociadas a aparatos médicos, ya que cada vez es mayor el número de niños enviados a su domicilio desde el hospital con catéteres intravenosos (i.v.) y otros dispositivos médicos.

La susceptibilidad a las IAAS incluye factores del huésped, procedimientos invasivos recientes, presencia de catéteres u otros aparatos, utilización de antibióticos, ambiente físico contaminado y exposición a otros pacientes, visitas o personal sanitario con infecciones contagiosas activas o colonizadas por microorganismos invasivos. Entre los factores del huésped que aumentan el riesgo de IAAS figuran alteraciones anatómicas (p. ej., senos dérmicos, fisura del paladar, uropatía obstructiva), piel anormal, disfunción orgánica, malnutrición y enfermedades subyacentes o comorbilidades. Los procedimientos invasivos pueden introducir patógenos potenciales al lesionar las defensas anatómicas normales de barrera del huésped. Los catéteres i.v. y de otro tipo proporcionan acceso directo a lugares anatómicos estériles a microorganismos en general mínimamente patogénicos, así como a superficies adherentes para la unión microbiana, y pueden desestructurar los patrones de un flujo de moco normalmente protector (p. ej., sondas nasotracheales y entradas a los senos). El empleo de antibióticos puede modificar la composición de la flora intestinal y favorecer la multiplicación y aparición de microorganismos invasivos toxicogénicos ya presentes en pequeñas cifras en el intestino, como *Clostridium difficile* y el género *Salmonella*.

La transmisión de microorganismos infecciosos se produce por diversas vías, aunque la más frecuente e importante es, con diferencia, a través de las **manos**. Los aparatos médicos, los juguetes y los muebles del hospital y la consulta pueden contaminarse con microbios y, por tanto, desempeñan el papel en la transmisión de posibles patógenos. Los teléfonos, los buscapersonas, los ratones de ordenador e incluso las corbatas se contaminan con facilidad. Estos objetos inanimados actúan como **fómites** de bacterias. Cada vez se reconoce más la importancia del ambiente que rodea a la atención médica en la adquisición de microorganismos como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), enterococos resistentes a vancomicina (ERV), bacilos gramnegativos multirresistentes (BGN-MR), *C. difficile* y virus respiratorio sincitial (VRS). Los termómetros y otros tipos de equipos que entran en contacto con las mucosas plantean riesgos especiales. Algunos microorganismos se propagan fácilmente por transmisión aérea, como el virus de la varicela, el virus del sarampión y *Mycobacterium tuberculosis*. Los alimentos pueden estar contaminados y se han relacionado con brotes hospitalarios de infección nosocomial. El ambiente físico hospitalario también

⁹<https://www.canada.ca/en/public-health/services/provincial-territorial-immunization-information/provincial-territorial-routine-vaccination-programs-infants-children.html>.

¹⁰http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary.

¹¹<https://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/schedule/2016/EN20161001.pdf>.

puede servir como factor de riesgo de infección, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos. El agua de lluvia o las fugas de las conducciones de agua se asocian con infecciones bacterianas y fúngicas; la nueva construcción o renovación, con infección fúngica vehiculada por el aire, y la contaminación del agua potable de un centro hospitalario, con infecciones nosocomiales bacterianas, fúngicas y micobacterianas atípicas. Los brotes extensos de infección se han asociado a la contaminación por micobacterias del equipo durante el proceso de fabricación.

Las causas frecuentes de IAAS en los niños son los virus estacionales, como rotavirus y virus respiratorios, los estafilococos y los bacilos gramnegativos. Los hongos y las bacterias multirresistentes son causas habituales de infección en niños inmunodeprimidos y en los que requieren cuidados intensivos y hospitalización prolongada. Los lugares frecuentes de infección son el aparato respiratorio, el aparato digestivo, el torrente circulatorio, la piel y las vías urinarias.

La liberalización de las políticas de visitas y las visitas de animales en hospitales han aumentado la probabilidad de adquisición de IAAS. El empleo de productos farmacéuticos contaminados como corticoides de depósito inyectables ha dado lugar a brotes de IAAS fúngicas fatales.

Las IAAS provocan una morbilidad importante y una mortalidad ocasional en los niños hospitalizados; las infecciones prolongan las estancias hospitalarias e incrementan los costes sanitarios. La **vigilancia** de la infección, el paso inicial para identificar tales infecciones y recomendar métodos de prevención, es responsabilidad de los **prevencionistas de infecciones**. Dentro de los hospitales, la tarea de la vigilancia suele ser responsabilidad de la **comisión para la prevención y el control de las infecciones**, un grupo multidisciplinar que recopila y analiza los datos de la vigilancia, establece directrices institucionales e investiga los brotes intrae institucionales. El presidente del comité es con frecuencia especialista en enfermedades infecciosas. La vigilancia en el contexto ambulatorio y los cuidados domiciliarios a menudo está menos definida. Los departamentos de salud locales, estatales y federales desempeñan papeles importantes en la identificación y el control de las epidemias, así como en la definición de la política de salud pública.

HIGIENE DE MANOS

La herramienta más importante en cualquier PCI es una buena higiene de manos. Aunque se presta mucha atención a los tipos de agentes de limpieza empleados, el aspecto más importante del lavado de manos es la *colocación de las mismas bajo el agua y el empleo de la fricción con o sin jabón*. Los estudios demuestran que una fricción de 15 segundos elimina la mayor parte de la flora superficial transitoria pero no altera la flora residente más profunda. Pueden utilizarse diversos geles de manos y limpiadores para frotar en lugar de lavarse las manos. Los productos de **higiene sin agua para las manos** aumentan la observancia de las normas y ahorran tiempo; actualmente, estos productos son los preferidos para la higiene habitual de las manos cuando estas no están visiblemente sucias. Son eficaces para destruir los microbios, pero no eliminan la suciedad ni los restos. No obstante, son ineficaces frente a microorganismos no recubiertos, como los norovirus y las esporas de *C. difficile*, por lo que se requiere el uso de otros productos de limpieza durante los brotes hospitalarios por *C. difficile*. Las manos deben lavarse antes y después de cada encuentro con un paciente. En estudios sobre la observancia del lavado de manos en el hospital, los médicos suelen ser el grupo estudiado menos cumplidor, y los programas de observancia deben prestar una atención especial a este grupo de cuidadores.

PRECAUCIONES ESTÁNDAR

Las precauciones estándar, antiguamente conocidas como *precauciones universales*, tratan de proteger a los profesionales sanitarios de patógenos y deben utilizarse cuando haya un contacto directo con los pacientes. Los pacientes infectados a menudo son contagiosos antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad. Los pacientes infectados asintomáticos pueden transmitir agentes infecciosos. Las precauciones estándar comprenden el empleo de tantas barreras (guantes, batas, mascarillas, gafas y protectores faciales) como sean necesarias para evitar la transmisión de microbios asociados al contacto con sangre y fluidos corporales (tabla 198.1).

AISLAMIENTO

El aislamiento de los pacientes infectados por patógenos transmisibles disminuye el riesgo de transmisión nosocomial de los microorganismos al personal y otros pacientes. El tipo de aislamiento específico depende del microorganismo infeccioso y de la vía de transmisión potencial. La **transmisión por contacto** es la forma más frecuente y supone el contacto directo con el paciente o el contacto con un objeto intermedio contaminado. El **aislamiento del contacto** requiere el empleo de batas y guantes cuando se esté en contacto con el paciente o en las cercanías inmediatas. La **trans-**

misión por gotitas supone la proyección de grandes partículas infecciosas a una corta distancia (<1 metro) a través del aire y que se depositan sobre las mucosas o la piel de otra persona. El **aislamiento de gotitas** requiere el empleo de guantes y batas, así como de mascarillas y protectores oculares, cuando se está a 1-2 metros del paciente. La **transmisión por el aire** se produce por disseminación de núcleos góticos evaporados ($\leq 5 \mu\text{m}$) o partículas de polvo portadoras del microorganismo infeccioso. El **aislamiento de la infección transmitida por el aire (ITA)** requiere el empleo de mascarillas y de sistemas de manejo de aire con presión negativa para prevenir la disseminación del agente infeccioso. En el caso de tuberculosis pulmonar activa en niños mayores y adultos, síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) o gripe aviar se recomienda el empleo de mascarillas de alta densidad especiales (N95) o sistemas de respiración independientes, como los respiradores purificadores del aire eléctricos (PAPR) y los respiradores purificadores del aire controlados (CAPR). Se utilizan sistemas de manejo de aire de presión positiva filtrado por HEPA en algunas instituciones para alojar a pacientes con inmunodepresión grave, y sistemas de presión negativa para la asistencia de pacientes con infecciones respiratorias muy contagiosas, como el virus Ébola.

Las precauciones estándar están indicadas en todos los pacientes y son adecuadas tanto para el consultorio como para el hospital. Además, en los pacientes hospitalizados están indicadas las **precauciones basadas en el tipo de transmisión** para determinadas enfermedades (tabla 198.2). Para el aislamiento de contactos y de gotitas son preferibles, aunque no imprescindibles, las habitaciones individuales. Es aceptable agrupar a los niños infectados con el mismo patógeno, pero debe confirmarse el diagnóstico etiológico por métodos de laboratorio antes de exponer entre sí a los niños infectados. Las precauciones basadas en la transmisión se mantienen durante todo el tiempo que se considere contagioso al paciente.

No está bien estudiado el empleo de técnicas de aislamiento en el entorno ambulatorio. Cada consultorio debe establecer protocolos para asegurar el uso de métodos adecuados de limpieza, desinfección y esterilización. Muchos consultorios y clínicas tienen salas de espera independientes para niños sanos y enfermos. Es fundamental la **clasificación** de los pacientes a la entrada para asegurarse de que no hay niños o adultos contagiosos en las salas de espera. Se han descrito brotes de sarampión y varicela en pacientes que permanecieron en salas de espera donde el flujo de aire de las salas de exploración penetra en la sala de espera. La limpieza del ambiente es importante, sobre todo en áreas de alto contacto. Los juguetes y objetos compartidos por los pacientes deben limpiarse cada vez que se utilizan; si es posible, se deben utilizar juguetes desechables. Los juguetes contaminados con sangre o líquidos orgánicos deben ser esterilizados en autoclave o desechados.

MEDIDAS ADICIONALES

Otras medidas de prevención comprenden una técnica aseptica, cuidados de los catéteres, uso prudente de antibióticos mediante el uso de una **política de antibióticos** eficaz, aislamiento de pacientes contagiosos, limpieza periódica del entorno, desinfección y esterilización de los aparatos médicos, notificación de las infecciones, manipulación segura de agujas y otros instrumentos cortantes, y creación de servicios de salud laboral. Debe emplearse una técnica estéril en todas las intervenciones invasivas, lo cual es especialmente importante durante la colocación y manipulación de catéteres. El empleo de técnicas de barrera en el momento de la colocación de un catéter i.v. ha reducido a la mitad la tasa de infecciones del torrente circulatorio relacionadas con catéteres. El empleo apropiado de los catéteres también supone limitar en lo posible su duración, limpiar los sistemas conectores de los catéteres siempre que se acceda a ellos, y retirarlos cuando dejan de ser necesarios.

PROFILAXIS QUIRÚRGICA

La profilaxis quirúrgica es adecuada cuando existe un alto riesgo de infección postoperatoria o cuando las consecuencias de la infección son catastróficas. La elección del antibiótico depende del lugar y del tipo de cirugía. Una clasificación útil de las intervenciones quirúrgicas basada en estos riesgos identifica cuatro grupos: heridas limpias, heridas limpias contaminadas, heridas contaminadas y heridas sucias e infectadas (tabla 198.3). El American College of Surgeons, la Surgical Infection Society y la American Academy of Pediatrics han elaborado recomendaciones clínicas sobre la profilaxis con antibióticos.

Las **heridas limpias** son heridas quirúrgicas no infectadas en las que no se observa inflamación en el sitio de la operación y no hay entrada en los aparatos respiratorio, digestivo y urinario ni en la orofaringe. Estas heridas son con frecuencia consecuencia de procedimientos programados en los que se realiza una sutura primaria o se emplea drenaje cerrado. Las heridas

Tabla 198.1

Recomendaciones para la aplicación de las precauciones estándar para el cuidado de todos los pacientes en todas las instalaciones sanitarias

COMPONENTE	RECOMENDACIONES
Higiene de manos	Antes y después de cada contacto con el paciente, con independencia del empleo de guantes Tras tocar sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones o elementos contaminados, inmediatamente tras retirar los guantes; entre contactos con pacientes Se prefieren las fricciones manuales de antisépticos con alcohol excepto cuando las manos están visiblemente manchadas con sangre u otros materiales proteináceos o si es posible que haya habido exposición a esporas (p. ej., <i>Clostridium difficile</i> , <i>Bacillus anthracis</i>) o a virus no recubiertos (norovirus); en dichos casos se necesita agua y jabón
EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL (EPP)	
Guantes	Para tocar sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones o elementos contaminados; para tocar mucosas y piel no intacta
Bata	Emplear higiene de manos antes y después del empleo de guantes
Mascarilla, protección ocular (gafas), mascarilla facial	Durante procedimientos y actividades de cuidado del paciente cuando se anticipa el contacto con ropas o piel expuesta con sangre o fluidos corporales, secreciones y excreciones Durante procedimientos y actividades de cuidado del paciente con probabilidad de generar salpicaduras o emulsiones de sangre, fluidos corporales o secreciones, especialmente succión e intubación endotraqueal, para proteger al personal sanitario Para la protección del paciente, uso de mascarilla por parte del personal que inserta la aguja de anestesia epidural o que realiza mielogramas cuando es probable que se produzca una exposición prolongada del punto de inserción
Material usado en la asistencia a los pacientes	Manejarlo de tal manera que se evite la transferencia de microorganismos tanto al entorno como a otras personas Utilizar guantes si hay contaminación visible Llevar a cabo higiene de manos
AMBIENTE	
Control ambiental	Desarrollar procedimientos de cuidado habitual, limpieza y desinfección de superficies ambientales, especialmente superficies tocadas frecuentemente en las zonas de cuidado de pacientes
Textiles (ropa de cama) y ropa sucia	Manejarlos de tal manera que se evite la transferencia de microorganismos tanto al entorno como a otras personas
CUIDADO DE PACIENTES	
Procedimientos de inyección (uso de agujas y de otros objetos punzantes)	No volver a tapar, doblar, romper o manipular agujas usadas; si es necesario volver a tapar, emplear una técnica de una sola mano Emplear dispositivos de seguridad libres de agujas; colocar las agujas usadas en contenedores resistentes a pinchazos Utilice agujas y jeringuillas estériles, de un uso y desecharables para cada inyección Preferentemente medicación con viales de una dosis cuando se administre a más de un paciente Utilizar boquilla, bolsas de reanimación y otros aparatos de ventilación para prevenir el contacto con la boca y las secreciones orales
Reanimación del paciente	Priorizar habitaciones individuales si el paciente tiene un mayor riesgo de transmisión, probabilidad de contaminar el ambiente, no mantiene una higiene apropiada o tiene un mayor riesgo de contraer una infección o de desarrollar complicaciones graves después de la infección
Emplazamiento del paciente	Enseñar a las personas sintomáticas a cubrir la boca/nariz cuando estornuden o tosan y a utilizar pañuelos y desecharlos en un recipiente que no se toque Emplear higiene de manos después de haberse manchado las manos con secreciones respiratorias Utilizar mascarilla quirúrgica si se tolera o mantener una distancia física (>1 metro si es posible)
Higiene respiratoria/protocolo de tos (contención de la fuente de secreciones respiratorias en pacientes sintomáticos) comenzando en el punto inicial del encuentro, como el área de clasificación o recepción en un servicio de urgencias o en las consultas médicas	

Adaptada de Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors: *Red Book 2018-2021: Report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics, pp 148-150.

quirúrgicas por incisión tras un traumatismo no penetrante se engloban en este grupo. En las heridas limpias *no se recomienda* profilaxis antibiótica, excepto en los pacientes con alto riesgo de infección y en circunstancias en las que las consecuencias de la infección podrían ser potencialmente mortales, como implante de un cuerpo extraño como una prótesis valvular cardiaca o derivación del líquido cefalorraquídeo, cirugía a corazón abierto para reparación de defectos estructurales y cirugía en pacientes inmunodeprimidos y niños pequeños.

Las **heridas limpias contaminadas** son heridas quirúrgicas en las que se penetra en los aparatos respiratorio, digestivo o genitourinario bajo condiciones controladas y que no presentan una contaminación preoperatoria inusual. Estas heridas se realizan en las intervenciones que afectan a la vía biliar, el apéndice, la vagina y la orofaringe, en las que no existen signos de infección ni se produce una alteración importante de la técnica, así como en cirugía de urgencia con intervenciones por lo demás limpias. En las

intervenciones limpias pero potencialmente contaminadas, el riesgo de contaminación es variable. Las recomendaciones para los pacientes pediátricos derivadas de datos obtenidos en adultos aconsejan realizar profilaxis en las intervenciones efectuadas en pacientes con ictericia obstructiva, en determinadas operaciones del aparato digestivo y en cirugía o instrumentalización del aparato urinario en presencia de bacteriuria o uropatía obstructiva.

Las **heridas contaminadas** comprenden heridas abiertas, recientes y accidentales, negligencias importantes en una técnica quirúrgica por lo demás aséptica, derrame macroscópico procedente del aparato digestivo, traumatismo penetrante de menos de 4 horas de evolución e incisiones en las que se encuentra una inflamación aguda no purulenta.

Las **heridas sucias e infectadas** comprenden heridas penetrantes de más de 4 horas antes de la intervención, heridas con tejido desvitalizado retenido y heridas en las que es evidente la infección o en las que se han perforado vísceras. En las heridas contaminadas y sucias o infectadas está indicado el

Tabla 198.2

Síndromes clínicos con indicaciones empíricas de aislamiento basadas en la transmisión además de las precauciones estándar a la espera del diagnóstico*

SÍNDROME CLÍNICO O TRASTORNO†	POSIBLES PATÓGENOS‡	PRECAUCIONES EMPÍRICAS (INCLUYE SIEMPRE PRECAUCIONES ESTÁNDAR)
DIARREA	Patógenos entéricos§ <i>Neisseria meningitidis</i>	Precauciones de contacto (niños y adultos) Precauciones de gotitas durante las primeras 24 h de tratamiento antimicrobiano; mascarilla y protección facial para intubación
Meningitis	Enterovirus <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Precauciones de contacto en lactantes y niños Precauciones de transmisión aérea si infiltrado pulmonar Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto si hay drenaje de líquido orgánico potencialmente infeccioso
ERUPCIONES O EXANTEMAS GENERALIZADOS DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA	<i>N. meningitidis</i>	Precauciones de gotitas durante las primeras 24 h de tratamiento antimicrobiano
Petequial o equimótico con fiebre (general)	Virus de Ébola, Lassa, Marburg	Precauciones de gotitas más precauciones de contacto, con protección facial/ocular, recalculando las medidas de seguridad frente a los objetos punzicortantes y las precauciones de barrera cuando sea probable la exposición a la sangre. Utilizar protección respiratoria N95 o superior cuando se realice un procedimiento generador de aerosoles
Si historia positiva de viaje a área con brote activo de FHV en los 10 días previos al comienzo de la fiebre		Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto
Vesicular	Virus de la varicela-zóster, herpes simplex, viruela, vaccinia Virus vaccinia	Precauciones de contacto solo si hay probabilidad de herpes simplex, zóster localizado o en un huésped inmunocompetente o virus vaccinia
Maculopapular con tos, coriza y fiebre	Virus de la rubéola (sarampión)	Precauciones de transmisión aérea
INFECCIONES RESPIRATORIAS	<i>M. tuberculosis</i> , virus respiratorios, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (SASM o SARM)	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto
Tos/fiebre/infiltrado pulmonar en lóbulo superior en un paciente no infectado por el VIH o en un paciente con riesgo bajo de infección por el VIH	<i>M. tuberculosis</i> , virus respiratorios, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> (SASM o SARM)	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto. Emplear protección ocular/facial si se anticipa un procedimiento generador de aerosoles o contacto con secreciones respiratorias
Tos/fiebre/infiltrado pulmonar en cualquier localización pulmonar en un paciente infectado por VIH o en un paciente con riesgo alto de infección por VIH		Si es improbable la tuberculosis y no se dispone de HAIA o respiradores, emplear precauciones de gotitas en lugar de las precauciones de transmisión aérea La tuberculosis es más probable en los pacientes infectados por el VIH que en los no infectados
Tos/fiebre/infiltrado pulmonar en cualquier localización pulmonar en un paciente con historia de viaje reciente (10-21 días) a países con brotes activos de SARM, gripe aviar	<i>M. tuberculosis</i> , virus del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG-CoV), gripe aviar	Precauciones de transmisión aérea más precauciones de contacto más protección ocular
Infecciones respiratorias, sobre todo bronquiolitis y neumonía, en lactantes y niños de corta edad	Virus respiratorio sincitial, virus paragripal, adenovirus, virus de la gripe, metaneumovirus humano	Si SRAG y tuberculosis improbables, emplear precauciones de gotitas en lugar de precauciones de transmisión aérea
INFECCIÓN CUTÁNEA O DE HERIDAS		Precauciones de contacto más precauciones de gotitas; se pueden suspender las precauciones de gotitas cuando se haya descartado adenovirus y la gripe
Absceso o herida que drena y que no puede cubrirse	<i>S. aureus</i> (SASM o SARM), estreptococo del grupo A	Precauciones de contacto Añadir precauciones de gotitas durante las primeras 24 h de tratamiento antimicrobiano adecuado en caso de sospecha de enfermedad invasiva por estreptococo del grupo A

*Los profesionales del control de la infección deben modificar o adaptar esta tabla de acuerdo a las condiciones locales. Para asegurarse de que siempre se cumplen las precauciones empíricas adecuadas, los hospitales han de tener sistemas para evaluar a los pacientes de modo rutinario de acuerdo a estos criterios como parte de la atención médica previa al ingreso y en el ingreso.

†Los pacientes con los síndromes o afecciones recogidos en la tabla pueden presentar signos o síntomas atípicos (p. ej., los neonatos y adultos con tos ferina pueden no tener tos paroxística o intensa). El índice de sospecha del clínico debe guiarse por la prevalencia de las afecciones específicas en la comunidad, así como por el juicio clínico.

‡No se pretende que los microorganismos que figuran en la lista representen los diagnósticos completos, o incluso más probables, sino más bien los posibles agentes causales que requieren precauciones adicionales a las precauciones estándar hasta que puedan descartarse.

§Estos patógenos incluyen *Escherichia coli* O157:H7 enterohemorrágico, género *Shigella*, virus de la hepatitis A, norovirus, rotavirus, *Clostridium difficile*. FHV, fiebre hemorrágica viral; HAIA, habitaciones de aislamiento de la infección por transmisión aérea; SARM, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention website, http://www.cdc.gov/hicpac/2007ip/2007ip_table2.html.

tratamiento antibiótico y puede ser necesario mantenerlo durante varios días. En estos pacientes, el tratamiento antibiótico se considera más terapéutico que verdaderamente profiláctico.

Los antibióticos profilácticos deben administrarse preferiblemente por vía i.v. una hora antes de la incisión de la piel con la intención de tener en ese momento concentraciones séricas máximas del fármaco presentes en sangre

y tejidos. Deben mantenerse unas concentraciones plasmáticas y tisulares adecuadas de los antibióticos hasta que se cierre la incisión. Puede requerirse una dosificación antibiótica intraoperatoria si se prolonga la intervención quirúrgica y/o el antibiótico que se está utilizando tiene una corta semivida intravascular. No se recomienda la continuación de la terapia profiláctica después del procedimiento. En casos de cirugía contaminada se continúa con

Tabla 198.3 Procedimientos quirúrgicos habituales en los que se recomienda profilaxis antibiótica perioperatoria

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	PATÓGENOS PROBABLES	FÁRMACOS RECOMENDADOS	ALTERNATIVA NO β-LACTÁMICO
HERIDAS LIMPIAS			
Cirugía cardiaca (p. ej., cirugía a corazón abierto)	Flora cutánea, bacilos gramnegativos entéricos	Cefazolina o cefuroxima	Clindamicina o vancomicina
Cirugía vascular			
Neurocirugía			
Cirugía ortopédica (p. ej., artroplastia de sustitución)			
HERIDAS LIMPIAS CONTAMINADAS			
Cirugía de cabeza y cuello que penetra en la cavidad bucal o la faringe	Flora cutánea, anaerobios bucales, estreptococos bucales	Cefazolina + metronidazol, ampicilina-sulbactam	Clindamicina
Cirugía digestiva y genitourinaria	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios, cocos gramospositivos	Cefazolina + metronidazol, cefotetán o piperacilina-sulbactam Si está afectado el colon, considerar la reducción bacteriana con neomicina o eritromicina por vía oral	Clindamicina
HERIDAS CONTAMINADAS			
Heridas traumáticas (p. ej., fracturas múltiples)	Flora cutánea	Cefazolina	Clindamicina, vancomicina
HERIDAS SUCIAS			
Apendicectomía, heridas abdominales con penetración, cirugía colorrectal	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios, cocos gramospositivos	Cefazolina + metronidazol, cefoxitina, cefotetán o ampicilina-sulbactam	Clindamicina + aminoglucósido

Adaptada de Bratzler DW, Dellinger PD, Olsen KM, et al: Clinical practice guidelines from antimicrobial prophylaxis in surgery, Am J Health Syst Pharm 70:195-283, 2013.

el tratamiento antibiótico de la infección en el lugar quirúrgico. Los fármacos administrados en el postoperatorio como profilaxis no reducen la tasa de infección. En los pacientes sometidos a intervenciones en el colon se pueden usar antibióticos adicionales por vía oral y también se deben administrar el día anterior a la cirugía.

La selección de la pauta antibiótica para la profilaxis se basa en la intervención, los microorganismos contaminantes esperados y el antibiótico. Debido a la extensa gama de antibióticos disponibles actualmente, muchos regímenes son aceptables (v. tabla 198.2).

SALUD LABORAL

La salud laboral es importante en el control de la infección hospitalaria porque los trabajadores tienen riesgo de contraer infecciones a partir de los pacientes y los trabajadores infectados suponen un riesgo para los pacientes. Este riesgo se reduce al mínimo utilizando las precauciones estándar y la higiene de manos antes y después de cualquier contacto con pacientes. Dentro de los hospitales, los servicios de salud laboral o los departamentos de salud y seguridad laboral gestionan las cuestiones relacionadas con la salud de los trabajadores. Se deben efectuar pruebas de detección selectiva de enfermedades infecciosas en los nuevos trabajadores. Es necesario anotar sus antecedentes vacunales y se les deben ofrecer las vacunas necesarias.

Todos los profesionales sanitarios (médicos o no médicos, retribuidos o voluntarios, a tiempo completo o parcial, estudiantes o no estudiantes, con o sin responsabilidad en la atención de los pacientes) que trabajan en instalaciones que proporcionan asistencia sanitaria a los pacientes (ingresados o ambulatorios, públicos o privados) deben estar inmunizados frente al **sarampión**, la **rubéola** y la **varicela**. Todos los trabajadores que puedan estar expuestos a sangre o fluidos corporales deben estar vacunados contra la **hepatitis B**. En las instituciones pediátricas, se debe instar a los trabajadores con contacto con pacientes a que reciban la vacuna de **refuerzo de la tos ferina**. Se recomienda enfáticamente la vacunación anual contra la **gripe** de todos los profesionales sanitarios, y las instituciones están siendo clasificadas por grados de modo público en relación con las tasas de inmunización de los empleados como medida de la calidad de la atención médica. Muchos centros sanitarios obligan en la actualidad a vacunarse contra la gripe a los trabajadores a menos que existan razones médicas legítimas para no vacunarse. Este programa disminuye la enfermedad y el absentismo de la plantilla durante la temporada de gripe y reduce las IAAS. Deben fomentarse las vacunaciones y, dentro de lo posible, deben ser gratuitas para favorecer el cumplimiento. Todos los profesionales sanitarios cuyas tareas impliquen contacto cara a cara con pacientes con **tuberculosis** confirmada o sos-

pechada (incluyendo los transportistas), deben incluirse en un programa de vigilancia de tuberculosis en el momento de su contratación y pueden requerir nuevos análisis periódicamente si se determina que el lugar de trabajo es un ambiente de alta prevalencia de tuberculosis.

Todos los consultorios y hospitales deben cumplir las reglas elaboradas por la U.S. Occupational Safety and Health Administration (OSHA) y contar con directrices escritas sobre la exclusión del personal infectado. Se debe alentar a los trabajadores a que no vayan a trabajar si están enfermos. Se deben llevar a cabo sesiones educativas periódicas para asegurar que toda la plantilla conoce los métodos de PCI y que se adhiere a las directrices de control.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 199

Cuidados infantiles y enfermedades transmisibles

Ana M. Vaughan y Susan E. Coffin

Más de 20 millones de niños menores de 5 años de edad acuden a centros de cuidado infantil. Estos centros incluyen programas a jornada parcial o completa en guarderías o centros preescolares y programas de jornada completa en centros autorizados o en hogares particulares. Independientemente de la edad de inicio, los niños que acuden a este tipo de servicios son más propensos a contraer infecciones, principalmente por la exposición a grupos numerosos de niños.

Los centros de cuidado infantil pueden clasificarse según el número de niños inscritos, su edad, su estado de salud y el tipo de centro. Tal como se definen en Estados Unidos, los **centros de cuidado infantil** pueden ser

guarderías, centros familiares pequeños y grandes para el cuidado de niños y centros para niños enfermos o con necesidades especiales. Los centros están autorizados y regulados por los gobiernos de los estados y habitualmente atienden a un número de niños superior a los cuidados en sus domicilios. Por otro lado, los **centros familiares de cuidado infantil** pueden ser pequeños (1-6 niños) o grandes (7-12 niños), pueden ser para todo el día o parte de él y pueden prestar atención diaria regular o estar diseñados para uso esporádico. Generalmente no están autorizados o registrados, dependiendo de los requisitos estatales.

A pesar de que la mayoría de los niños que acuden a centros de cuidado infantil lo hacen en hogares de cuidados infantiles, la mayor parte de los estudios sobre enfermedades infecciosas en lactantes y niños que comienzan a andar se han realizado en guarderías. Prácticamente cualquier microorganismo tiene la posibilidad de propagarse y producir enfermedad en el entorno de una guardería. Los estudios epidemiológicos han constatado que los niños de guarderías presentan de 2 a 18 veces más probabilidades de contraer una serie de enfermedades que los que no acuden a un centro de este tipo (tabla 199.1). Los niños que asisten a guarderías tienen más riesgo de recibir más tratamientos antibióticos durante períodos más prolongados y de contraer microorganismos resistentes a los mismos. La transmisión de los agentes infecciosos en grupo depende de la edad y el estado inmunitario de los niños, la estación del año, los hábitos higiénicos, el hacinamiento y las características ambientales de los centros. Las características del patógeno, como su infecciosidad, capacidad de sobrevivir en el ambiente y virulencia,

también influyen en la transmisión en los centros de cuidados infantiles. Las tasas de infección, la duración de la enfermedad y el riesgo de hospitalización tienden a disminuir en los niños de guarderías tras los 6 primeros meses de asistencia y después de los 3 años de edad decrecen hasta las cifras observadas en los niños que permanecen en casa. Los cuidadores también tienen un mayor riesgo de contraer y transmitir enfermedades infecciosas, especialmente en el primer año de trabajo con niños en este tipo de instalaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

Las **infecciones respiratorias** y la **gastroenteritis** son las enfermedades más frecuentes relacionadas con tales centros. Estas infecciones afectan a los niños y a los contactos domésticos, así como al personal de los centros, y pueden extenderse a la comunidad. La gravedad de la enfermedad causada por un determinado patógeno respiratorio o entérico depende del estado de salud previo, el inóculo y las exposiciones previas al patógeno, ya sea mediante infección o vacunación. En centros de cuidado infantil rara vez se ha documentado la transmisión del virus de la hepatitis B (VHB). No se ha descrito la transmisión del virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis D (VHD) o del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en entornos de cuidados infantiles. Algunos microorganismos, como el citomegalovirus (CMV) y el parvovirus B19, pueden tener consecuencias graves para el feto y en personas inmunodeprimidas. Como muchos trabajadores en centros de cuidados infantiles son mujeres en edad fértil, se les debe alentar a hablar de los posibles riesgos con su médico si se quedan embarazadas. Las infecciones e infestaciones cutáneas y capilares se contraen por contacto con la lencería del hogar o la ropa contaminada o por un contacto personal estrecho, que es inevitable en entornos de cuidados infantiles.

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Las infecciones respiratorias suponen la mayoría de las enfermedades relacionadas con los centros de cuidado infantil. Los niños menores de 2 años que acuden a estos centros presentan más infecciones respiratorias de vías superiores e inferiores que los de la misma edad que no van a estos centros. Los microorganismos responsables de estas enfermedades son similares a los que circulan en la comunidad y entre ellos figuran el virus respiratorio sincitial (VRS), los virus paragripales, los virus de la gripe, los metaneumovirus humanos, los adenovirus, los rinovirus, los coronavírus, el parvovirus B19 y *Streptococcus pneumoniae*.

Las infecciones de las vías respiratorias superiores, entre ellas la **otitis media**, se encuentran entre las manifestaciones más frecuentes de estas infecciones. El riesgo de otitis media es 2-3 veces mayor en los niños que acuden a guarderías que en los que son cuidados en sus casas. La otitis media es responsable de la mayor parte del consumo de antibióticos en niños de 2-3 años en guarderías. Estos niños tienen también un mayor riesgo de otitis media recurrente, lo que aumenta aún más el uso de antibióticos en esta población. Se ha demostrado una reducción tanto de la otitis media como del uso de antibióticos por la aplicación de la vacunación contra el neumococo. Aunque los niños atendidos en estos centros adquieren de forma más precoz el estado de portador faríngeo de estreptococo del grupo A, son infrecuentes los brotes epidémicos de este microorganismo. La vacunación **antigripal** de los lactantes pequeños reduce la infección gripe y las secuelas secundarias tanto en el niño como en los adultos que le atienden, y tanto en su hogar como en los entornos de cuidados infantiles. Después de la adopción de la vacuna acelular contra la tos ferina, los incrementos en los agregados de casos y los brotes de infecciones producidas por *Bordetella pertussis* han llevado a la detección de una inmunidad poco duradera, de manera que los niños mayores y los adultos sirven como reservorios de la infección.

La transmisión de estos microorganismos habitualmente se produce por contacto directo o indirecto con las gotitas respiratorias de un niño infectado. En los entornos de cuidados infantiles es frecuente que se contaminen las superficies cuando los niños se llevan los juguetes a la boca, babean, y tosen o estornudan. Además, algunos patógenos respiratorios extienden mediante gotitas grandes que habitualmente pueden recorrer 1-2 m. Sin embargo, el contacto íntimo entre niños es una parte habitual del juego y de los cuidados de los niños pequeños, y facilita la transmisión. Las superficies más habituales desde las que se diseminan las gotitas transportadas por el aire son las manos, por lo que la forma más eficaz de controlar la infección en el entorno de cuidados infantiles es un buen lavado de manos.

INFECCIONES DEL TUBO DIGESTIVO

La **diarrea** infecciosa aguda es 2-3 veces más frecuente en los niños que acuden a centros de cuidado infantil que en los atendidos en sus casas. Los brotes

Tabla 199.1 Enfermedades infecciosas en el contexto de los cuidados infantiles

ENFERMEDAD	MAYOR INCIDENCIA CON LOS CUIDADOS INFANTILES
INFECCIONES RESPIRATORIAS	
Otitis media	Sí
Sinusitis	Probablemente
Faringitis	Probablemente
Neumonía	Sí
INFECCIONES DEL TUBO DIGESTIVO	
Diarrea (rotavirus, calicivirus, astrovirus, adenovirus entéricos, <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Shigella</i> , <i>Escherichia coli</i> O157:H7 y <i>Clostridium difficile</i>)	Sí
Hepatitis A	Sí
ENFERMEDADES CUTÁNEAS	
Impétigo	Probablemente
Sarna	Probablemente
Pediculosis	Probablemente
Tiña (dermatofitosis)	Probablemente
INFECCIONES BACTERIANAS INVASIVAS	
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	No*
<i>Neisseria meningitidis</i>	Probablemente
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sí
MENINGITIS ASÉPTICA	
Enterovirus	Probablemente
INFECCIONES POR HERPESVIRUS	
Citomegalovirus	Sí
Virus de la varicela-zóster	Sí
Virus del herpes simple	Probablemente
INFECCIONES TRANSMITIDAS POR LA SANGRE	
Hepatitis B	Algunos casos notificados
VIH	No hay casos notificados
Hepatitis C	No hay casos notificados
ENFERMEDADES PREVENIBLES POR LAS VACUNAS	
Sarampión, parotiditis, rubéola, difteria, tos ferina, tétanos	No establecido
Poliomielitis	No
<i>H. influenzae</i> tipo b	No*
Varicela	Sí
Rotavirus	Sí

*No en la era posvacunal; sí en la era prevacunal.

de diarrea son habituales en estos centros y generalmente están producidos por virus entéricos, como calicivirus, adenovirus entéricos y astrovirus, o por parásitos intestinales, como *Giardia lamblia* o *Cryptosporidium*. Se ha observado una reducción intensa y mantenida de la incidencia de la infección por rotavirus desde la introducción del programa de vacunación contra rotavirus en 2006, y es probable que esta tendencia también se refleje en la población que asiste a cuidados infantiles. Los **enteropatógenos** bacterianos, como *Shigella* y *Escherichia coli* O157:H7 y, menos a menudo, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* y *Bacillus cereus* también han provocado epidemias de diarrea en centros de cuidado infantil. En raras ocasiones han aparecido brotes de diarrea por *Salmonella* en estos centros, ya que la diseminación persona a persona es infrecuente en el caso de este microorganismo. La hepatitis A en niños que acuden a guarderías ha originado epidemias extensas en la comunidad.

La **hepatitis A** suele ser leve o asintomática en los niños pequeños y se diagnostica cuando la enfermedad se manifiesta en niños mayores o adultos. Los enteropatógenos y el VHA se transmiten en las guarderías por vía fecal-oral y también se pueden transmitir por alimentos o agua contaminados. Los niños portadores de pañales constituyen una fuente de riesgo para la diseminación de infecciones del tracto gastrointestinal a través de la vía fecal-oral. Por tanto, las infecciones entéricas y la infección por el VHA son más habituales en los centros donde se atienden niños que no controlan los esfínteres y donde no existen unas prácticas higiénicas adecuadas. Los enteropatógenos más frecuentes, como rotavirus y *G. lamblia*, se caracterizan por inóculos infecciosos bajos y tasas altas de excreción asintomática entre los niños que acuden a centros de cuidados infantiles, características que facilitan la transmisión y los brotes.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Las infecciones o infestaciones cutáneas que se detectan con más frecuencia en los niños de centros de cuidado infantil son el impétigo producido por *Staphylococcus aureus* o estreptococos del grupo A, la pediculosis, la sarna, la tiña de la cabeza, la tiña corporal y el molusco. Muchas de estas enfermedades se diseminan por contacto con lencería del hogar, ropa, cepillos o sombreros infectados y a través del contacto personal directo. Estos casos afectan sobre todo a niños >2 años de edad. Se desconoce la magnitud de estas infecciones e infestaciones en los niños que acuden a centros de cuidado infantil.

El **parvovirus B19**, que causa el eritema infeccioso (quinta enfermedad), se propaga por vía respiratoria y se ha asociado a brotes en centros de cuidados infantiles. El eritema es una manifestación sistémica y, una vez que aparece, el niño deja de ser contagioso (v. cap. 278). Al igual que en el caso del CMV, las embarazadas y los huéspedes inmunodeprimidos son quienes presentan un mayor riesgo para su salud, debido a los respectivos riesgos de pérdida fetal y crisis aplásicas.

MICROORGANISMOS INVASIVOS

Antes de la vacunación universal, la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b era más frecuente en los niños que acudían a centros de cuidado infantil que en los que recibían cuidados domiciliarios. Aunque la mayor incidencia de infección invasiva por *H. influenzae* en la población pediátrica sigue dándose en niños menores de 5 años, en la actualidad la enfermedad se debe sobre todo a *H. influenzae* no tipificable; en Estados Unidos no se han descrito brotes de *H. influenzae* tipo b o no tipificable en niños mayores de 5 años.

Los datos sugieren que el riesgo de enfermedad primaria por *Neisseria meningitidis* es mayor en los niños que acuden a centros de cuidado infantil que en los que permanecen en sus casas. La asistencia a estos centros se asocia también al estado de portador nasal de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y enfermedad neumocócica invasiva, especialmente en los niños con antecedentes de otitis media recurrente y uso de antibióticos. Se ha descrito la diseminación secundaria de *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, lo que indica la posibilidad de aparición de brotes en este contexto. El empleo rutinario de la vacuna meningocócica conjugada ha disminuido la incidencia de la enfermedad invasiva y ha reducido el estado de portador de los serotipos de *S. pneumoniae* que contiene la vacuna tanto en el niño vacunado como en sus hermanos. En un futuro próximo se prevé el uso universal de la vacuna meningocócica conjugada en niños <2 años, lo que alterará la epidemiología de la enfermedad meningocócica en este grupo de edad. Se han descrito epidemias de meningitis aséptica en niños de centros de cuidados infantiles, sus padres y sus profesores.

HERPESVIRIDAE

Hasta el 70% de los niños con pañales que se infectan con el CMV eliminan el virus por la orina y la saliva durante períodos prolongados. Los

niños infectados por CMV a menudo transmiten el virus a otros niños con los que tienen contacto, así como al 8-20% de sus cuidadores y madres al año. La transmisión tiene lugar por el contacto con saliva u orina infectadas. La abrumadora mayoría de las infecciones por CMV, tanto primarias como reactivaciones, en niños sanos produce la diseminación asintomática de este microorganismo; en cualquier caso, esto puede provocar un riesgo sanitario en cuidadoras embarazadas sin infecciones previas o en personas inmunodeprimidas. Todavía no hay ninguna vacuna autorizada contra el CMV, pero se está investigando, y ensayos recientes muestran la tolerabilidad y la inmunogenicidad de candidatos a vacunas contra el CMV (v. cap. 282).

La **varicela** se ha transmitido frecuentemente en los centros de cuidado infantil, pero la vacunación sistemática contra este virus ha reducido este riesgo. Los niños vacunados que se infectan con varicela suelen presentar síntomas y signos atípicos y leves, lo que puede provocar una detección tardía y facilitar su diseminación a contactos susceptibles. Es necesario aclarar más el papel de las guarderías en la propagación del **virus del herpes simple**, especialmente durante los episodios de gingivoestomatitis.

MICROORGANISMOS TRANSMITIDOS POR LA SANGRE

Debido a que es imposible identificar a todos los niños que pueden desarrollar una infección de este tipo, como hepatitis B, C o VIH, resulta fundamental que se tomen precauciones estandarizadas de forma rutinaria para reducir el riesgo de transmisión de estos virus y otros patógenos. La transmisión de la hepatitis B entre los niños de centros de cuidado infantil se ha confirmado en pocos casos, pero es poco frecuente y depende en parte de la implantación de la vacunación universal de los lactantes contra el VHB. No se han notificado casos de transmisión de hepatitis C o D en estos centros.

En el pasado se han planteado preocupaciones por el riesgo de transmisión del VIH en centros de cuidado infantil y el contagio de infecciones oportunistas por los niños infectados por el VIH que asisten a este tipo de centros. Es importante señalar que no se han descrito casos de transmisión del VIH en centros de cuidados extramobiliarios. En los niños infectados por VIH que acuden a guarderías debe mantenerse al día el calendario vacunal y se debe vigilar la exposición a enfermedades infecciosas.

Teóricamente puede producirse la transmisión de patógenos transportados por la sangre cuando hay contacto entre la sangre o los líquidos corporales y una membrana mucosa o una herida abierta. Aunque es una preocupación frecuente, es poco probable que los patógenos transportados por la sangre se diseminen porque el niño **muerda** a sus compañeros. La mayoría de las mordeduras no laceran la piel y, en caso de que produzcan heridas, la boca no permanece lo suficientemente en contacto con la víctima como para transferir sangre de la víctima al niño que ha mordido. Si hay preocupaciones sobre la transmisión de infecciones por VHB, VHC o VIH, se recomienda comprobar el estado del niño mordedor más que el de la víctima mordida como parte del proceso de evaluación inicial.

USO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia a los antibióticos se ha convertido en un problema significativo a escala mundial, que amenaza a la salud de los niños que acuden a centros de cuidados infantiles porque ha crecido de forma espectacular la frecuencia de infección por microorganismos resistentes a los antibióticos de uso habitual. Se estima que los niños de cuidados infantiles tienen una probabilidad 2-4 veces mayor de recibir un antibiótico, y que reciben ciclos de antibióticos más prolongados, que niños de la misma edad atendidos en sus casas. Además, la duración media del tratamiento antibiótico es 4 veces mayor en los niños que acuden a estos centros. Esta frecuencia de empleo de antibióticos, junto con la propensión a la transmisión de patógenos de persona a persona en un ambiente hacinado, ha tenido como consecuencia un incremento de la prevalencia de bacterias resistentes a los antibióticos en los aparatos respiratorio y digestivo, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *E. coli* O157:H7 y el género *Shigella*.

S. aureus resistente a meticilina (**SARM**), que históricamente se encontraba principalmente en el entorno asistencial, actualmente es prevalente en el entorno comunitario. Se considera que la asistencia a centros de día es un factor de riesgo de colonización por SARM, y el estado de portador se asocia a mayor riesgo de infección y transmisión. Estudios de vigilancia poblacionales han mostrado un aumento de las infecciones, tanto invasivas como no invasivas, por SARM en las dos últimas décadas. En la actualidad hay pocos estudios a gran escala que hayan investigado la epidemiología de *S. aureus* en el entorno de cuidados infantiles.

PREVENCIÓN

En los centros de cuidado infantil deben existir protocolos escritos diseñados para evitar o controlar la propagación de microorganismos infecciosos, así como actualizarse periódicamente. Todos los programas deben disponer de un consultor especializado para ayudar en el desarrollo y puesta en marcha de políticas de prevención y control de infecciones (PCI) (v. cap. 198). Los estándares de higiene personal y ambiental deben incluir el mantenimiento de registros de las vacunaciones habituales de los niños y el personal, políticas apropiadas de exclusión de niños y cuidadores enfermos, limpieza ambiental dirigida a las zonas más contaminadas, cumplimiento de los procedimientos adecuados para el cambio de pañales, manipula-

ción adecuada de los alimentos, manipulación de mascotas y vigilancia y notificación de las enfermedades transmisibles. El personal implicado en la preparación de alimentos no debe cambiar pañales. Una **higiene de manos** adecuada y exhaustiva es el factor más importante para reducir las enfermedades infecciosas en los centros de cuidado infantil. Se deben poner en marcha estrategias educativas para mejorar el cumplimiento de estos estándares. Los niños que presenten riesgo de introducir una enfermedad infecciosa no deben acudir a estos centros hasta que dejen de ser contagiosos ([tablas 199.2 y 199.3](#)).

La vacunación sistemática tiene un efecto beneficioso confirmado sobre la salud de los niños en entornos de cuidados infantiles. En Estados Unidos

Tabla 199.2 Recomendaciones específicas para la exclusión de niños de los centros de cuidado infantil en función del contexto clínico

TRASTORNO	TRATAMIENTO DEL CASO	TRATAMIENTO DE LOS CONTACTOS
<i>Clostridium difficile</i>	Exclusión hasta que las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente y la frecuencia no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que el niño está en el programa. No es necesario que la consistencia de las heces vuelva a ser normal para que pueda volver a cuidados infantiles. No se deben realizar estudios para determinar la curación ni la prueba repetida en niños asintomáticos en los que se había diagnosticado previamente <i>C. difficile</i>	Se debe excluir a los contactos sintomáticos hasta que las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor que dos deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que el niño está en el programa. No es necesario ningún estudio en los contactos asintomáticos
Infección por <i>Escherichia coli</i> productor de toxina Shiga (STEC), incluida infección por <i>E. coli</i> O157:H7	Exclusión hasta que 2 coprocultivos (obtenidos al menos 48 h después de que se haya suspendido el tratamiento antimicrobiano, si se ha administrado) sean negativos, y las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente, y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño. Algunos departamentos de salud tienen políticas de exclusión menos estrictas para los niños que se han recuperado de una infección por cepas poco virulentas de STEC	Higiene de manos meticulosa; se deben realizar coprocultivos en todos los contactos sintomáticos. En los brotes por cepas virulentas de STEC, los coprocultivos de los contactos asintomáticos pueden ayudar a controlar la propagación Los centros con casos deben rechazar nuevos ingresos durante un brote de diarrea por STEC
Faringitis estreptocócica	Exclusión hasta al menos 12 horas después de haber comenzado el tratamiento	Los contactos sintomáticos de los casos documentados de infección estreptocócica del grupo A deben ser analizados y tratados si los resultados de las pruebas son positivos
Impétigo	Sin exclusión si ya se ha iniciado el tratamiento, y siempre que las lesiones de la piel expuesta estén tapadas	No se requiere intervención a menos que se desarrollen nuevas lesiones
Infección por el virus de la hepatitis A (VHA)	Pruebas serológicas para confirmar la infección por el VHA en los casos sospechosos Exclusión hasta 1 semana después de la aparición de ictericia	En centros con niños con pañales, si se confirma ≥ 1 caso en niños o en el personal o asistentes, o ≥ 2 casos en personas que conviven con el personal o asistentes, debe administrarse a todo el personal y asistentes no inmunizados la vacuna contra la hepatitis A (HepA) o inmunoglobulina intramuscular (IGIM) en los 14 días siguientes a la exposición En centros sin niños con pañales debe administrarse HepA o IGIM a los contactos escolares no inmunizados del caso índice Los receptores de IGIM asintomáticos pueden volver después de haber recibido IGIM
Infección por <i>Salmonella</i> de serotipos no tifoideos o <i>Salmonella</i> de serotipo desconocido	Exclusión hasta que las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que esté en el programa. No es necesario que la consistencia de las heces vuelva a la normalidad para poder volver al centro de cuidado infantil. No hacen falta los resultados negativos del coprocultivo para <i>Salmonella</i> de serotipos distintos a Typhi y Paratyphi	Los contactos sintomáticos deben ser excluidos hasta que las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que esté en el programa No se requieren coprocultivos en los contactos asintomáticos
Infección por <i>Salmonella</i> serotipos Typhi o Paratyphi	Exclusión hasta que 3 coprocultivos consecutivos obtenidos al menos 48 h después del final del tratamiento antimicrobiano sean negativos, las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente, y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que el niño esté en el programa	Cuando se identifica una infección por <i>Salmonella</i> serotipo Typhi en un miembro del personal que atiende a un niño, se puede consultar con los departamentos de sanidad locales o estatales sobre las regulaciones para la duración de la exclusión y las pruebas, porque puede variar de unas jurisdicciones a otras
Infecciones cutáneas por <i>Staphylococcus aureus</i>	Exclusión solo si las lesiones cutáneas supuran y no pueden cubrirse con un vendaje impermeable al agua	Higiene de manos meticulosa; no se recomiendan cultivos de los contactos

Tabla 199.2

Recomendaciones específicas para la exclusión de niños de los centros de cuidado infantil en función del contexto clínico (cont.)

TRASTORNO	TRATAMIENTO DEL CASO	TRATAMIENTO DE LOS CONTACTOS
Parotiditis	Exclusión hasta 5 días después del comienzo del aumento de tamaño de la glándula parótida	<p>En el marco de un brote, las personas sin documentación de inmunidad deben ser inmunizadas o excluidas. Puede realizarse la readmisión inmediata después de la inmunización.</p> <p>Las personas no inmunizadas deben ser excluidas durante ≥26 días después del comienzo de la parotiditis en el último caso. Se debe ofrecer una 2.^a dosis de la vacuna SPR (o SPRV, si procede según la edad del paciente) a todos los estudiantes (incluyendo los que ya han acabado la educación secundaria) y a todos los profesionales sanitarios nacidos en 1957 o después que solo hayan recibido una dosis de vacuna SPR. También se puede valorar una 2.^a dosis de SPR durante los brotes en niños en edad preescolar que hayan recibido una dosis de SPR. Las personas no vacunadas previamente con 2 dosis de una vacuna que contenga parotiditis a las que salud pública identifique que tienen mayor riesgo de parotiditis por un brote deben recibir una 3.^a dosis de una vacuna que contenga parotiditis para mejorar la protección contra esta enfermedad y sus complicaciones asociadas.</p>
Infestación por <i>Pediculosis capitis</i> (piojo de la cabeza)	Tratamiento al final del día de programa y readmisión al haber completado el primer tratamiento. No se debe excluir a los niños, ni se les debe enviar a casa pronto del colegio, por piojos en la cabeza, porque está infestación tiene un contagio bajo en las aulas	<p>Los convivientes y los contactos íntimos deben ser explorados y tratados si están infestados.</p> <p>No se requiere la exclusión.</p>
Rubéola	Exclusión hasta 7 días después del comienzo de la erupción por infección posnatal	Durante un brote se debe vacunar a los niños sin datos de inmunidad, o se les debe excluir durante 21 días después del inicio del exantema del último caso del brote. Se debe evaluar a las contactos embarazadas.
Sarampión	Exclusión hasta 4 días después de que haya comenzado la erupción y cuando el niño sea capaz de participar	<p>Inmunizar a los niños expuestos sin datos de inmunidad en las 72 h siguientes a la exposición.</p> <p>Los niños que no reciban una vacuna en las 72 h siguientes o que permanezcan sin inmunizar después de la exposición deben ser excluidos hasta al menos 2 semanas después de la aparición de la erupción en el último caso de sarampión.</p>
Sarna	Exclusión hasta después del tratamiento administrado	<p>Los contactos íntimos con contacto cutáneo prolongado deben recibir profilaxis.</p> <p>La ropa de cama y las ropas en contacto con personas infectadas deben ser lavadas.</p>
Shigelosis	Exclusión hasta que haya finalizado el tratamiento y uno o más coprocultivos después del tratamiento sean negativos para el género <i>Shigella</i> , y las heces estén contenidas en el pañal o el niño sea continente, y la frecuencia de las deposiciones no sea mayor de 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño durante el tiempo que esté en el programa. Algunos estados pueden precisar más de 1 coprocultivo negativo	Higiene de manos meticulosa; se deben realizar coprocultivos en todos los contactos sintomáticos.
Tos ferina	Exclusión hasta que se hayan cumplido 5 días del tratamiento antimicrobiano recomendado si se sospecha tos ferina. Se debe excluir a los niños y profesionales que rechacen el tratamiento hasta que hayan transcurrido 21 días tras el inicio de la tos	<p>Debe administrarse inmunización y quimioprofilaxis tal como se recomienda para los contactos domiciliarios.</p> <p>Los niños y el personal sintomáticos deben ser excluidos hasta haber completado un tratamiento antimicrobiano de 5 días.</p> <p>Los adultos no tratados deben ser excluidos hasta 21 días después del comienzo de la tos.</p>
Tuberculosis	Se considera que la mayor parte de los niños menores de 10 años no son contagiosos. En los que tienen enfermedad activa, exclusión hasta que el médico o la autoridad del departamento de salud determine que ya no es infeccioso. No se requiere la exclusión en el caso de infección tuberculosa latente (ITBL)	El personal del departamento de salud local debe ser informado para realizar la investigación de los contactos.
Varicela	Exclusión hasta que se hayan formado costras en todas las lesiones, o, en personas vacunadas sin costras, hasta que no aparezcan nuevas lesiones en un periodo de 24 h	En personas sin datos de inmunidad, se debe administrar la vacuna contra la varicela, idealmente en los primeros 3 días, aunque hasta 5 días después de la exposición, o, cuando este indicado, se debe administrar inmunoglobulina contra la varicela-zóster (IGVarIZ) hasta 10 días después de la exposición; si no se dispone de IGVarIZ, se debe valorar la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) como alternativa. Si no se puede administrar la vacuna y no está indicada la IGVarIZ/IGIV, se puede valorar el tratamiento oral preventivo con aciclovir o valaciclovir.

Tabla 199.3

Recomendaciones generales sobre la exclusión de niños de los centros de cuidado infantil

SÍNTOMAS	TRATAMIENTO
Enfermedad que impide la participación en actividades, determinado por el personal que atiende al niño	Exclusión hasta que se haya resuelto la enfermedad y el niño sea capaz de participar en las actividades
Enfermedad que requiere una atención mayor de la que puede proporcionar el personal sin comprometer la salud y la seguridad de otros niños	Exclusión o colocación en un ambiente de cuidados donde pueden proporcionarse unos cuidados adecuados sin comprometer la atención de otros niños
Enfermedad grave sugerida por fiebre con cambios conductuales, letargo, irritabilidad, llanto persistente, dificultad respiratoria o erupción progresiva	Evaluación médica y exclusión hasta que los síntomas se hayan resuelto
Dolor abdominal persistente (≥ 2 h) o dolor abdominal intermitente asociado a fiebre, deshidratación u otros síntomas o signos sistémicos	Evaluación médica y exclusión hasta que hayan desaparecido los síntomas
Vómitos ≥ 2 veces en las 24 h previas	Exclusión hasta que los síntomas hayan desaparecido salvo que se determine que los vómitos se deben a una enfermedad no transmisible y el niño se pueda mantener hidratado y participar en actividades
Diarreas y las heces no están contenidas en el pañal o si se producen accidentes fecales en un niño que normalmente es continente; si la frecuencia de las deposiciones es ≥ 2 por encima de lo normal para el niño o las heces contienen sangre o moco	Evaluación médica de las heces con sangre o moco; exclusión hasta que las heces estén contenidas en el pañal o cuando los niños que controlan los esfínteres no tengan episodios de incontinencia y cuando la frecuencia de las deposiciones sea menor que 2 deposiciones por encima de la frecuencia normal del niño/24 h
Lesiones orales	Exclusión si no puede controlar el babeo, si no puede participar por otros síntomas, o hasta que se considere que el niño o el miembro del personal no es infeccioso (lesiones de menor tamaño o resueltas)
Lesiones cutáneas	Exclusión si las lesiones son exudativas y no se pueden cubrir con un apósito impermeable

De Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: *Red Book 2018-2021: Report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics (Table 2.2, p 129).

existen 16 enfermedades y microorganismos contra los que todos los niños deben estar vacunados, salvo en caso de contraindicaciones: difteria, tos ferina, tétanos, sarampión, parotiditis, rubéola, poliomielitis, hepatitis A y B, varicela, *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae*, rotavirus, *N. meningitidis*, gripe y virus del papiloma humano (v. cap. 197). Las tasas de vacunación entre los niños de guarderías autorizadas son altas, en parte gracias a las leyes que existen en casi todos los estados con un calendario vacunal obligatorio en este grupo de población. Las vacunas contra la gripe, *H. influenzae* tipo b, rotavirus, varicela, *S. pneumoniae* y hepatitis A y B también benefician a los niños que acuden a centros de cuidado infantil.

Las personas que proporcionan cuidados infantiles deben recibir todas las vacunaciones recomendadas sistemáticamente para los adultos, incluyendo un refuerzo de Tdpa (toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular), y someterse a una evaluación sanitaria antes de comenzar a trabajar, incluida una prueba cutánea de tuberculina o el análisis de sangre para determinar la liberación de interferón-γ. Se deben notificar a las autoridades locales de salud pública todos los casos de enfermedad transmisible que afectan a los niños o al personal de estos centros.

ESTÁNDARES

Cada estado cuenta con estándares específicos de autorización e inspección de los diferentes centros de cuidado infantil. La American Academy of Pediatrics, la American Public Health Association y el National Resource Center publican de forma conjunta estándares exhaustivos de salud y seguridad que pueden ser utilizados por los pediatras y otros profesionales sanitarios para orientar las decisiones sobre el tratamiento de las enfermedades infecciosas en centros de cuidados infantiles (disponibles en <http://nrckids.org/CFOC>). Además, la **National Association for the Education of Young Children** (NAEYC), una organización profesional para el fomento de la educación en la primera infancia y la acreditación de voluntarios, tiene cada vez más reconocimiento como fuente de normas sobre salud y seguridad en centros de cuidados infantiles (<http://www.naeyc.org/>). Se pueden revisar las normas específicas de todos los estados en la página web del **National Center on Early Childhood Quality Assurance** del U.S. Department of Health and Human Services (<https://childcareta.acf.hhs.gov/licensing>).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 200 Consejos sanitarios para los niños que realizan viajes internacionales

John C. Christenson y Chandy C. John

Los niños realizan viajes internacionales cada vez con mayor frecuencia y a destinos más «exóticos» que plantean riesgos de lesiones y enfermedades únicas. En comparación con los adultos, los niños tienen *menos* probabilidades de recibir consejos previos al viaje y *más* probabilidades de ser vistos por un profesional sanitario o de ser hospitalizados cuando vuelven por una enfermedad relacionada con el viaje. Los médicos de atención primaria se enfrentan al reto de hacer un viaje seguro y saludable para su paciente, ya sea el viaje por turismo, estudios en el extranjero, visita a amigos y familiares o voluntariado. Siempre que sea posible, se anima a los profesionales sanitarios a consultar con **especialistas en medicina de viajes**, sobre todo cuando no están seguros sobre los consejos previos al viaje, las vacunas únicas de la medicina de viajes (p. ej., fiebre amarilla, encefalitis japonesa, fiebre tifoidea, rabia) y las recomendaciones respecto a los medicamentos frente al paludismo.

La **medicina de viajes** es una especialidad singular, y los médicos con experiencia en ella proporcionan una guía especializada sobre los riesgos infecciosos y no infecciosos en función de la edad, el itinerario, la duración, la estación, el motivo del viaje y las características de base del viajero (estado de salud y de vacunaciones). Una **consulta previa al viaje** incluye los elementos esenciales de 1) consejos sobre seguridad y prevención frente a lesiones y enfermedades, 2) vacunas de rutina, recomendadas y requeridas, según la evaluación del riesgo individual, 3) consejos y medicamentos para autotratamiento de la diarrea del viajero, y 4) cuando esté indicado por el itinerario, quimioprofilaxis frente al paludismo.

En Estados Unidos, las recomendaciones y los requisitos de vacunación para viajar a diferentes países son proporcionados por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y están disponibles en internet en <https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home>. Algunas vacunas y medicaciones del viaje pueden no estar recomendadas atendiendo a las características específicas del itinerario del viaje, su duración o las características del paciente. En otras ocasiones, algunas vacunas no están aprobadas para los niños más pequeños por falta de datos o una respuesta inmunológica limitada, pero pueden seguir confiriendo un beneficio potencial al viajero más joven con una administración extraoficial de la vacuna. En ambos escenarios, se anima a realizar una consulta o remisión a un médico con experiencia en medicina de viajes, sobre todo si hay incertidumbre sobre las recomendaciones previas al viaje.

CONSULTA PEDIÁTRICA DE MEDICINA DE VIAJES

Los padres de los niños que viajan deben realizar una consulta médica un mes antes de la salida para revisar el itinerario del viaje, obtener asesoramiento sobre seguridad y prevención, asegurarse las vacunaciones adecuadas (de rutina, recomendadas y requeridas), recibir las medicaciones necesarias para las afecciones crónicas y obtener medicaciones importantes para el autotratamiento de la diarrea del viajero y, cuando esté indicado, quimoprofilaxis frente al paludismo con asesoramiento. La preparación de un niño que vaya a realizar un viaje internacional debe comenzar con un énfasis sobre los aspectos positivos del viaje y no centrarse solamente en los riesgos del viaje y las posibles enfermedades. Debe incidirse en información, vacunas y medicaciones posteriores como medidas importantes con el objetivo de mantener sano al niño durante el viaje en lugar de disuadirlo para que no realice dicho viaje.

Niños que viajan para visitar a amigos y familiares

En comparación con la mayoría de niños que realizan viajes internacionales, los **niños que viajan para visitar a amigos o familiares** (VAF) son la población más vulnerable en riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con el viaje. Los viajeros VAF pueden ser inmigrantes, refugiados, emigrantes, estudiantes o personas desplazadas que realizan el viaje de vuelta a sus países de origen para visitar a amigos y familiares. Es típico que los viajeros pediátricos VAF sean niños que acompañan a sus padres o a miembros de la familia de vuelta al país de sus antepasados, donde permanecen las conexiones de relación, sociales y culturales. En comparación con los viajeros turistas, los viajeros VAF tienen una mayor probabilidad de realizar un viaje de mayor duración, visitar destinos más remotos, viajar con modos de transporte locales de mayor riesgo, experimentar un contacto más íntimo con la población local y utilizar menos precauciones frente a insectos, alimentos y agua. Los viajeros VAF adultos y pediátricos tienen también una menor probabilidad de percibir un riesgo de enfermedades relacionadas con los viajes, de buscar consejos antes del viaje, de recibir inmunizaciones o de utilizar profilaxis eficaz frente al paludismo al llegar al país de destino. Las visitas a amigos y familiares comprenden el 50-84% de los casos de paludismo importados en niños en Estados Unidos (es decir, paludismo contraído fuera de Estados Unidos) y se ha descrito que los viajeros pediátricos VAF tienen una probabilidad 4 veces superior de contraer paludismo. Entre todos los viajeros, los viajeros pediátricos VAF no vacunados siguen estando en mayor riesgo de contraer hepatitis A y de tener enfermedad sintomática. Varios estudios sugieren que los viajeros VAF se encuentran en situación de riesgo desproporcionado de contraer fiebre tifoidea y posiblemente tuberculosis. Los médicos deben investigar si sus pacientes nacidos en el extranjero van a realizar viajes internacionales y buscar oportunidades para animar a la consulta previa al viaje en los viajeros VAF.

CONSEJOS SOBRE SEGURIDAD Y PREVENCIÓN

Seguros sobre salud y evacuación, enfermedades médicas subyacentes y medicaciones

Se debe concienciar a los padres de que su póliza de seguros podría no proporcionar cobertura de hospitalizaciones o urgencias médicas en países extranjeros y de que es improbable que cubra el elevado coste de una evacuación médica de urgencias. Se pueden adquirir coberturas suplementarias de **seguros médicos de viaje y seguro de evacuación**, que se recomiendan muy especialmente para itinerarios de viaje prolongados, para destinos remotos y para niños con trastornos de salud preexistentes de mayor riesgo que se dirigen a países donde puede no estar disponible una atención médica hospitalaria comparable a la del propio país del viajero. Puede consultarse una lista de los suministradores de seguros médicos y de evacuación en la página web del U.S. Department of State's International Travel (<https://travel.state.gov/content/travel/en/international-travel/emergencies.html>).

Los padres de los niños con enfermedades deben llevar con ellos un breve historial clínico y un suministro suficiente de los fármacos prescritos para los niños, y han de asegurarse de que los botes están claramente identificados con etiquetas de prescripción. Para los niños que necesitan atención por especialistas, puede consultarse un directorio internacional para esa especialidad. Un directorio de los médicos del mundo que hablan inglés y que reúnen determinados requisitos está disponible en la **International Association for Medical Assistance to Travelers** (<https://www.iamat.org/>). Si se necesita atención médica urgentemente cuando se está en el extranjero, las fuentes de información incluyen la embajada o el consulado estadounidenses, los directores de hotel, los agentes de viajes que ofrecen sus servicios a turistas extranjeros y los hospitales de misioneros.

Es muy recomendable en todos los niños un botiquín de viaje con fármacos de prescripción y de venta sin receta, como paracetamol, un antihistamínico, sobres de solución de rehidratación oral, pomada antibiótica, vendas, repelente de insectos (DEET o picaridina) y broncodilatadores y corticoides orales prescritos para tratamiento de cualquier exacerbación asmática aguda que pueda producirse durante el viaje por el extranjero. Los niños con antecedentes de angioedema, anafilaxia o alergias importantes a alimentos o insectos deben disponer de un autoinyector de adrenalina (EpiPen) y de antihistamínicos para su uso durante el viaje.

Los padres y los familiares deben ser conscientes de la prevalencia de la medicación falsificada y de la falta de control de calidad de las medicaciones en muchas áreas del mundo, especialmente en los países con ingresos económicos de bajos a medios. Las medicaciones críticas, como insulina y antipaludicos de reciente prescripción, deben adquirirse antes de realizar el viaje internacional y empaquetarse en envases de prescripción originales.

Seguridad y prevención de lesiones

Los **accidentes de tráfico** constituyen una causa importante de lesiones traumáticas, hospitalizaciones y muertes de viajeros pediátricos y adultos. Se debe hacer hincapié a los niños sobre las diferencias en los patrones de tráfico y se debe insistir en el empleo de los cinturones de seguridad. Los padres deben ser también conscientes de otros riesgos para los niños pequeños que puedan existir en el extranjero, como balcones abiertos, ventanas sin cortinas o barras, cables y tomas de corriente expuestas, pinturas descascarilladas, pesticidas y raticidas y animales extraviados. Las **actividades acuáticas** se asocian también con lesiones significativas en los viajeros pediátricos y las piscinas y playas con frecuencia no son supervisadas y carecen de vigilantes en los destinos en el extranjero.

Contacto con animales

Entre los viajeros, es mucho más probable que ocurran ataques por animales domésticos o extraviados que los ataques por animales salvajes. Las heridas por mordeduras de animales presentan el riesgo de infecciones bacterianas, tétanos y rabia. Los **perros** son responsables de más del 9% de todos los casos de transmisión de **rabia** en Asia, África y América Latina. Globalmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se producen aproximadamente 55.000 muertes por rabia cada año, y la mayoría de los casos se producen en el sur y el sudeste asiático y África. Se ha descrito la transmisión de rabia con menos frecuencia por mordeduras de gatos y otros carnívoros, monos y murciélagos. Se pueden encontrar monos macacos, nativos de Asia y el norte de África, en centros urbanos y sitios turísticos y plantean un riesgo de rabia e infecciones por virus herpes B por mordeduras y arañazos.

Los niños pequeños tienen una mayor probabilidad de ser mordidos y experimentar más heridas faciales importantes por su corta estatura. Como tal, tienen mayor riesgo de exposición a la rabia por perros y otros animales durante el viaje y requieren una mayor supervisión. Los padres deben instar siempre a sus hijos a que cuenten las lesiones por mordeduras y a que eviten acariciar, dar alimentos o estar en contacto con perros, monos y animales extraviados. Antes del viaje, es preciso que todos los viajeros estén al corriente de las vacunaciones frente al **tétanos**. Los niños, los viajeros de larga estancia, los expatriados y todos los individuos que tengan probabilidad de estar en contacto con animales en una región con rabia endémica (sobre todo África y el sur y el sudeste asiático) deben considerar la **vacunación previa a la exposición** frente a la rabia antes del viaje internacional (v. Rabia, más adelante). Las heridas por mordeduras o arañazos deben lavarse a conciencia y durante un tiempo prolongado (15 minutos) con agua abundante y jabón. La atención médica de las heridas locales reduce sustancialmente el riesgo de transmisión de la rabia por caninos y otros mamíferos. Se debe considerar la **vacunación postexposición** a la rabia y la inmunoglobulina (Ig) a la rabia. Puede que haya que administrar antibióticos (amoxicilina-clavulanato) a un niño para prevenir infecciones secundarias, especialmente en las mordeduras por animales que afectan a las áreas de las manos y la cabeza y el cuello.

VACUNACIONES DE RUTINA EN LA INFANCIA REQUERIDAS PARA LOS VIAJES PEDIÁTRICOS

Los padres deben dejar un margen de al menos 4 semanas antes de la partida para la administración óptima de las vacunas a sus hijos. Todos los niños que viajen deben ser vacunados de acuerdo al calendario de vacunaciones pediátricas sistemáticas con todas las vacunas apropiadas para su edad. Puede acelerarse el calendario de inmunizaciones para maximizar la protección de los niños viajeros, especialmente en los niños no vacunados o vacunados de modo incompleto (v. fig. 197.2 en el cap. 197). Los calendarios de vacunación de rutina y de rescate para los profesionales sanitarios se pueden encontrar en la página web de los CDC (<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/>).

Las vacunas de virus vivos atenuados deben administrarse simultáneamente o al menos con 30 días de separación para disminuir la interferencia inmunológica. La Ig intramuscular (i.m.) interfiere en la respuesta inmunitaria de la vacuna del sarampión y posiblemente en la de la varicela. Si un niño necesita vacunarse contra el sarampión o la varicela, las vacunas deben administrarse 2 semanas antes o 3 meses después de la administración de Ig (más tiempo con unas dosis más altas de Ig intravenosa). La Ig no interfiere en la respuesta de las vacunas antitifoidea oral, de la poliomielitis oral o de la fiebre amarilla.

Los productos vacunales preparados en huevos (fiebre amarilla, gripe) pueden asociarse con respuestas de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en las personas con **sensibilidad grave conocida al huevo**. La detección selectiva preguntando por las reacciones adversas al tomar huevos es un método razonable para identificar a las personas que tienen riesgo de anafilaxia al recibir las vacunas de la gripe o la fiebre amarilla. Aunque las vacunas del sarampión y la parotiditis se elaboran en cultivos celulares de embrión de pollo, los niños con alergia al huevo tienen un riesgo muy bajo de anafilaxia con estas vacunas.

Difteria, tétanos y tos ferina

Los niños que realicen viajes internacionales deberían estar plenamente vacunados con los toxoides diftérico y tetánico y la tos ferina acelular (DTPa), habiendo completado la 4.^a o 5.^a dosis de recuerdo a los 4-6 años de edad. Se recomienda una dosis única de una preparación para adolescentes/adultos de los toxoides tetánico y diftérico y la tos ferina acelular (Tdpa) a los 11-12 años de edad en los que hayan completado la serie primaria de DTPa (o DTP).

Los adolescentes y adultos deben recibir una única dosis de recuerdo de Tdpa si han transcurrido más de 5 años desde la última dosis, ya que puede no disponerse fácilmente de una dosis de recuerdo que contenga el elemento del tétanos (Td o Tdpa) en las heridas proclives al tétanos durante el viaje internacional o en entornos remotos (viaje de aventuras, zonas selváticas).

Haemophilus influenzae tipo b

Haemophilus influenzae tipo b sigue siendo una causa principal de meninitis en niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 3 años en muchos países con ingresos económicos de bajos a medios. Antes de viajar, todos los niños no inmunizados menores de 5 años de edad deben ser vacunados (v. cap. 172). También debe administrarse una dosis única de vacuna de Hib a niños no vacunados o parcialmente vacunados de 5 o más años de edad si tienen asplenia anatómica o funcional, enfermedad de células falciformes, infección por VIH, leucemia, enfermedad maligna u otro trastorno causante de inmunodepresión. Los niños no vacunados mayores de 5 años de edad no necesitan vacunación a no ser que tengan un trastorno de alto riesgo.

Hepatitis A

La hepatitis A es una vacuna pediátrica de rutina en Estados Unidos, pero requiere unas consideraciones especiales en el paciente pediátrico viajero y la protección frente a la hepatitis A en niños específicos puede implicar también el suministro de Ig. Por este motivo, la vacunación de la hepatitis A se trata más adelante en «Vacunaciones especializadas en los viajeros pediátricos».

Hepatitis B

La hepatitis B es una infección asociada a viajes. La hepatitis B es muy prevalente en gran parte del mundo, como regiones de Sudamérica, África subsahariana, el este y el sudeste asiáticos y la mayor parte de la cuenca del Pacífico. En ciertas partes del mundo, un 8-15% de la población puede estar crónicamente infectada. La enfermedad puede transmitirse por transfusiones de sangre sin detección selectiva de antígeno de superficie de la hepatitis B, el contacto con agujas no esterilizadas, el contacto estrecho con niños de la zona que tienen heridas abiertas en la piel y el contacto sexual. La exposición

a la hepatitis B es más probable en los viajeros que residen mucho tiempo en zonas endémicas. Se puede conseguir una protección parcial con una o dos dosis, pero lo ideal es que antes de viajar se administren 3 dosis. En los adolescentes no vacunados, las dos primeras dosis se administran con un intervalo de 4 semanas, seguidas de una tercera dosis 8 semanas después (al menos 16 semanas después de la primera dosis).

Todos los niños y adolescentes no vacunados deben recibir la serie acelerada de la vacuna de la hepatitis B antes del viaje. Dado que 1 o 2 dosis confieren alguna protección, la vacunación de la hepatitis B debe iniciarse incluso si no puede completarse la serie completa antes del viaje.

Gripe y gripe aviar

La gripe sigue siendo la enfermedad prevenible por vacuna más común que se da en los viajeros pediátricos y adultos. El riesgo de exposición a la gripe durante un viaje internacional varía en función de la época del año, el destino y la mezcla de personas de diferentes partes del mundo en las que puede estar circulando la gripe. En las áreas tropicales, la gripe puede aparecer a lo largo de todo el año, mientras que en las regiones templadas del hemisferio sur la mayor actividad tiene lugar entre abril y septiembre. En el hemisferio norte, la gripe generalmente aparece de noviembre a marzo. Se recomienda encarecidamente la vacunación frente a la gripe estacional en todos los viajeros pediátricos y adolescentes que no tengan una contraindicación o alergia importante al huevo.

Actualmente no hay disponible ninguna vacuna efectiva contra cepas de gripe aviar, como la gripe A H5N1 y H7N9, que se han convertido en una preocupación importante a nivel mundial. Dado que estas cepas de virus grupal se transmiten por contacto con aves infectadas, estas precauciones incluyen evitar el contacto directo con aves o superficies con excrementos de aves, evitar las granjas o mercados avíarios, comer solo carne o productos aviarios bien cocinados y lavarse las manos frecuentemente. El **oseltamivir** es el antiviral de elección para tratar las infecciones causadas por estos virus.

Sarampión-parotiditis-rubéola

El sarampión sigue siendo una enfermedad endémica en muchos países de ingresos económicos bajos y medios y en algunas naciones industrializadas. Sigue siendo una causa importante de muerte prevenible por vacunas en muchas partes del mundo. Es importante el estado de vacunación en todos los niños que viajan, sobre todo si viajan a países con ingresos económicos de bajos a medios o a áreas con brotes de sarampión. La vacuna del sarampión, preferiblemente en combinación con las vacunas de la parotiditis y la rubéola (SPR), debe administrarse a todos los niños a los 12-15 meses de edad y a los 4-6 años de edad, a menos que exista una contraindicación (v. cap. 197.2). En los niños que viajan internacionalmente, la segunda vacunación puede administrarse tan pronto como 4 semanas después de la primera para inducir inmunidad en los niños que no respondieron a la primera vacuna de SPR.

Los niños de edades comprendidas entre 6 y 12 meses que viajan a países de ingresos económicos bajos o medios deben ser vacunados. La vacuna monovalente del sarampión no está disponible en Estados Unidos. Una vacunación temprana (p. ej., a los 6-12 meses de edad) proporciona una cierta inmunidad al sarampión, pero la respuesta de anticuerpos puede no ser duradera. Cualquier vacuna SPR antes de los 12 meses de edad no cuenta en el calendario de vacunación de rutina; los niños vacunados en edad temprana porque van a realizar un viaje internacional han de ser revacunados en el primer cumpleaños o después con 2 dosis, con un intervalo entre ellas de al menos 4 semanas. Los lactantes <6 meses de edad están protegidos generalmente por anticuerpos maternos y no tendrían que recibir una vacunación temprana con SPR antes del viaje.

Vacunas neumocócicas

Streptococcus pneumoniae es la causa principal de **neumonía bacteriana** en la infancia y se encuentra entre las causas principales de bacteriemia y meningitis bacteriana en niños de países de ingresos económicos bajos y medios e industrializados. La preparación de un niño para que realice un viaje internacional incluye una vacunación de rutina o de rescate con la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (PCV13) y, en niños con ciertas afecciones de alto riesgo, el empleo de la vacuna neumocócica de polisacárido 23-valente (PPSV23). Debe administrarse una única dosis de la PPSV23 a niños previamente no vacunados de 6-18 años de edad con afecciones médicas de base de alto riesgo: asplenia anatómica o funcional (incluida la enfermedad de células falciformes), infección por VIH, una inmunodeficiencia congénita o afección causante de inmunodepresión, cardiopatía o neumopatía crónica, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, diabetes mellitus, fuga de líquido cefalorraquídeo o implante coclear. El Advisory

Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda también que los niños de 2 y más años en alto riesgo reciban la vacuna PPSV23 8 o más semanas después de la última dosis de la PCV13. Las recomendaciones del ACIP sobre la prevención de la enfermedad neumocócica en lactantes y niños mediante PCV13 y PPSV23 pueden encontrarse en <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/pneumo.html>.

Vacuna de la polio

La poliomielitis fue erradicada del hemisferio occidental en 1991 y sigue siendo endémica en 3 países (Afganistán, Nigeria y Pakistán), con países circundantes adicionales en riesgo de importación de la enfermedad. El calendario de vacunación frente a la polio en Estados Unidos es en la actualidad un régimen de cuatro dosis de poliovirus inactivado (VPI) (v. cap. 197). Los niños que viajan deben comenzar la serie VPI a una edad tan temprana como 6 semanas (para un calendario de dosificación acelerado para niños, v. fig. 197.2). No se conoce la duración de la inmunidad conferida por la VPI; por tanto, se recomienda una dosis de recuerdo única de VPI para los adolescentes y adultos previamente vacunados que viajen a áreas con polio endémica si han transcurrido aproximadamente 10 años desde que completaron la serie primaria. En Estados Unidos no se dispone ya de la vacuna de poliovirus oral.

Varicela

Todos los niños a partir de los 12 meses de edad que no tengan historia de vacunación frente a la varicela deben ser vacunados a menos que haya una contraindicación a la vacunación (v. cap. 197). Los lactantes <6 meses de edad están protegidos generalmente por anticuerpos de la madre. Todos los niños requieren en la actualidad 2 dosis, la primera a los 12 meses de edad y la segunda a los 4-6 años de edad. La segunda dosis se puede administrar ya una vez transcurridos 3 meses después de la primera dosis. En los niños no vacunados de 13 años de edad o más, la primera y la segunda dosis pueden estar separadas por un intervalo de 4 semanas.

VACUNACIONES ESPECIALIZADAS EN LOS VIAJES PEDIÁTRICOS

En la tabla 200.1 se resumen las dosis y las restricciones por edad de las vacunas que se administran específicamente a niños que realizan viajes internacionales.

Cólera

El cólera está presente en muchos países de ingresos económicos bajos y medios, pero el riesgo de infección en personas que viajan a estos países es extremadamente bajo. Actualmente no se dispone en Estados Unidos de vacuna frente al cólera para las personas que viajan, aunque se dispone de una vacuna eficaz en otros países. Los viajeros que llegan a países donde se han descrito brotes de cólera están en situación de mínimo riesgo de contraer el cólera si toman unas precauciones de seguridad en relación con las comidas y bebidas y realizan frecuentes lavados de manos. En la actualidad no hay país o territorio que requiera la vacunación frente al cólera como condición para su entrada.

Vacunación frente a la hepatitis A e inmunoglobulina postexposición

El virus de la hepatitis A (VHA) es endémico en la mayor parte del mundo y los viajeros se hallan en riesgo, incluso si su viaje se restringe a las rutas turísticas habituales. La infección por el VHA puede deberse a la ingesta de marisco recogido en aguas contaminadas, a comer verduras o frutas no lavadas o a comer alimentos preparados por un portador asintomático del VHA. Los niños jóvenes infectados por el VHA están con frecuencia asintomáticos, pero pueden transmitir la infección a niños mayores y adultos no vacunados, que tienen una mayor probabilidad de padecer la hepatitis clínica. Hay unas pocas áreas que no comportan riesgo de infección por el VHA y, por tanto, se recomienda la inmunización para todos los viajeros. Se recomienda la vacuna de la hepatitis A (HepA) en Estados Unidos para la inmunización universal de todos los niños de 12 meses de edad o mayores, administrada en forma de 2 dosis con un intervalo de 6 meses entre ellas. Una única dosis de HepA administrada a los viajeros proporciona una protección adecuada en la mayoría de los casos. Se desarrolla una inmunidad protectora al cabo de 2 semanas de la dosis inicial de la vacuna. En Estados Unidos se dispone de una vacuna combinada de 3 dosis con HepA y vacuna contra la hepatitis B (HepB) (Twinrix, Glaxo-SmithKline), pero su autorización solo cubre el uso en personas de más de 18 años de edad. Está autorizada la combinación pediátrica de HepA-HepB (Twinrix-Junior, GlaxoSmithKline) para su empleo en niños de 1-18 años de edad en Canadá y Europa.

Los niños menores de 1 año de edad están en situación de menor riesgo de infección clínica por el VHA, especialmente si son amamantados o residen en áreas con agua segura para la reconstitución de la fórmula. Algunos expertos recomiendan el empleo de Ig i.m. preexposición en niños de menos de 6 meses de edad que realizan viajes internacionales a destinos de mayor riesgo, sobre todos destinos o regiones con escasos ingresos económicos o en los que están limitadas las condiciones higiénicas o sanitarias. Sin embargo, la administración de Ig disminuye la inmunogenicidad de las vacunas de virus vivos, en particular la vacuna del sarampión, que puede requerirse para viajeros pediátricos. La vacunación frente al sarampión debe producirse 2 o más semanas antes de cualquier administración de Ig y se sugiere un intervalo de 3 meses entre la administración de Ig y la posterior inmunización frente al sarampión.

Como los países con sarampión endémico con frecuencia se superponen con destinos del viaje de mayor riesgo para la infección por el VHA, se recomienda la vacuna HepA a los lactantes viajeros de 6-11 meses de edad. Varios estudios demuestran que los lactantes de tan solo 6 meses de edad desarrollan anticuerpos después de la HepA, especialmente si no hay anticuerpos maternos interferentes a partir de una vacunación o enfermedad previa de la madre. Existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria más duradera a la vacunación frente a la hepatitis A, sobre todo en la fase tardía de la lactancia, cuando son menores las potenciales concentraciones de anticuerpos maternos interferentes. Si se administra en fase temprana la vacuna HepA en vez de Ig a lactantes viajeros (edad 6-11 meses), no debe contar en la serie de vacunación de 2 dosis de rutina. Igual que sucede con la vacunación frente al SPR, se debe tomar una decisión informada, de modo que los padres sopesen el riesgo de enfermedad asociada al viaje y los efectos secundarios de la vacuna con el posible beneficio protector para el lactante viajero.

Encefalitis japonesa

La encefalitis japonesa es una enfermedad transmitida por mosquitos en muchas zonas rurales de Asia, especialmente en áreas granjeras rurales. Aunque es una causa principal de encefalitis prevenible por vacuna en niños en muchos países asiáticos y partes de los países occidentales del Pacífico, el riesgo de enfermedad a los viajeros no inmunes es bajo. Puede encontrarse un mapa que muestra donde se transmite la encefalitis japonesa en <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/japanese-encephalitis>.

La mayoría de las infecciones humanas por el **virus de la encefalitis japonesa** (VEJ) son asintomáticas y menos del 1% de los individuos desarrollan enfermedad clínica. En la enfermedad sintomática, la mortalidad es del 20-30% y la incidencia de secuelas neurológicas o psiquiátricas en los supervivientes es del 30-50%. El riesgo de la enfermedad por el VEJ para los viajeros pediátricos es desconocido, pero, entre todos los viajeros, se estima que es de menos de 1 caso/millón de viajeros a Asia. Sin embargo, si se reside en un área rural con transmisión activa del VEJ en la temporada de lluvias, el riesgo puede aumentar hasta 5-50 casos por cada 100.000 personas y año. Se piensa que el riesgo de neuropatía en la encefalitis japonesa después de la transmisión por picadura de mosquito es mayor en los niños que en los adultos. La enfermedad se observa principalmente de junio a septiembre en las zonas templadas y a lo largo de todo el año en las tropicales. Se recomienda la vacunación para los viajeros que piensan visitar durante más de 1 mes zonas rurales de Asia donde la enfermedad es endémica, especialmente zonas de arroz o de granjas de cerdos. Se recomienda la vacunación en el caso de visitas más cortas a dichas zonas si el viajero va a estar casi siempre al aire libre (p. ej., camping o excursiones a pie). Puede reducirse en gran medida el riesgo de infección siguiendo las precauciones estándar para evitar las picaduras de mosquito.

La vacuna de la encefalitis japonesa derivada de cultivo de células Vero inactivadas (Ixiaro) ha sustituido a la antigua vacuna derivada de cerebro de ratón inactivada (JE-VAX), que ya no se fabrica. La eficacia de la vacuna Ixiaro frente a la encefalitis japonesa es >95% en los adultos que reciben 2 dosis administradas con un intervalo de 28 días. Se ha ampliado el rango de edad para la vacuna autorizada de la encefalitis japonesa para incluir a los niños de hasta 2 meses de edad, con una dosis administrada en los días 0 y 28.

Vacunas meningocócicas

En la actualidad se dispone de 3 formas de vacuna meningocócica en Estados Unidos: una vacuna de polisacárido tetravalente A/C/Y/W-135 (Menomune), 2 vacunas conjugadas tetravalentes A/C/Y/W-135, MenACWY-CRM (Menveo) y MenACWY-D (Menactra), y dos vacunas contra el meningoco B (Bexsero, Trumenba).

Los niños que viajan a los países ecuatoriales del África subsahariana donde la incidencia de enfermedad meningocócica (especialmente del

Tabla 200.1

Vacunas del viajero infantiles

VACUNA	FORMULACIÓN	VÍA Y DOSIS	CALENDARIO	INDICACIONES	COMENTARIOS
Hepatitis A	Pediátrica: Havrix (GlaxoSmithKline); 720 EU VAQTA (Merck); 25 U Adulto: Havrix (GlaxoSmithKline); 1440 EU VAQTA (Merck); 50 U	i.m.; 0,5 ml i.m.; 1,0 ml	Serie primaria: 2 dosis, separadas entre sí 6-18 meses Refuerzo: no recomendado actualmente Serie primaria: 2 dosis, separadas entre sí 6-18 meses Refuerzo: no recomendado actualmente	Niños >6 meses de edad Adultos ≥19 años de edad	Vacuna inactivada Probablemente confiera protección durante toda la vida Vacuna inactivada Probablemente confiera protección durante toda la vida
Hepatitis A y B	Twinrix (GlaxoSmithKline)	i.m.; 1,0 ml	Serie primaria: 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses Calendario acelerado: 0, 7 y 21 días; 4. ^a dosis 12 meses después Refuerzos: no necesarios	Adultos ≥18 años de edad	Vacuna inactivada Probablemente confiera protección durante toda la vida El calendario acelerado tiene la misma eficacia
Inmunoglobulina humana	Inyectable	i.m.	Viaje de hasta 1 mes de duración: 0,1 ml/kg Viaje de hasta 2 meses de duración: 0,2 ml/kg Viaje de 2 meses o más: 0,2 ml/kg (repetir cada 2 meses)	Lactantes <1 año de edad	Inmunizaciones pasivas contra la hepatitis A Su uso requiere que se retrasen las vacunaciones de sarampión y varicela (al menos 3 meses)
Virus de la encefalitis japonesa (VEJ)	Inactivada: Ixiaro (Intercell USA)	i.m. 2 meses a <3 años de edad: 0,25 ml ≥3 años de edad: 0,5 ml	Serie primaria: 2 dosis los días 0 y 28 Refuerzo: 1 dosis 1 año después si se espera exposición al VEJ	Viaje a áreas de alto riesgo; estancias prolongadas	La recomendación del refuerzo se extrapolala de la recomendación en personas de ≥17 años de edad
Meningocócica de polisacárido	Tetravalente: A, C, Y, W135	s.c.; 0,5 ml	Serie primaria: dosis única Refuerzo: 5 años en personas de ≥4 años de edad; 2-3 años en niños de 2-4 años de edad	≥2 años de edad	Necesaria para entrar en Arabia Saudita durante la Hajj Se recomienda en viajeros que visitan el «cinturón de meningitis» del África subsahariana durante los meses secos Esta vacuna se usa poco en Estados Unidos porque las vacunas conjugadas son más inmunogénicas
Meningocócica conjugada	Tetravalente: ACWY-D: Menactra (Sanofi Pasteur)	i.m.; 0,5 ml	Niños de 9-23 meses de edad: 2 dosis separadas entre sí 3 meses 2-55 años de edad: 1 dosis	Vacunación sistemática en Estados Unidos a los ≥11-12 años de edad, se recomienda refuerzo 5 años después	Necesaria para entrar en Arabia Saudita durante la Hajj Se recomienda en viajeros que visitan el «cinturón de meningitis» del África subsahariana durante los meses secos No se debe usar esta vacuna en lactantes de <9 meses de edad porque puede interferir con la producción de anticuerpos por la vacuna antineumocócica conjugada
	Tetravalente: ACWY-CRM: Mencevo (Novartis)	i.m.; 0,5 ml	Niños que inician la vacunación a los 2 meses: dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad Niños que inician la vacunación a los 7-23 meses de edad: 2 dosis, la 2. ^a después de los 2 años de edad y al menos 3 meses después de la 1. ^a dosis	Vacunación sistemática en Estados Unidos a los ≥11-12 años de edad, se recomienda refuerzo 5 años después	Necesaria para entrar en Arabia Saudita durante la Hajj Se recomienda en viajeros que visitan el «cinturón de meningitis» del África subsahariana durante los meses secos
Rabia	Inactivada	i.m.; 1,0 ml	Serie preexposición: 3 dosis los días 0, 7 y 21 o 28 Refuerzo: depende de la categoría de riesgo y el estudio serológico Postexposición: inmunoglobulina antirrábica; día 0; vacunas los días 0, 3, 7 y 14; se recomienda la 5. ^a dosis el día 28 si el paciente está inmunodeprimido		Valorar en viajeros jóvenes que planean estancias prolongadas; especialmente lejos de centros urbanos grandes con sistemas de asistencia médica adecuados y aeropuerto

Tabla 200.1 Vacunas del viajero infantiles (cont.)

VACUNA	FORMULACIÓN	VÍA Y DOSIS	CALENDARIO	INDICACIONES	COMENTARIOS
Fiebre tifoidea	Viva atenuada Ty21a1	Oral	1 cápsula a días alternos hasta 4 dosis Refuerzos: cada 5 años	Personas de ≥6 años de edad	Si no se completa la secuencia de la serie, se deben repetir las 4 dosis Contraindicada en personas inmunodeprimidas. No se puede tomar con bebidas calientes. La persona no debe estar tomando antibióticos
	Inyectable Antígeno polisacárido Vi	i.m.; 0,5 ml	Serie primaria: 1 dosis Refuerzo: cada 2 años	Personas de ≥2 años de edad	
Fiebre amarilla	Viva inyectable	s.c.; 0,5 ml	Serie primaria: 1 dosis La dosis se debe administrar al menos 10 días antes de la llegada a la zona de riesgo Refuerzo: ya no es requerido por la OMS Viajeros de Estados Unidos: se recomienda cada 10 años en viajeros de alto riesgo	≥9 meses de edad	Contraindicada en personas inmunodeprimidas. Evitar durante la lactancia y en madres lactantes, salvo que no se pueda evitar el viaje de alto riesgo Contraindicada en lactantes de <4 meses de edad Evitar en personas con trastornos del timo Lactantes de 6-8 meses de edad: valorar la vacunación con precaución si no se puede evitar el riesgo o el viaje; consultar con especialistas en medicina de viajes Precaución en personas de ≥60 años de edad (riesgo elevado de infección relacionada con la vacuna) Requiere certificado oficial de vacunación

i.m., intramuscular; s.c., subcutánea; OMS, Organización Mundial de la Salud.

grupo A) es muy elevada deben recibir una vacuna tetravalente frente a *Neisseria meningitidis*, especialmente si el viaje es prolongado o se produce durante la estación seca de diciembre a junio. El riesgo es muy elevado en el cinturón de la meningitis del África subsahariana¹², con tasas de enfermedad meningocócica en regiones endémicas que alcanzan los 1.000 casos por 100.000 habitantes al año. Los programas vigentes de vacunación de poblaciones residentes con una vacuna monovalente contra el grupo A en áreas muy endémicas ha llevado a una reducción de los casos de enfermedad invasiva. Los niños de 9-23 meses de edad que viajan a estos países de África ecatorial donde la enfermedad meningocócica es hiperendémica o endémica deben recibir una serie de 2 dosis de MenACWY-D, con un intervalo de 8-12 semanas. Los lactantes de tan solo 2 meses de edad pueden recibir la vacuna MenACWY-CRM, con administración de las dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad. Si el niño tiene de 7 a 23 meses de edad, se administran dos dosis de la vacuna separadas entre sí 8 semanas. Se prefiere la vacuna conjugada en niños sobre la vacuna de polisacárido, menos eficaz. Se deben administrar dosis de recuerdo de la vacuna conjugada A/C/Y/W-135 cada 3-5 años en los viajeros que vuelven a áreas endémicas, dependiendo de la edad del viajero pediátrico. Los profesionales sanitarios podrían desear considerar la vacunación meningocócica en otros viajeros pediátricos, especialmente si hay un viaje remoto o rural a países con ingresos bajos con un acceso limitado a la atención sanitaria, ya que pueden producirse brotes meningocócicos en cualquier parte del mundo. También se necesita una prueba de haber recibido la vacunación meningocócica tetravalente en los individuos que viajan a Arabia Saudí, por motivo de las peregrinaciones anuales del Hajj o Umrah.

Los serogrupos A y C se asocian a menudo con epidemias de meningitis en el África subsahariana, especialmente en el «cinturón de la meningitis» de África ecatorial durante los meses de la estación seca (diciembre a junio). Los serogrupos Y W-135 también se han encontrado en brotes

meningocócicos. El serogrupo B se asocia con más casos esporádicos de enfermedad meningocócica invasiva en países industrializados, incluido Estados Unidos. Actualmente no se recomienda la vacunación sistemática de los viajeros con la vacuna contra el meningococo B. Se puede encontrar información adicional sobre los regímenes de vacunación meningocócica y sobre los intervalos de los recuerdos en la página web de los CDC (<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/mening/default.html>).

Rabia

La rabia es endémica en la mayoría de los países de África, Asia y América Central y del Sur. Los niños tienen un riesgo especial, porque tienen una menor probabilidad de contar que han sido mordidos y porque las mordeduras en la cara son más habituales en ellos. La rabia tiene el potencial de un periodo de latencia extendido (meses) y es uniformemente fatal una vez que aparecen los síntomas clínicos. Se recomienda la **profilaxis preexposición** en los niños ambulatorios con viajes largos a regiones de alto riesgo, especialmente niños expatriados y niños más pequeños que viajan a áreas rurales en las que es endémica la rabia enzoótica de los perros o que viven en ellas. También debe considerarse la vacunación preexposición en los viajeros de aventura (excursionistas, motoristas), individuos que probablemente se pongan en contacto con vectores de la rabia (es decir, estudiantes que trabajan en conservación de animales o de murciélagos) o viajeros con itinerarios por las regiones con rabia endémica donde podría no disponerse de una profilaxis postexposición eficaz después de una mordedura animal. La mayoría de las mordeduras de animales en un área con rabia endémica deben considerarse una urgencia médica, en especial las mordeduras de perros extraviados, otros carnívoros y murciélagos. Un lavado inmediato de la herida debe seguirse de una rápida administración de profilaxis antirrábica postexposición adecuada en un centro médico. Se requiere **profilaxis postexposición** incluso en personas que recibieron vacunación preexposición. Los algoritmos para la vacunación preexposición y postexposición son los mismos, con independencia de la edad del paciente.

¹²V. el mapa en <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/meningococcal-disease>.

En todo el mundo existen numerosas formulaciones de vacuna antirrábica. En Estados Unidos se dispone de 2 vacunas antirrábicas: vacuna de células diploides humanas (HDCV; Imovax, Sanofi Pasteur, S.A.) y vacuna de células de embrión de pollo purificadas (PCEC; RabAvert, Novartis). La profilaxis preexposición se administra por vía i.m. (HDCV o PCEC) en forma de 3 dosis (1 ml) en los días 0, 7 y 21 o 28.

La profilaxis postexposición se administra en forma de 4 dosis (1 ml) de la vacuna HDCV o PCEC por vía i.m. en los días 0, 3, 7 y 14. Se recomienda una quinta dosis el día 28 en personas inmunodeprimidas. Se recomiendan 2 dosis (1 ml) por vía i.m. en los días 0 y 3 en personas vacunadas previamente. Las personas no vacunadas previamente deben recibir también **Ig frente a la rabia (IGR)** (20 UI/kg), con tanta dosis como sea posible infiltrada alrededor del sitio de la herida en el momento de la profilaxis postexposición inicial. Las personas previamente vacunadas no necesitan IGR. Aún se utilizan preparaciones de IGR equina no purificadas o purificadas en algunos países con ingresos de bajos a medios y se asocian con un mayor riesgo de reacciones graves, como la enfermedad del suero y anafilaxia. Igualmente, no siempre se dispone en el extranjero de vacunas purificadas derivadas de cultivo celular; los viajeros deben saber que cualquier vacuna antirrábica derivada de tejido neural comporta un mayor riesgo de reacciones adversas, con frecuencia con secuelas neurológicas. Si la profilaxis de la rabia se inicia en el extranjero, al regreso deben comprobarse los títulos neutralizantes y completarse con una vacuna derivada de cultivo celular. Si no puede proporcionarse profilaxis antirrábica en el extranjero, los niños con mordeduras de alto riesgo (p. ej., de perros extraídos) deben ser trasladados de urgencia a un sitio donde puedan recibir profilaxis, ya que las vacunaciones deben comenzarse tan pronto como sea posible después de la mordedura e idealmente en menos de 24 horas. Los lactantes y niños pequeños responden bien a la vacuna antirrábica, y ambas vacunaciones, preexposición y postexposición, pueden darse a cualquier edad, con empleo de la misma dosis y el mismo calendario que en los adultos. Los viajeros individuales que simultáneamente reciban **mefloquina** o **cloroquina** pueden tener reacciones inmunitarias limitadas a la vacuna antirrábica intradérmica (i.d.) y deben ser vacunados por vía i.m. Actualmente no se recomienda la vía de administración i.d. en Estados Unidos.

Tuberculosis

El riesgo de tuberculosis en el viajero típico es bajo. Es controvertida la prueba cutánea de la tuberculosis antes y después del viaje y debe realizarse de modo individual dependiendo del itinerario, la duración y las actividades (es decir, trabajo en un marco hospitalario). La inmunización con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es incluso más controvertida. La vacuna BCG tiene una eficacia variable para reducir la enfermedad de la tuberculosis grave en los lactantes y niños pequeños, no está disponible en Estados Unidos y por lo general no está recomendada en los viajeros pediátricos. Puede prevenirse la infección por *Mycobacterium bovis* evitando el consumo de productos lácteos no pasteurizados.

Fiebre tifoidea

La infección por *Salmonella typhi*, o **fiebre tifoidea**, es frecuente en muchos países de ingresos de bajos a medios de Asia, África y América Latina (v. cap. 225). Se recomienda la vacunación antitifoidea en la mayoría de los niños de 2 o más años de edad que viajen al subcontinente indio, ya que la incidencia de fiebre tifoidea es 10-100 veces mayor en los viajeros que van al subcontinente indio que en los que van al resto de destinos. Se debe considerar firmemente la vacunación en otras personas que viajan a países con ingresos de bajos a medios, sobre todo si son viajeros VAF, carecen de acceso a agua y alimentos limpios fiables, el viaje es de gran duración o suelen querer probar comidas exóticas.

Se recomiendan dos vacunas antitifoideas, la vacuna Vi-polisacárido i.m. y la vacuna oral de la cepa Ty21a viva atenuada para su empleo en niños en Estados Unidos. Ambas producen una respuesta protectora en el 50-80% de los receptores. La vacuna contra Ty21a puede ofrecer protección parcial frente a *Salmonella paratyphi*, otra causa de fiebre entérica. Los viajeros que hayan sido diagnosticados previamente de «fiebre tifoidea» deben recibir aún vacunación, ya que la infección pasada no confiere inmunidad a largo plazo.

La vacuna Vi-polisacárido i.m. está autorizada para su uso en niños de 2 o más años de edad. Puede administrarse en cualquier momento antes de partir, pero idealmente debe administrarse 2 semanas antes del viaje, con un recuerdo requerido 2-3 años después. La vacuna oral Ty21a solo puede utilizarse en niños de 6 años o más y se da en 4 dosis durante un periodo de 1 semana. Las cápsulas con recubrimiento entérico han de tomarse con una bebida fría o a temperatura ambiente, al menos

1 hora antes de la comida, en días alternos hasta completar las cuatro dosis. Las cápsulas antitifoideas orales han de mantenerse refrigeradas (no congeladas). Nunca se deben partir las cápsulas, ya que la eficacia de la vacuna depende de que se traguen enteras con el fin de no verse afectadas por el contenido ácido gástrico. La vacuna oral se asocia con una respuesta inmunitaria durante 5-7 años (dependiendo del etiquetado nacional). Los antibióticos inhiben la respuesta inmunitaria a la vacuna oral Ty21a. No debe administrarse la vacuna hasta 72 horas después de la última dosis de antibiótico y se han de evitar los antibióticos hasta 7 días después de haber completado la serie vacunal. Los estudios realizados demuestran que la mefloquina, la cloroquina y la atovacauna-praguinal pueden administrarse junto con la vacuna oral Ty21a sin verse afectada la inmunogenicidad de la vacuna. La vacuna oral Ty21a no debe administrarse a niños inmunodeprimidos; estos niños deben recibir la vacuna Vi-polisacárido i.m.

Fiebre amarilla

La fiebre amarilla (v. cap. 296) es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos que se parece a otras fiebres hemorrágicas (v. cap. 297) pero con mayor afectación hepática. Esta enfermedad está presente en las áreas tropicales de Sudamérica y África.

La vacuna contra la fiebre amarilla está indicada en los niños mayores de 9 meses que viajan a una zona endémica. En muchos países, esta vacuna es obligatoria por ley para los viajeros que proceden de zonas endémicas, y algunos países africanos exigen el certificado de vacunación a todos los viajeros que entran en el país. Las actuales recomendaciones a este respecto pueden conseguirse a través de los servicios de salud locales o estatales o a través de la Division of Vector-Borne Infectious Diseases de los CDC (800-232-4636; <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever>). La mayoría de los países aceptan la exención médica de los niños que son demasiado pequeños para ser vacunados (<6 meses de edad) y de las personas con una contraindicación para la vacunación. Se puede vacunar a los niños con infección por VIH asintomática si no puede evitarse la exposición al virus de la fiebre amarilla (VFA).

La vacuna de la fiebre amarilla (0,5 ml por vía subcutánea), una vacuna viva atenuada (cepa 17D) desarrollada en embrión de pollo, es segura y muy eficaz en los niños mayores de 9 meses, pero en los lactantes pequeños se asocia a un riesgo muy elevado de encefalitis asociada a la vacuna (0,5-4/1.000) y otras reacciones graves. Nunca debe administrarse a lactantes menores de 6 meses; los lactantes de 6-8 meses únicamente deben vacunarse tras consultar con los CDC o un experto en medicina de viajes para valorar la epidemiología actual, el itinerario del viaje y la duración y si la exposición al VFA es mayor que los riesgos de la vacuna. En los niños de más de 9 meses de edad son infrecuentes los efectos adversos, aunque se ha descrito enfermedad neurotrópica y viscerotrópica asociada con la vacuna. El riesgo de estas reacciones es mayor en los que tienen afeción tímica, alteración del estado inmunitario, edad >60 años o esclerosis múltiple y en lactantes <9 meses de edad (enfermedad neurotrópica). Por lo general está contraindicada la vacunación frente a la fiebre amarilla en el embarazo y en las madres que amamantan a su hijo, a menos que sea inevitable un viaje largo a un área con fiebre amarilla endémica.

Los niños con inmunodeficiencia o con un estado de inmunosupresión, un trastorno o disfunción tímica (p. ej., síndrome de DiGeorge) o antecedentes de reacciones anafilácticas al huevo no deben recibir la vacuna de la fiebre amarilla. Se desarrolla una inmunidad persistente a largo plazo, quizás durante toda la vida, con esta vacuna. Desde julio de 2016 la OMS y los países que siguen las regulaciones sanitarias internacionales ya no requieren la revacunación cada 10 años. Sin embargo, se debe vacunar cada 10 años a las personas que viajen a áreas de alto riesgo con transmisión activa de la fiebre amarilla y que prevean estancias frecuentes o prolongadas.

DIARREA DEL VIAJERO

La ingestión de alimentos o agua contaminados hace que la diarrea asociada al viaje sea el problema de salud más frecuente en los viajeros internacionales. La diarrea del viajero, que se caracteriza por el aumento del doble o más de la frecuencia de deposiciones no formadas, aparece hasta en un 40% de las personas que viajan al extranjero (v. cap. 366.1). Los niños, especialmente los menores de 3 años, tienen una incidencia más alta de diarrea, con síntomas más graves y más prolongados que los adultos, con una tasa de ataque descrita del 60% en los menores de 3 años en un estudio.

Un factor de riesgo muy importante de la diarrea del viajero es el país de destino. Las zonas de alto riesgo (tasas de ataque del 25-50%) son las naciones con ingresos de bajos a medios de Latinoamérica, África, Oriente

Medio y Asia. Existe un riesgo intermedio en los países del Mediterráneo, China e Israel. Entre las áreas de riesgo bajo se incluyen Norteamérica, Europa septentrional, Australia y Nueva Zelanda. Los patógenos diarréicos de transmisión fecal-oral que contraen los niños durante el viaje son similares a los contraídos por los adultos y entre ellos se incluyen *Escherichia coli* enterotoxigénico y enteroagregante, *Campylobacter*, *Salmonella* (serotipos no tifoideos predominantemente) y *Shigella*. Los protozoos intestinales son una causa mucho menos frecuente de diarrea del viajero que los patógenos bacterianos (*Giardia lamblia* es la causa protozoaria más frecuente de diarrea persistente). Los protozoos menos comunes asociados con diarrea del viajero son especies de *Cryptosporidium*, *Entamoeba histolytica* y *Cyclospora*. Las infecciones virales, sobre todo infecciones por rotavirus y norovirus, pueden causar también diarrea asociada al viaje en niños. Los clínicos deben ser conscientes de que no todas las enfermedades diarreicas se transmiten por alimentos o por agua; los niños febriles con paludismo pueden también tener vómitos y/o diarrea no sanguinolenta y pueden ser diagnosticados de modo erróneo de diarrea del viajero.

Guía para la prevención de la diarrea del viajero

La higiene de los alimentos y del agua sigue siendo unas de las medidas importantes para reducir la incidencia de diarrea del viajero en niños. Sin embargo, crear unas largas listas de alimentos para evitar u ofrecer el simple consejo popular de «hervir, pelar, cocinar u olvidar» es por lo general un método ineficaz para reducir la diarrea del viajero. La mayoría de los estudios muestran que estos tipos de directrices de la alimentación son difíciles de mantener y pueden tener poca repercusión sobre la incidencia de la diarrea del viajero. En estudios en adultos, el riesgo de desarrollo de diarrea del viajero parece asociarse más con *dónde comes* que con *qué comes*. Comer en la casa de un familiar o amigo es por lo general más seguro que comer en un restaurante, donde puede faltar higiene en la cocina del restaurante o una refrigeración adecuada, y donde puede ser esporádico el lavado de manos de los empleados.

En general, los profesionales sanitarios que se ocupan de la medicina de viajes pueden proporcionar un cierto sentido común sobre cómo aconsejar a las familias que viajan en relación con los alimentos y el agua. Por lo general, el agua hervida o embotellada, las bebidas calientes y los refrescos enlatados o embotellados se pueden consumir con seguridad. Debe evitarse el hielo. En los países de ingresos de bajos a medios, el agua corriente no es por lo general segura para beber o para limpiarse los dientes. Hervir el agua durante 1 minuto o más (o 3 minutos en altitudes superiores a 2.000 metros) sigue siendo un método fiable para desinfectarla. Casi siempre es seguro comer el alimento que ha sido bien cocinado y servido caliente. Los alimentos secos, como las pastas, los panes y las galletas, por lo general se pueden comer con seguridad. Siempre se debe evitar la leche u otros productos lácteos (queso) no pasteurizados. Se debe fomentar la lactancia materna en el caso de los niños de corta edad, especialmente lactantes <6 meses de edad, para reducir la exposición al agua/fórmula contaminada. Se debe recordar a todos los niños que se laven las manos antes de comer y después de jugar con tierra o con animales. No se recomiendan en los niños los agentes quimioprofilácticos para la diarrea del viajero.

Tratamiento de la diarrea del viajero

La deshidratación es la principal amenaza que plantea una enfermedad diarréica en un niño pequeño. Se debe concienciar a los padres de los síntomas y signos de deshidratación y se les deben dar instrucciones sobre cómo administrar soluciones de rehidratación. Deben formar parte del equipo de viaje del niño las bolsitas de **solución de rehidratación oral** preembaladas de la OMS, que se pueden adquirir en farmacias en casi todos los países de ingresos de bajos a medios. La solución de rehidratación oral debe mezclarse según las indicaciones con agua embotellada o hervida y administrar lentamente al niño, según tolerancia, mientras persistan los síntomas.

Se debe evitar el empleo de **fármacos que reducen la motilidad**, como el difenoxilato y la loperamida, en lactantes y niños jóvenes. La American Academy of Pediatrics (AAP) no recomienda su empleo de rutina en la gastroenteritis aguda. El empleo de reductores de la motilidad puede ser beneficioso en niños mayores y adolescentes afebriles con diarrea del viajero no sanguinolenta. En general, los reductores de la motilidad no deben distraer a los padres de dar una solución de rehidratación oral frecuente, ya que las pérdidas de líquido intestinal activas probablemente continúen a pesar de una disminución de las deposiciones. Debe evitarse el subsalicilato de bismuto para la gastroenteritis aguda por la posible toxicidad y el síndrome de Reye.

Tratamiento antibiótico presuntivo

La **rehidratación oral** es el pilar principal del tratamiento de la diarrea del viajero en pediatría. Sin embargo, se deben prescribir antibióticos en el caso del viajero pediátrico, con instrucciones a los padres de comenzar el tratamiento presuntivo al principio de la enfermedad diarreica. Los antibióticos sistémicos pueden acortar la duración e intensidad de la enfermedad diarreica, especialmente si se comienza la administración de antibióticos presuntivos inmediatamente después del comienzo de la diarrea del viajero. En los niños, el fármaco de elección es la **azitromicina** (10 mg/kg una vez al día durante 3 días, con una dosis máxima diaria de 500 mg). El **ciprofloxacino** (10 mg/kg por dosis dos veces al día durante 3 días, con una dosis máxima de 500 mg dos veces al día) es una alternativa en niños >1 año de edad, pero no debe prescribirse a los que se dirijan al subcontinente indio o al sudeste asiático, donde es común la resistencia a las fluoroquinolonas. Las cepas de *E. coli* productoras de la toxina Shiga, como *E. coli* O157:H7, son una causa extraordinariamente infrecuente de diarrea del viajero pediátrica en países no industrializados, y el beneficio de un tratamiento antibiótico presuntivo en los niños viajeros, incluso con diarrea sanguinolenta, sobrepasa típicamente el bajo riesgo de padecer el síndrome hemolítico-urémico. Los padres deben saber que el tratamiento de la diarrea del viajero con antibióticos se ha asociado a colonización por organismos con elevados niveles de resistencia, como Enterobacteriaceae productores de β-lactamasas de espectro extendido. Estos microorganismos podrían producir posteriormente infecciones, tras haber vuelto al hogar.

La azitromicina es muy eficaz frente a la mayoría de los patógenos bacterianos que causan diarrea del viajero y es el antibiótico preferido entre los muchos expertos en viajes. La azitromicina puede prescribirse en forma de polvo que puede reconstituirse con agua segura en una suspensión líquida cuando sea necesario. No se debe prescribir amoxicilina, trimetoprima-sulfametoazol (cotrimoxazol) y eritromicina para el autotratamiento de la diarrea del viajero debido a la resistencia generalizada entre los patógenos diarréicos. La diarrea del viajero que da lugar a heces sanguinolentas, fiebre alta persistente, escalofríos y contracturas musculares sistémicas, dolor abdominal intenso o localizado, o pérdidas hídricas continuas debe ser objeto de una evaluación médica adicional.

INFECCIONES TRANSMITIDAS POR INSECTOS

Las infecciones transmitidas por insectos frente a las que los niños viajeros presentan mayor riesgo comprenden paludismo, dengue, chikungunya, fiebre amarilla, Zika y encefalitis japonesa, dependiendo del área del viaje. El **paludismo** se transmite por los mosquitos *Anopheles*, que pican por la noche, mientras que el **dengue** se produce por picaduras de especies de mosquitos (*Culex*, *Aedes*) activas predominantemente durante el día. Se debe alentar a las familias a que protejan a los hijos frente a los mosquitos picadores durante el día y la noche, ya que muchas regiones del mundo en las que se encuentra el paludismo tienen también enfermedades transmitidas por mosquitos que pican durante el día (dengue, Zika, chikungunya). Se debe asesorar a adolescentes y adultos jóvenes activos sexualmente sobre los riesgos de viajar a regiones en las que el virus Zika es endémico en la época de máxima incidencia. Además de la prevención de las picaduras de insecto con repelentes de insectos, se deben comentar con las viajeras los métodos anticonceptivos.

Puede reducirse la exposición a los insectos con un atuendo apropiado y utilizando repelentes de insectos que contengan *N,N*-diethyl-m-toluamida (DEET) o picaridina. La AAP recomienda evitar los repelentes que contienen DEET en niños <2 meses de edad. Se han descrito reacciones neurológicas infrecuentes en niños muy pequeños con exposición a aplicaciones frecuentes e inapropiadas de repelentes que contienen DEET (>10 veces al día) o que han chupado DEET. Es preciso aplicar concentraciones del 25-30% de DEET cada 4-6 horas según necesidades, mientras que DEET a concentraciones del 5-7% proporciona solamente 1-2 horas de tiempo de protección. Unas concentraciones de DEET >40-50% no confieren una protección sustancialmente más prolongada en niños y no se recomiendan.

La **picaridina** no tiene aroma, es eficaz y por lo general se tolera bien en la piel expuesta y la cara. Tiene una eficacia similar a la de DEET, pero con una menor irritación por inhalación o dérmica. La picaridina a concentraciones del 20% o mayores proporciona una protección adecuada frente a mosquitos *Anopheles* que tienen el potencial de transmitir el paludismo. Cuando se aplica un filtro solar y repelentes de insectos, el filtro solar debe aplicarse en primer lugar, seguido de DEET o picaridina.

Aplicar pulverizaciones o tratar la ropa con **permetrina**, un piretroide sintético, es un método seguro y eficaz para reducir aún más las picaduras

de insectos en los niños. Puede aplicarse la permethrina directamente a la ropa, mosquiteros, zapatos y sombreros y debe dejarse que se seque completamente antes de utilizarse. Como insecticida, la permethrina nunca debe aplicarse sobre la piel. Las prendas de vestir tratadas con permethrina retienen la actividad de repelencia e insecticida, incluso con lavados repetidos. Con el tiempo se necesitará volver a tratar la ropa para mantener la repelencia, según la etiqueta del producto. Los mosquiteros, sobre todo los impregnados con permethrina, disminuyen también el riesgo de picaduras de insectos, y se recomienda firmemente su uso en las áreas de paludismo.

QUIMIOPROFILAXIS DEL PALUDISMO

El paludismo, una infección transmitida por un mosquito, es la primera causa parasitaria de muerte infantil en todo el mundo (v. cap. 314). De las cuatro especies de *Plasmodium* que infectan al ser humano, *Plasmodium falciparum* causa la mayor morbilidad. Cada año, más de 8 millones de ciudadanos estadounidenses visitan zonas del mundo en las que el paludismo es endémico (África subsahariana, América Central y del Sur, India, sudeste asiático, Oceanía). Los niños registraron el 15-20% de los casos de paludismo importado en un estudio de la OMS en Europa. Debido al importante resurgimiento de esta enfermedad y al aumento de los viajes en familias con niños pequeños, cada vez es más frecuente que se solicite a los médicos de los países industrializados consejo respecto a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del paludismo. Los factores de riesgo de paludismo grave y de muerte incluyen una observancia inadecuada de la quimioprofilaxis, retraso en la búsqueda de atención médica, retraso en el diagnóstico y estado no inmune, pero la mortalidad del paludismo importado sigue siendo <1% en los niños de países no endémicos. Los CDC mantienen información actualizada en <http://www.cdc.gov/malaria/travelers/index.htm>, así como en la línea telefónica del paludismo para los médicos (770-488-7788). Es importante comprobar esta información actualizada debido a que las recomendaciones de la profilaxis y el tratamiento se modifican frecuentemente como consecuencia de los cambios del riesgo de contraer paludismo en distintas partes del mundo, el patrón cambiante de resistencia de *Plasmodium* y la disponibilidad de nuevos antipalúdicos.

La evitación de los mosquitos y las barreras de protección contra ellos son una parte importante de la prevención del paludismo para los que viajan a zonas endémicas. El mosquito *Anopheles* se alimenta desde el crepúsculo al amanecer. Los viajeros deben permanecer en zonas bien vigiladas, llevar ropa que cubra la mayor parte del cuerpo, dormir bajo una mosquitera (mucho mejor una impregnada con permethrina) y utilizar repelentes de insectos con DEET durante estas horas. Se debe desaconsejar a los padres que lleven a un niño pequeño a un viaje que suponga exposición al atardecer o durante la noche en áreas endémicas de *P. falciparum*.

La quimioprofilaxis es la piedra angular de la prevención del paludismo en los niños y los adultos no inmunizados que viajan a zonas endémicas, pero no reemplaza a otras medidas protectoras. A menudo, los viajeros no suelen tomar la profilaxis antipalúdica tal como se ha prescrito o no la toman en absoluto. Es más probable que utilicen antipalúdicos profilácticos cuando los médicos les proporcionan recomendaciones y educación sanitaria adecuadas antes de partir. Sin embargo, en una encuesta solo el 14% de las personas que solicitaron consejo médico obtuvieron una información correcta sobre la prevención y la profilaxis del paludismo. Las familias con niños que visiten a amigos y familiares tienen una probabilidad particularmente menor de tomar profilaxis frente al paludismo o de buscar consejos médicos antes de realizar el viaje.

La resistencia de *P. falciparum* al fármaco quimioprotólico tradicional, la cloroquina, es generalizada en todo el mundo, y en muchas zonas deben utilizarse otros fármacos (tabla 200.2). Hay varios factores que deben tenerse en cuenta a la hora de elegir los fármacos adecuados para la quimioprofilaxis y los calendarios de administración, como la edad del niño, el itinerario del viaje (si el niño viajará a zonas de riesgo dentro de un país determinado y si en el país existe *P. falciparum* resistente a cloroquina), las vacunas que se han administrado, las reacciones alérgicas o de otro tipo a los antipalúdicos y la disponibilidad de atención médica durante el viaje.

Los niños que viajen a zonas con *P. falciparum* resistente a cloroquina pueden recibir mefloquina, atovacuona-proguanil o doxiciclina (si >8 años de edad) como profilaxis. En los viajes de menos de 4 semanas, el fármaco recomendado es atovacuona-proguanil, porque se administra por un corto período antes y después del viaje. La atovacuona-proguanil o la doxiciclina también se indican para los viajes de cualquier duración a la zona oeste de Camboya y a las fronteras de Tailandia con Camboya y Tailandia con Myanmar debido a la resistencia a la mefloquina en estas zonas. Para viajes de más de 4 semanas de duración a todas las zonas con *P. falciparum* resis-

tente a cloroquina, la mefloquina es el fármaco recomendado, porque puede administrarse semanalmente.

La **mefloquina** está autorizada por la FDA solo para los niños que pesan más de 15 kg, pero los CDC recomiendan la profilaxis con este fármaco en todos los niños sin tener en cuenta el peso, ya que el riesgo de contraer un paludismo grave supera el riesgo de la posible toxicidad de este fármaco. Los adultos que reciben profilaxis con mefloquina tienen una incidencia del 10-25% de trastornos del sueño y disforia y, con menor frecuencia, síntomas neuropsiquiátricos más serios. Estos efectos secundarios parecen que son menos frecuentes en los niños. Otros posibles efectos secundarios son náuseas y vómitos.

La ausencia de formulaciones en suspensión o líquidas de todos los antipalúdicos puede hacer difícil su administración. En niños que no pueden ingerir comprimidos, los padres deben acudir a una farmacia que prepare fórmulas magistrales, donde se pulverizarán estos comprimidos y se introducirán en cápsulas. Después, los padres pueden abrir estas cápsulas y espolvorear el contenido en la comida. La medicación es tolerada mejor por los niños si está «disfrazada», ya que tiene sabor amargo. El sirope de chocolate es un buen vehículo para este procedimiento. Las personas con depresión, epilepsia o trastornos neuropsiquiátricos no deben tomar mefloquina.

La **atovacuona-proguanil** (combinación fija) es una quimioprofilaxis sumamente eficaz para las personas que viajan a zonas endémicas de paludismo resistente a cloroquina. Los efectos adversos son infrecuentes, leves (dolor abdominal, vómitos y cefalea) y rara vez provocan la suspensión de la medicación. La profilaxis con atovacuona-proguanil debe tomarse cada día con alimento, por lo que es más adecuada durante períodos cortos de exposición. Los datos recientes permiten disminuir la dosis a 5 kg de peso corporal, aunque el uso de atovacuona-proguanil en niños con un peso de 5-10 kg se considera extraoficial.

El uso de **doxiciclina** a diario es un régimen quimioprotólico alternativo para el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina. La doxiciclina se ha utilizado ampliamente y es muy eficaz, pero no puede emplearse en niños menores de 8 años por el riesgo de tinción dental permanente. Los efectos secundarios (náuseas, vómitos, fotosensibilidad, candidiasis vaginal) son relativamente infrecuentes. Las personas que reciben profilaxis con doxiciclina deben ser avisadas para que disminuyan la exposición directa al sol con el fin de minimizar la posible fotosensibilidad.

La **primaquina** también se ha utilizado con éxito como quimioprofilaxis, sobre todo en regiones con una elevada prevalencia de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*, pero hay pocos datos sobre su uso en niños no inmunizados. La profilaxis con primaquina en niños solo deberá administrarse en consulta con los CDC o con un especialista en medicina del viajero.

La cloroquina, la cloroquina-proguanil y la azitromicina no proporcionan protección adecuada a los niños que viajan a una zona endémica de paludismo resistente a cloroquina.

La cloroquina semanal es el fármaco de elección para la quimioprofilaxis del paludismo en las regiones del mundo donde *P. falciparum* permanece totalmente sensible a cloroquina (Haití, República Dominicana, la zona de América Central al oeste del canal de Panamá y algunos países de Oriente Medio). Existe información actualizada sobre la sensibilidad a cloroquina y la profilaxis recomendada frente al paludismo en <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria>.

Al abandonar una zona endémica de *P. vivax* y *P. ovale* después de una visita prolongada (normalmente >3 meses), los viajeros deben considerar la profilaxis terminal con primaquina (0,5 mg/kg de primaquina base diariamente, hasta una dosis máxima de 30 mg base o 52,6 mg de sal durante 14 días) para eliminar las formas extraeritrocíticas de *P. vivax* y *P. ovale* y evitar recaídas. Es obligatorio realizar un análisis selectivo de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa antes de instaurar el tratamiento con primaquina porque este agente está contraindicado en las personas con deficiencia en G6PD debido a que puede producir una intensa hemólisis.

En la leche de las mujeres que amamantan a sus hijos se excretan pequeñas cantidades de antipalúdicos. Las cantidades del fármaco transferido no se consideran perjudiciales ni suficientes para proporcionar una profilaxis adecuada contra el paludismo. No es aconsejable la exposición prolongada del lactante a la doxiciclina a través de la leche materna.

Sigue siendo controvertido el **autotratamiento** del paludismo presuntivo durante el viaje. Nunca debe ser un sustituto de la búsqueda de una atención médica apropiada, pero puede considerarse en circunstancias especiales, como viajar a regiones remotas, intolerancia a la profilaxis o rechazo de la quimioprofilaxis por parte del viajero. La medicación del autotratamiento debe ser diferente de la prescrita para la quimioprofilaxis. Se debe consultar a los CDC o a un especialista en medicina de viajes si se está considerando la medicación de autotratamiento para un viajero.

Tabla 200.2 | Quimioprofilaxis del paludismo en los niños

ÁREA	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA	VENTAJAS	DESVANTAJAS	COMENTARIOS
Área resistente a cloroquina	Mefloquina*†	Comprimidos de 250 mg de sal (228 mg de base)	Peso <10 kg: 5 mg de sal (4,6 mg de base)/kg/semana Peso 10-19 kg: 1/4 comp/semana Peso 20-30 kg: 1/2 comp/semana Peso 31-45 kg: 3/4 comp/semana Peso >45 kg: 1 comp/semana	Dosis, una vez a la semana	Sabor amargo No hay formulación pediátrica Efectos secundarios de trastornos del sueño, sueños vividos	Niños que viajan a área de paludismo endémico durante 4 o más semanas
	Doxiciclina†	Comprimidos de 100 mg Un comprimido al día	2 (mg/kg)/24 h (máx: 100 mg)	Perfil de seguridad conocido Fácilmente disponible en la mayoría de las farmacias	No puede darse a niños <8 años de edad La dosis diaria hay que tomarla con alimento o causa molestias gástricas Fotosensibilidad Sobreinfección por levaduras	Niños de ≥8 años que viajan a área durante <4 semanas que no pueden tomar o no pueden obtener atovacuona-proguanil
	Atovacuona/proguanil§	Comprimidos para adultos: 250/100 Un comprimido al día	Comprimidos pediátricos: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil Peso 5-8 kg: 1/2 comp pediátrico una vez al día Peso 9-10 kg: 3/4 comp pediátrico una vez al día Peso 11-20 kg: 1 comp pediátrico una vez al día Peso 21-30 kg: 2 comp pediátricos una vez al día Peso 31-40 kg: 3 comp pediátricos una vez al día Peso >40 kg: 1 comp de adulto una vez al día	Se dispone de una formulación pediátrica en comprimidos Generalmente bien tolerada	Dosificación diaria Caro Puede producir molestias gástricas	Niños que viajan a área de paludismo endémico durante <4 semanas
Área sensible a cloroquina	Cloroquina fosfato	500 mg de sal (300 mg de base) Un comprimido semanal	8,3 mg/kg de sal (5 mg de base/kg) a la semana	Administración una vez a la semana Generalmente bien tolerada Segura en la gestación	Sabor amargo No hay formulación pediátrica	La mejor medicación para niños que viajan a áreas con <i>Plasmodium falciparum</i> o <i>P. vivax</i> sensible a cloroquina

*La cloroquina y la mefloquina deben comenzarse 1-2 semanas antes de la partida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición.

†Existe resistencia a la mefloquina en el oeste de Camboya y a lo largo de las fronteras de Tailandia con Camboya y de Tailandia con Myanmar. Los viajeros en estas zonas deberían tomar doxiciclina o atovacuona-proguanil. Véase texto para las precauciones sobre el empleo de mefloquina.

‡La doxiciclina debe comenzarse 1-2 días antes de la partida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición. No debe utilizarse en niños <8 años de edad o en mujeres embarazadas.

§La atovacuona-proguanil debe comenzarse 1-2 días antes de la partida y continuarse durante 7 días después de la última exposición; debe tomarse con alimento o con una bebida láctea. No se recomienda en las mujeres embarazadas, en los niños de menos de 5 kg de peso y en las mujeres que amamantan a su hijo de menos de 5 kg. Está contraindicada en individuos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Los fármacos utilizados en las áreas con resistencia a cloroquina también se pueden usar en las áreas con sensibilidad a la cloroquina.

REGRESO DE UN VIAJE

Las evaluaciones posteriores al viaje forman parte de la asistencia sanitaria del mismo y de la atención continua. Los médicos no familiarizados con estas enfermedades de los países con ingresos de bajos a medios a menudo diagnostican mal la causa del trastorno en un niño que regresa de un viaje al extranjero. Entre los pacientes que vuelven identificados como enfermos por sitios de la red de vigilancia Geosentinel, los trastornos comunes fueron, por orden descendiente de frecuencia, paludismo, giardiasis, dengue, campilobacteriosis, larva migratoria cutánea, fiebre entérica, fiebre maculosa (ricketsiosis), fiebre chikungunya, hepatitis A y gripe. Los pacientes pediátricos de vuelta que se encuentran gravemente enfermos o con fiebres persistentes deben ser atendidos por el servicio de medicina pediátrica de viajes o por un especialista en enfermedades infecciosas. La causa de la fiebre puede venir indicada por el área geográfica (tabla 200.3) y el periodo de incubación (tabla 200.4).

Entre todas las personas que regresan (niños y adultos) se han observado 3 patrones de enfermedad principales (tabla 200.5). La etiología de cada una de estas presentaciones de las enfermedades depende en parte del país o la

región geográfica visitados (v. tabla 200.3). La tabla 200.6 ofrece indicios que pueden orientar sobre el diagnóstico.

La **fiebre** es particularmente un síntoma preocupante. Los niños con una enfermedad febril/sistémica que se presenta después de haber realizado un viaje a un destino con paludismo deben ser evaluados con prontitud en relación con el paludismo, especialmente si han viajado a África subsahariana y a Papúa Nueva Guinea. El paludismo por *P. falciparum* se manifiesta generalmente 1-2 meses después del retorno del viaje a un área con paludismo endémico, pero puede producirse en el primer año después del retorno. Por el contrario, los síntomas del paludismo por *P. vivax*/*P. ovale* suelen manifestarse más tarde después del viaje (es decir, varios meses después), son más leves y pueden manifestarse con un patrón recidivante si no son diagnosticados o no son tratados adecuadamente. Otros síntomas del paludismo pueden ser inespecíficos, como escalofríos, malestar, cefalea, mialgias, vómitos, diarrea, tos y posibles accesos convulsivos. Los niños tienen más probabilidad que los adultos de tener fiebres altas y también síntomas gastrointestinales, hepatomegalia, esplenomegalia y anemia intensa. La trombocitopenia (sin aumento de sangrado) y la fiebre en un niño que ha regresado de una región endémica son muy sugestivos de paludismo.

Tabla 200.3 Causas frecuentes de fiebre por área geográfica

ÁREA GEOGRÁFICA	ENFERMEDAD TROPICAL FRECUENTE QUE CAUSA FIEBRE	OTRAS INFECCIONES QUE CAUSAN BROTES O AGREGADOS DE CASOS EN VIAJEROS
Caribe	Chikungunya, dengue, paludismo (Haití), Zika	Histoplasmosis aguda, leptospirosis
Centroamérica	Chikungunya, dengue, paludismo (principalmente <i>Plasmodium vivax</i>), Zika	Leptospirosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis
Sudamérica	Chikungunya, dengue, paludismo (principalmente <i>P. vivax</i>), Zika	Bartonelosis, leptospirosis, fiebre entérica, histoplasmosis
Asia del sur-central	Dengue, fiebre entérica, paludismo (principalmente no falciparum)	Chikungunya
Sudeste asiático	Dengue, paludismo (principalmente no falciparum)	Chikungunya, leptospirosis
África subsahariana	Paludismo (principalmente <i>P. falciparum</i>), rickettsias transmitidas por garrapatas (principal causa de fiebre en el sur de África), esquistosomiasis aguda, dengue	

De Wilson ME: Post-travel evaluation. En CDC Yellow Book, Chapter 5 (Table 5.2). <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/post-travel-evaluation/fever-inreturned-travelers>.

Tabla 200.4 Infecciones frecuentes por periodo de incubación

ENFERMEDAD	PERÍODO DE INCUBACIÓN HABITUAL (INTERVALO)	DISTRIBUCIÓN
INCUBACIÓN <14 DÍAS		
Chikungunya	2-4 días (1-14 días)	Regiones tropicales y subtropicales
Dengue	4-8 días (3-14 días)	Regiones tropicales y subtropicales
Encefalitis por arbovirus (encefalitis japonesa, encefalitis transmitida por garrapatas, virus del Nilo oriental, otros)	3-14 días (1-20 días)	Los microorganismos específicos dependen de la región
Fiebre entérica	7-18 días (3-60 días)	Especialmente en el subcontinente indio
Infección aguda por el VIH	10-28 días (10 días a 6 semanas)	En todo el mundo
Gripe	1-3 días	En todo el mundo, también se puede contraer en los viajes
Legionelosis	5-6 días (2-10 días)	Generalizada
Leptospirosis	7-12 días (2-26 días)	Generalizada, más frecuente en áreas tropicales
Paludismo, <i>Plasmodium falciparum</i>	6-30 días (en el 98%, inicio en los 3 meses siguientes al viaje)	Regiones tropicales y subtropicales
Paludismo, <i>Plasmodium vivax</i>	8 días a 12 meses (en casi la mitad, inicio >30 días después del fin del viaje)	Generalizada en regiones tropicales y subtropicales
Fiebre maculosa por rickettsias	De pocos días a 2-3 semanas	La especie causal depende de la región
Infección por el virus Zika	3-14 días	Generalizada en Sudamérica, endémica en gran parte de África, sudeste asiático e islas del Pacífico
INCUBACIÓN DE 14 DÍAS A 6 SEMANAS		
Encefalitis por arbovirus; fiebre entérica; infección aguda por el VIH; leptospirosis; paludismo	V. más arriba los períodos de incubación de las correspondientes enfermedades	V. más arriba la distribución de las correspondientes enfermedades
Absceso hepático amebiano	De semanas a meses	Máxima incidencia en países con pocos recursos
Hepatitis A	28-30 días (15-50 días)	Máxima incidencia en países con pocos recursos
Hepatitis E	26-42 días (2-9 semanas)	Generalizada
Esquistosomiasis aguda (síndrome de Katayama)	4-8 semanas	Máxima incidencia en el África subsahariana
INCUBACIÓN >6 SEMANAS		
Absceso hepático amebiano, hepatitis E, paludismo, esquistosomiasis aguda	V. más arriba los períodos de incubación de las correspondientes enfermedades	V. más arriba la distribución de las correspondientes enfermedades
Hepatitis B	90 días (60-150 días)	Generalizada
Leishmaniasis, visceral	2-10 meses (10 días a años)	Asia, África, Sudamérica, Europa meridional, Oriente Próximo
Tuberculosis	Primaria, semanas; reactivación, años	Distribución mundial, la incidencia y los niveles de resistencia son muy variables

De Wilson ME: Post-travel evaluation. En CDC Yellow Book, Chapter 5 (Table 5.3). <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/post-travel-evaluation/fever-inreturned-travelers>.

Es preciso realizar pruebas de gota gruesa y de extensiones finas de sangre para realizar el diagnóstico si se sospecha paludismo clínicamente. Si los resultados son negativos inicialmente, se deberán realizar al menos 2 extensiones en las 12-24 horas posteriores a la extensión inicial. Hay pruebas antigenicas rápidas para el diagnóstico del paludismo (BinaxNOW Malaria) que están aprobadas por la FDA y son sensibles para el diagnóstico del paludismo por *P. falciparum*. Debe comenzarse el tratamiento inmediatamente después de haberse confirmado el diagnóstico o empíricamente si la forma de presentación es grave con sospecha de paludismo. El tratamiento debe determinarse consultando con un especialista en enfermedades infecciosas pediátricas y los CDC para conocer información sobre los fármacos de elección, que son similares a los de los adultos (v. cap. 314). Debe utilizarse una gran precaución con los niños jóvenes, los pacientes no inmunes y

las mujeres embarazadas con paludismo falciparum, y se debe considerar firmemente la hospitalización de estos pacientes hasta que se observe una mejoría fiable.

Debe considerarse la **fiebre entérica (tifoidea)** en niños con fiebres persistentes o recurrentes después de haber vuelto de un viaje al subcontinente indio. Pueden requerirse múltiples hemocultivos y coprocultivos para diagnosticar la fiebre entérica. El **dengue** es otra causa de fiebre y enfermedad sistémica en los viajeros enfermos, sobre todo cuando regresan del sudeste asiático, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica o el subcontinente indio. Muchas causas bacterianas y protozoarias pueden dar lugar también a fiebre y síntomas sistémicos en niños. Existen otras enfermedades febriles, diarreicas y dermatológicas asociadas con viajes, de las que pueden encontrarse las causas más frecuentes en las tablas 200.5 y 200.6.

Tabla 200.5 Patrones de enfermedad en viajeros internacionales de regreso a sus países

ENFERMEDADES FEBRILES SISTÉMICAS		
Paludismo		Giardiasis (aguda, persistente o recurrente)
Dengue		<i>Entamoeba histolytica</i>
Zika		Género <i>Cryptosporidium</i>
Fiebre entérica (tifoidea/paratifoidea)		<i>Cyclospora cayetanensis</i>
Virus chikungunya		Possible enteritis viral
Fiebre maculosa por rickettsias		
Hepatitis A		
VIH aguda		
Leptospirosis		
Sarampión		
Mononucleosis infecciosa		
Causas respiratorias (neumonía, gripe)		
Fiebre de origen desconocido		
DIARREA AGUDA		MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS
<i>Campylobacter</i>		Erupción con fiebre (dengue)
Género <i>Shigella</i>		Dermatitis asociada con artrópodos (picaduras de insectos)
Género <i>Salmonella</i>		Larva migratoria cutánea (<i>Ancylostoma braziliense</i>)
<i>Escherichia coli</i> diarréogénica (<i>E. coli</i> enterotoxigénico, <i>E. coli</i> enteroadherente; no investigado por los métodos de coprocultivo de rutina)		Infecciones cutáneas bacterianas: pioderma, impétigo, ectima, erisipelas
		Miasis (tumbu y éstridos)
		Sarna
		Tungiasis
		Micosis superficiales
		Mordedura de animal
		Leishmaniasis
		Enfermedades por rickettsias
		Intoxicación por veneno marino/dermatitis
		Dermatitis fotoalérgica y fitofotodermatitis

Tabla 200.6 Hallazgos clínicos frecuentes e infecciones asociadas

HALLAZGOS CLÍNICOS FRECUENTES	INFECCIONES A VALORAR DESPUÉS DE UN VIAJE TROPICAL
Fiebre y exantema	Dengue, chikungunya, Zika, infecciones por rickettsias, fiebre entérica (las lesiones cutáneas pueden ser escasas o estar ausentes), infección aguda por el VIH, sarampión
Fiebre y dolor abdominal	Fiebre entérica, absceso hepático amebiano
Fiebre indiferenciada y recuento leucocitario normal o bajo	Dengue, paludismo, infección por rickettsias, fiebre entérica, chikungunya, Zika
Fiebre y hemorragia	Fiebres hemorrágicas virales (dengue y otras), meningococemia, leptospirosis, infecciones por rickettsias
Fiebre y artralgias o mialgias, a veces persistentes	Chikungunya, dengue, Zika
Fiebre y eosinofilia	Esquistosomiasis aguda, reacción de hipersensibilidad medicamentosa, fasciolosis y otras infecciones parasitarias (infrecuente)
Fiebre e infiltrados pulmonares	Patógenos bacterianos y virales habituales, legionelosis, esquistosomiasis aguda, fiebre Q, leptospirosis
Fiebre y alteración del estado mental	Paludismo cerebral, meningoencefalitis viral o bacteriana, tripanosomiasis africana, tifus de los matorrales
Síndrome de mononucleosis	Infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), infección por citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis, infección aguda por el VIH
Fiebre persistente >2 semanas	Paludismo, fiebre entérica, infección por el VEB, infección por el CMV, toxoplasmosis, infección aguda por el VIH, esquistosomiasis aguda, brucellosis, tuberculosis, fiebre Q, leishmaniasis visceral (infrecuente)
Fiebre con inicio >6 semanas después del viaje	Paludismo por <i>Plasmodium vivax</i> o <i>P. ovale</i> , hepatitis aguda (B, C o E), tuberculosis, absceso hepático amebiano

De Wilson ME: Post-travel evaluation. En CDC Yellow Book, Chapter 5 (Table 5.6). <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/post-travel-evaluation/fever-in-returned-travelers>.

EL VIAJERO ADOLESCENTE

La preparación de un adolescente interesado en viajar al extranjero puede plantear desafíos a la mayor parte de los médicos. Los viajes de estudios al extranjero, los años sabáticos, el trabajo voluntario en ayuda humanitaria, la aventura y el turismo se encuentran entre los muchos motivos para viajar a países con pocos recursos. Aunque muchos problemas relacionados con el viaje que ya se han abordado en este capítulo son pertinentes en este grupo, otras actividades de alto riesgo, como relaciones sexuales, consumo de alcohol, conducción, consumo de drogas y viajes de aventura (escalada, navegación en canoa en aguas bravas o kayak, ciclismo), requieren una atención especial y se deben discutir con el viajero y sus progenitores o tutores. Diversos temas, como la exposición al VIH, las infecciones de transmisión sexual, las agresiones sexuales y las gestaciones no deseadas pueden requerir estrategias preventivas específicas, como uso de preservativos, anticonceptivos y profilaxis postexposición contra el VIH.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 201

Fiebre

Linda S. Nield y Deepak Kamat

La **fiebre** se define como una temperatura rectal de $\geq 38^{\circ}\text{C}$, y un valor de $> 40^{\circ}\text{C}$ se denomina **hiperpirexia**. Tradicionalmente la temperatura corporal fluctúa dentro de una gama normal definida ($36,6\text{-}37,9^{\circ}\text{C}$ en recto), de modo que el punto más alto se alcanza al comienzo del anochecer y el más bajo por la mañana. Cualquier aumento anormal en la temperatura corporal debe considerarse un síntoma de una afección subyacente. El intervalo de temperatura normal es amplio, $35,5\text{-}37,7^{\circ}\text{C}$; si se considera que 37°C es normal, muchas personas se congregan alrededor de esta temperatura ($36,1\text{-}37,5^{\circ}\text{C}$).

PATOGENIA

La temperatura corporal está regulada por neuronas termosensibles localizadas en el hipotálamo preóptico o anterior que responden a cambios en la temperatura de la sangre, así como por receptores del frío y el calor localizados en la piel y los músculos. Las respuestas termorreguladoras comprenden la redistribución de sangre hacia o desde los lechos vasculares cutáneos, el aumento o disminución de la sudoración, la regulación del

volumen del líquido extracelular (LEC) por la vía de la arginina vasopresina, y respuestas conductuales, como la búsqueda de temperaturas ambientales más cálidas o más frescas.

Tres mecanismos diferentes pueden producir fiebre: pirógenos, producción de calor que supera a la pérdida y pérdida de calor defectuosa.

El primer mecanismo implica la presencia de pirógenos endógenos y exógenos que aumentan el punto de ajuste hipotalámico de la temperatura. Entre los **pirógenos endógenos** se incluyen las citocinas interleucina (IL) 1 e IL-6, el factor de necrosis tumoral (TNF) α y el interferón (IFN)- β e IFN- γ . Los leucocitos estimulados y otras células producen lípidos que también actúan como pirógenos endógenos. El mediador lipídico mejor estudiado es la prostaglandina E₂, que se une a los receptores de prostaglandinas del hipotálamo para producir el nuevo punto de ajuste de la temperatura. Junto con las enfermedades infecciosas y los fármacos, las enfermedades malignas e inflamatorias pueden producir fiebre por la producción de pirógenos endógenos. Algunas sustancias producidas en el interior del cuerpo no son pirógenos, pero son capaces de estimular los pirógenos endógenos. Entre estas sustancias se incluyen complejos antígeno-anticuerpo en presencia del complemento, componentes del complemento, productos linfocitarios, ácidos biliares y metabolitos esteroides androgénicos. Los **pirógenos exógenos** proceden de fuera del organismo e incluyen principalmente patógenos infecciosos y fármacos. Los microbios, las toxinas microbianas y otros productos microbianos son los pirógenos exógenos más frecuentes y estimulan a los macrófagos y a otras células para producir pirógenos endógenos. La **endotoxina** es una de las pocas sustancias que pueden afectar directamente a la termorregulación hipotalámica y estimular la liberación de pirógenos endógenos. Muchos fármacos producen fiebre y el mecanismo para aumentar la temperatura corporal varía según la clase del fármaco. Entre los que aumentan la temperatura corporal figuran la vancomicina, la anfotericina B y el allopurinol.

La **producción de calor que supera su pérdida** es el segundo mecanismo que lleva a la producción de fiebre; ejemplos son la intoxicación por salicilato y la hipertermia maligna. Una **pérdida de calor defectuosa** es el tercer mecanismo de la génesis de fiebre; por ejemplo, en niños con displasia ectodérmica o víctimas de una intensa exposición al calor.

ETIOLOGÍA

Las causas de la fiebre se pueden clasificar en cuatro categorías principales: *infecciosa, inflamatoria, neoplásica y miscelánea*. Las infecciones virales de curación espontánea (resfriado común, gripe, gastroenteritis) y las infecciones bacterianas no complicadas (otitis media, faringitis, sinusitis) son las causas más comunes de fiebre aguda. La temperatura corporal rara vez se eleva por encima de niveles potencialmente letales (42 °C) en los niños neurológicamente intactos, a menos que haya unas condiciones medioambientales hipertérmicas extremas u otras circunstancias atenuantes, como una hipertermia maligna subyacente o una tirotoxicosis.

El patrón febril puede proporcionar indicios sobre la etiología subyacente. Las infecciones virales se suelen asociar con un lento descenso de la fiebre en una semana, mientras que las infecciones bacterianas se asocian con frecuencia con una rápida resolución de la fiebre después del antimicrobiano eficaz. Aunque los antimicrobianos pueden dar lugar a una rápida eliminación de bacterias, si el daño tisular ha sido amplio, la respuesta inflamatoria y la fiebre pueden continuar durante días después de que todos los microbios hayan sido erradicados.

La **fiebre intermitente** es un ritmo circadiano exacerbado que incluye un periodo de temperatura normal la mayoría de los días; las fluctuaciones extremadamente amplias se denominan **fiebre séptica o héctica**. La **fiebre sostenida** es persistente y no varía más de 0,5 °C/día. La **fiebre remitente** es persistente y varía más de 0,5 °C/día. La **fiebre recurrente** se caracteriza por periodos febriles separados por intervalos de temperatura normal; la **fiebre terciaria** se produce en el primer y en el tercer día (p. ej., el paludismo causado por *Plasmodium vivax*) y la **fiebre cuartana** se produce en el primer y en el cuarto día (p. ej., el paludismo causado por *Plasmodium malariae*). Se deben diferenciar las patologías caracterizadas por fiebre recurrente (tabla 201.1) de las enfermedades infecciosas que tienden a recurrir (tabla 201.1). La **fiebre bifásica** indica una sola enfermedad con dos periodos distintos de fiebre (patrón de **joroba de camello**); el ejemplo clásico es la poliomielitis. El curso bifásico también es característico de otras infecciones por enterovirus, leptospirosis, dengue, fiebre amarilla, fiebre por garrapatas de Colorado, fiebre por mordedura de rata (*Spirillum minus*) y fiebres hemorrágicas africanas (Marburg, Ébola, Lassa). Se utiliza el término **fiebre periódica** de modo restrictivo para describir los síndromes febriles con una periodicidad regular (p. ej., neutropenia cíclica y fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías) o, de manera más amplia, para incluir los trastornos caracterizados por episodios recu-

Tabla 201.1 Fiebres con tendencia a recurrir

CAUSAS INFECCIOSAS

Fiebre recurrente (<i>Borrelia recurrentis</i>)
Fiebre Q (<i>Coxiella burnetii</i>)
Fiebre tifoidea (<i>Salmonella typhi</i>)
Sífilis (<i>Treponema pallidum</i>)
Tuberculosis
Histoplasmosis
Coccidioidomicosis
Blastomicosis
Melioidosis (<i>Pseudomonas pseudomallei</i>)
Infección de la coriomeningitis linfocítica
Dengue
Fiebre amarilla
Meningococemia crónica
Fiebre por garrapatas de Colorado
Leptospirosis
Brucelosis
Fiebre de Oroya (<i>Bartonella bacilliformis</i>)
Fiebre reumática aguda
Fiebre por mordedura de rata (<i>Spirillum minus</i>)
Leishmaniasis visceral
Enfermedad de Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>)
Malaria
Babesiosis
Infección por virus respiratorios distintos al de la gripe
Infección por el virus de Epstein-Barr

CAUSAS NO INFECCIOSAS

Enfermedad de Behçet
Enfermedad de Crohn
Enfermedad de Weber-Christian (panculitis)
Síndromes de angeitis leucoclastica
Síndrome de Sweet
Lupus eritematoso sistémico y otros trastornos autoinmunes

SÍNDROMES CON FIEBRE PERIÓDICA (v. cap. 188)

Fiebre mediterránea familiar
Neutropenia cíclica
Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías
Síndrome de hiperimunoglobulina D
Fiebre de Hibernia (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral [TRAPS])
Síndrome de Muckle-Wells
Otros

rentes de fiebre que no siguen un patrón periódico regular (p. ej., fiebre mediterránea familiar, síndrome periódico asociado al receptor del TNF [fiebre de Hibernia], síndrome de hiper-IgD y síndrome de Muckle-Wells) (v. cap. 188). La **fiebre facticia**, o fiebre autoinducida, puede estar causada por la manipulación intencional del termómetro o por la inyección de material pirogénico.

La **doble fiebre cotidiana** (o fiebre que alcanza dos valores altos en 24 horas) se asocia clásicamente con artritis inflamatoria. En general, un pico febril aislado no se asocia con una enfermedad infecciosa. Tal pico puede atribuirse a la infusión de productos hemáticos o de algunos fármacos, así como a ciertos procedimientos o a la manipulación de un catéter en una superficie corporal colonizada o infectada. Igualmente, las temperaturas por encima de 41 °C se asocian con mayor frecuencia con una causa no infecciosa. Entre las causas de temperaturas muy altas (>41 °C) se encuentran la fiebre central (consecuencia de disfunción del sistema nervioso central que afecta al hipotálamo o lesión medular), la hipertermia maligna, el síndrome neuroléptico maligno, la fiebre medicamentosa o el golpe de calor. Las temperaturas menores de lo normal (<36 °C) pueden asociarse con sepsis abrumadora, pero lo más frecuente es que lo hagan con exposición al frío, hipotiroidismo o un empleo excesivo de antipiréticos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas de la fiebre pueden variar entre una ausencia absoluta de síntomas y un malestar extremo. Los niños pueden manifestar sentir calor o frío, mostrar rubefacción facial y tener escalofríos. El cansancio y la irritabilidad pueden ser manifiestos. Con frecuencia, los padres refieren

que el niño parece enfermo o pálido y que ha perdido el apetito. La causa subyacente produce también síntomas acompañantes. Aunque las causas subyacentes pueden manifestarse en una variedad de modos clínicamente, hay algunas características predecibles. Por ejemplo, la **fiebre con petequias** en un paciente con mal aspecto indica una gran posibilidad de afecciones potencialmente mortales como meningococemia, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas o endocarditis bacteriana aguda.

Los cambios en la frecuencia cardíaca, más frecuentemente taquicardia, acompañan a la fiebre. La frecuencia cardíaca aumenta normalmente en 10 latidos/min por 1 °C de elevación en la temperatura de los niños > 2 meses de edad. Una taquicardia relativa, cuando la frecuencia de pulso es desproporcionadamente alta con respecto a la temperatura, suele deberse a enfermedades no infecciosas o infecciosas en las que una toxina es responsable de las manifestaciones clínicas. Una **bradicardia relativa** (disociación pulso-temperatura), cuando la frecuencia del pulso permanece baja en presencia de fiebre, puede acompañar a la fiebre tifoidea, la brucelosis, la leptospirosis o la fiebre medicamentosa. La bradicardia en presencia de fiebre puede ser también consecuencia de un defecto de conducción por afectación cardiaca con fiebre reumática aguda, enfermedad de Lyme, miocarditis viral o endocarditis infecciosa.

EVALUACIÓN

La mayoría de los episodios febriles agudos en un huésped normal pueden diagnosticarse por la obtención de una historia y exploración física cuidadosas y requieren pocas pruebas de laboratorio, si es que alguna. Dado que la infección es la causa más probable de la fiebre aguda, la evaluación debe centrarse inicialmente en el descubrimiento de una causa infecciosa subyacente (**tabla 201.2**). Los detalles de la historia deben incluir el comienzo y el patrón de la fiebre y de cualquier signo o síntoma acompañantes. Con frecuencia, el paciente exhibe signos o síntomas que aportan indicios en cuanto a la causa de la fiebre. Deben anotarse las exposiciones a otras personas enfermas en el domicilio, la guardería y la escuela, junto con cualquier viaje reciente o medicamentos. La historia médica pasada debe incluir información sobre deficiencias inmunitarias subyacentes u otras enfermedades importantes y recepción de vacunas en la infancia.

La exploración física debe comenzar con una evaluación completa de los signos vitales y debe incluir la pulsioximetría, porque la hipoxia puede indicar infección respiratoria inferior. En el niño febril agudo, la exploración física debe centrarse en cualquier síntoma localizado, pero se recomienda un cribado de la cabeza a los pies. Por ejemplo, se puede descubrir la presencia de lesiones en las palmas de las manos o en las plantas de los pies por una exploración cutánea minuciosa, y estas lesiones aportan indicios de infección por **virus Coxsackie**.

Si la fiebre tiene una causa manifiesta, puede no requerirse la evaluación de laboratorio y el tratamiento se ajusta a la causa subyacente con una reevaluación según las necesidades. Si la causa de la fiebre no es manifiesta, se deberá considerar la realización de nuevas pruebas diagnósticas según el caso. La historia de la presentación y unos hallazgos anormales en la exploración física guían la evaluación. Los niños con síntomas respiratorios e hipoxia pueden requerir una radiografía de tórax y una prueba antigenica rápida para el **virus respiratorio sincitial** o el virus de la **gripe**. El niño

con faringitis puede beneficiarse de una prueba de detección antigenica rápida para **estreptococos del grupo A** y un cultivo faríngeo. La presencia de disuria, dolor de espalda o antecedentes de reflujo vesicoureteral debe motivar un análisis de orina y un urocultivo, y la diarrea sanguinolenta debe motivar un coprocultivo. Se debe considerar un hemograma completo y un hemocultivo en un niño con aspecto de enfermo, junto con estudios del líquido cefalorraquídeo si tiene rigidez de nuca o si se considera la posibilidad de meningitis. Los grupos de alto riesgo bien definidos requieren una evaluación más amplia según la edad, la enfermedad acompañante o el estado de inmunodeficiencia y podrían justificar un tratamiento antimicrobiano rápido antes de que se identifique un patógeno. La fiebre en los recién nacidos y lactantes pequeños (0-3 meses de edad), la fiebre en los niños mayores y la fiebre de origen desconocido se analizan en los capítulos 202, 203 y 204, respectivamente.

TRATAMIENTO

Aunque la fiebre es una preocupación de los padres común, se carece de datos que apoyen la creencia de que una fiebre alta puede provocar daño cerebral u otro peligro corporal, excepto en raros casos de estado epiléptico febril y golpe de calor. *En un niño por lo demás sano no es necesario tratar la fiebre en las enfermedades de curación espontánea por la sola razón de devolver la temperatura normal al cuerpo.* La mayor parte de los datos sugieren que la fiebre es una respuesta de adaptación y solo debe tratarse en circunstancias seleccionadas. En los seres humanos, unas temperaturas altas se asocian con una disminución de la replicación microbiana y un aumento de la respuesta inflamatoria. Aunque la fiebre puede tener efectos beneficiosos, aumenta también el consumo de oxígeno, la producción de dióxido de carbono y el gasto cardiaco, y puede exacerbar una insuficiencia cardiaca en pacientes con cardiopatía o anemia crónica (p. ej., drepanocitosis), una insuficiencia pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar crónica y una inestabilidad metabólica en pacientes con diabetes mellitus o errores innatos del metabolismo. Los niños de edades comprendidas entre 6 meses y 5 años están en situación de mayor riesgo de accesos convulsivos febriles simples. *La evaluación y el tratamiento de los accesos febriles se centran en determinar la causa subyacente de la fiebre.* Los niños con epilepsia idiopática tienen también a menudo una mayor frecuencia de accesos convulsivos asociados con fiebre. Una fiebre elevada durante el embarazo puede ser teratogénica.

Una fiebre con temperaturas inferiores a 39 °C en niños sanos no requiere por lo general tratamiento. Sin embargo, a medida que aumentan las temperaturas, los pacientes tienden a sentirse más incómodos, y el tratamiento de la fiebre resulta entonces razonable. Si se incluye a un niño dentro de los grupos de alto riesgo o si el cuidador del niño se siente preocupado porque la fiebre afecte de modo adverso a la conducta del niño y cause molestias, puede administrarse tratamiento para acelerar la resolución de la fiebre. Aparte de proporcionar un alivio sintomático, el tratamiento con antipiréticos no cambia el curso de las enfermedades infecciosas. Instar a una buena hidratación es el primer paso para la sustitución de los líquidos que se pierden en relación con las mayores demandas metabólicas y el aumento de las pérdidas insensibles de la fiebre. El tratamiento antipirético es beneficioso en los pacientes de alto riesgo y en los pacientes que se sienten molestos. La **hiperpirexia** (>41 °C) indica una mayor probabilidad de trastornos hipotalámicos o de hemorragia en el sistema nervioso central y debe tratarse con antipiréticos. Algunos estudios demuestran que la hiperpirexia puede asociarse con un riesgo significativamente mayor de infección bacteriana grave, pero otros estudios no han confirmado esta relación. Los antipiréticos utilizados con mayor frecuencia son el paracetamol en dosis de 10-15 mg/kg/dosis cada 4 horas y el ibuprofeno en niños mayores de 6 meses en dosis de 5-10 mg/kg/dosis cada 8 horas. Los antipiréticos reducen la fiebre al disminuir la producción de prostaglandinas. Si se utilizan correctamente, los antipiréticos son seguros; los efectos adversos pueden ser daño hepático (paracetamol) y trastornos gastrointestinales o renales (ibuprofeno). Para reducir la fiebre de modo más seguro, el cuidador debe elegir 1 tipo de medicación y anotar claramente la dosis y el momento de la administración, de modo que no se produzca una sobredosificación, especialmente si son muchos los cuidadores implicados en el tratamiento. No se consideran eficaces para reducir la fiebre medidas físicas como los baños de agua tibia y las mantas enfriadoras. También son escasos los datos a favor del empleo de intervenciones complementarias y de la medicina alternativa.

La fiebre debida a causas subyacentes específicas se resuelve cuando la afección se trata correctamente. Entre los ejemplos figuran la administración de inmunoglobulina intravenosa para tratar la enfermedad de Kawasaki o la administración de antibióticos en las infecciones bacterianas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 202

Fiebre sin foco en el recién nacido y el lactante pequeño

Laura Brower y Samir S. Shah

La fiebre es un motivo frecuente por el que a recién nacidos y lactantes pequeños se les realiza una evaluación médica en el hospital o en el medio ambulatorio. En este grupo de edad (0-3 meses), **fiebre sin foco** se refiere a una temperatura rectal de 38 °C o más sin otros síntomas o signos. La evaluación de estos pacientes puede ser complicada por la dificultad para distinguir entre infección grave (bacteriana o viral) y enfermedad viral autolimitada. La etiología y la evaluación de la fiebre sin foco dependen de la edad del niño. Habitualmente se definen tres grupos de edad: recién nacidos de 0-28 días, lactantes pequeños de 29-90 días y niños de 3-36 meses. Este capítulo se centra en los recién nacidos y lactantes pequeños.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Se produce una **infección bacteriana grave (IBG)** en el 7-13% de los recién nacidos y lactantes pequeños con fiebre. En este grupo, las IBG más frecuentes son infección urinaria (IU; 5-13%), bacteriemia (1-2%) y meningitis (0,2-0,5%). *Escherichia coli* es el principal microorganismo causante de IBG, seguido por estreptococos del grupo B (EGB). La disminución en las infecciones por EGB se relaciona con el cribado más frecuente de las gestantes y el uso de profilaxis antibiótica durante el parto. Otros microorganismos menos frecuentes son los géneros *Klebsiella* y *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Staphylococcus aureus* (**tabla 202.1**). *Listeria monocytogenes* es una causa poco habitual de infecciones neonatales, posiblemente en relación con los cambios en la educación sanitaria de la población y las mejoras en la seguridad de los alimentos. Se pueden ver más detalles sobre bacterias específicas en los capítulos siguientes: *Escherichia coli* (cap. 227), EGB (cap. 211), *Streptococcus pneumoniae* (cap. 209), *Neisseria meningitidis* (cap. 218), *Staphylococcus aureus* (cap. 208.1) y *Listeria monocytogenes* (cap. 215). Las infecciones bacterianas específicas que se pueden manifestar con fiebre en este grupo de edad, aunque generalmente con síntomas distintos a fiebre aislada, incluyen neumonía (cap. 428), gastroenteritis (cap. 366), osteomielitis (cap. 704), artritis séptica (cap. 705), onfalitis (cap. 125), celulitis, y otras infecciones de piel y partes blandas (cap. 685).

En los recién nacidos febriles de <28 días de edad también se deben tener en consideración las infecciones por el virus del herpes simple (VHS)

Tabla 202.1

Patógenos bacterianos en recién nacidos y lactantes pequeños con infección urinaria, bacteriemia o meningitis

FRECUENCIA	INFECCIÓN URINARIA	BACTERIEMIA Y MENINGITIS
Frecuentes	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i> Estreptococos del grupo B
Menos frecuentes	Género <i>Klebsiella</i> Género <i>Enterococcus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Género <i>Klebsiella</i>
Infrecuentes	Estreptococos del grupo B <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Género <i>Enterobacter</i> Género <i>Citrobacter</i> <i>Proteus mirabilis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Neisseria meningitidis</i> Género <i>Salmonella</i> Género <i>Enterobacter</i> Género <i>Enterococcus</i> <i>Cronobacter sakazakii</i>

(cap. 279), particularmente debido a la elevada tasa de mortalidad y la importante morbilidad en los supervivientes. La infección neonatal por el VHS es poco habitual, con una prevalencia del 0,2-0,3% en recién nacidos febriles. La mayor parte de estas infecciones están causadas por el VHS tipo 2, aunque el VHS tipo 1 también puede causar infecciones neonatales. Los recién nacidos con enfermedad diseminada y enfermedad de piel, ojos y boca (POB) generalmente consultan a los 5-12 días de vida. Los recién nacidos con enfermedad del sistema nervioso central (SNC) generalmente consultan a los 16-19 días. La infección por el VHS contraída durante el periodo perinatal a veces se manifiesta después de los 28 días de edad, aunque algunos de estos casos de inicio más tardío pueden representar el contagio posnatal.

En los lactantes febriles con buen aspecto, las enfermedades virales son mucho más frecuentes que las infecciones bacterianas y las infecciones virales graves. Los virus más frecuentes incluyen virus respiratorio sincitial (VRS; cap. 287), enterovirus (cap. 277), virus gripe (cap. 285), virus paragripales (cap. 286), metaneumovirus humano (cap. 288), adenovirus (cap. 289), parecovirus (cap. 277) y rinovirus (cap. 290).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los recién nacidos y lactantes pequeños, las infecciones bacterianas y virales se pueden manifestar con fiebre aislada o con síntomas inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico de las enfermedades graves. Algunos recién nacidos y lactantes pequeños tienen signos de enfermedad sistémica en la consulta, con temperatura anormal (hipotermia <36 °C, fiebre ≥38 °C), alteraciones en la exploración respiratoria (taquipnea >60 respiraciones/min, dificultad respiratoria, apnea), alteraciones en la exploración circulatoria (taquicardia >180 latidos/min, retraso del llenado capilar >3 s, pulso débil o saltón), alteraciones en la exploración abdominal, anomalías en la exploración neurológica (letargo, irritabilidad, alteraciones del tono), o alteraciones en la exploración cutánea (exantema, petequias, cianosis). Los lactantes con **artritis séptica u osteomielitis** pueden tener buen aspecto excepto por los signos alrededor de la articulación o el hueso afectado, o pueden tener únicamente seudoparálisis (por desuso) e irritabilidad paradójica (dolor cuando se intenta consolar al niño).

DIAGNÓSTICO

No hay consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento empírico de los recién nacidos y lactantes pequeños con fiebre. Tradicionalmente se ingresaba a todos los recién nacidos de <60 o <90 días de edad, se les realizaba un estudio de laboratorio de la sangre, la orina y el líquido cefalorraquídeo (LCR), y se les administraban antibióticos empíricos. Además, en algunos pacientes se realizaban coprocultivos, radiografías de tórax o evaluación del VHS, y/o se les administraban antivirales empíricos. La aplicación de este abordaje llevaba a que muchos lactantes sin una IBG o una infección viral grave fueran evaluados, tratados y hospitalizados. Posteriormente se desarrollaron protocolos para identificar a los lactantes con riesgo bajo de IBG, a los cuales se puede tratar fuera del hospital. Los tres más utilizados son los criterios de Rochester, Filadelfia y Boston (**tabla 202.2**). Las reglas de predicción clínica se analizan con más detalle en la sección «Otros estudios diagnósticos». A pesar de estos protocolos, sigue habiendo muchas variaciones en el abordaje y el tratamiento del lactante con fiebre. *Se debe insistir en que estos criterios se aplican al niño con buen aspecto; los que tengan un aspecto grave (sépticos) requieren evaluación, reanimación y tratamiento antibiótico empírico rápidos (en un plazo de 1 hora).*

Muchos expertos proponen que a todos los lactantes de ≤28 días de edad se les realice una evaluación completa para detectar una infección grave, se les administren antibióticos empíricos y se les ingrese en el hospital. De los tres criterios utilizados habitualmente, solamente los criterios de Rochester permiten que se considere que los lactantes de ≤28 días sean etiquetados como de «riesgo bajo» y se les trate fuera del hospital sin antimicrobianos. En un estudio, <1% de los lactantes pequeños de ≤28 días tenían IBG; sin embargo, en otro estudio en el que se aplicaron los criterios de Boston y Filadelfia a los recién nacidos, el 3-4% de los que se clasificaron como de riesgo bajo tenía IBG.

En los lactantes pequeños febriles de ≤29 días de edad con aspecto grave (con signos de enfermedad sistémica) se debe realizar una evaluación completa para detectar una IBG, incluyendo el uso de antimicrobianos y la hospitalización; sin embargo, se puede tratar con seguridad en el medio ambulatorio a los lactantes de buen aspecto utilizando los criterios de riesgo bajo que se indican en la **tabla 202.2**. Con todos estos abordajes los lactantes deben tener una exploración física normal, se debe poder realizar de forma fiable un seguimiento estrecho, y deben cumplir determinados criterios de laboratorio y/o radiográficos. De acuerdo con estos protocolos, se debería realizar una punción lumbar (PL) en todos los lactantes de acuerdo con

Tabla 202.2 Protocolos para identificar a los lactantes febriles con riesgo bajo de infección bacteriana grave (IBG)**CRITERIOS DE BOSTON**

- Lactantes febriles de 0-27 días
1. Antimicrobianos empíricos
 2. Ingreso hospitalario
- Lactantes febriles de 28-89 días: riesgo no bajo
1. Antimicrobianos empíricos
 2. Ingreso hospitalario
- Lactantes febriles de 28-89 días: riesgo bajo
1. Una dosis de ceftriaxona i.v.
 2. Alta al domicilio con seguimiento en 24 h
 3. Riesgo de IBG del 5,4%

Criterios de riesgo bajo

1. Exploración normal y buen aspecto
2. Cuidador disponible por teléfono
3. Sin antimicrobianos, sin vacuna DTPa en las 48 h previas
4. Cumple todos los criterios de laboratorio/radiográficos
 - a. Sangre periférica: recuento LEU <20.000 por mm³
 - b. Orina
 - i. Análisis de orina con <10 LEU por cga
 - ii. Análisis de tira reactiva negativo para esterasa leucocitaria
 - c. LCR: recuento LEU <10 por mm³
 - d. Radiografía de tórax: sin infiltrado en la radiografía de tórax (realizar solo si hay signos de enfermedad respiratoria)

CRITERIOS DE FILADELFIA

- Lactantes febriles de 0-28 días
1. Antimicrobianos empíricos
 2. Ingreso hospitalario
- Lactantes febriles de 29-56 días: riesgo no bajo
1. Antimicrobianos empíricos
 2. Ingreso hospitalario
- Lactantes febriles de 29-56 días: riesgo bajo
1. Sin antibióticos
 2. Alta al domicilio con seguimiento en 24 h
 3. Riesgo de IBG <1%

Criterios de riesgo bajo

1. Exploración normal y buen aspecto
2. Cuidador disponible para contacto
3. Cumple todos los criterios de laboratorio/radiográficos
 - a. Sangre periférica
 - i. Recuento LEU <15.000 por mm³
 - ii. Proporción de neutrófilos en banda <0,2
 - b. Orina
 - i. < 10 LEU por cga
 - ii. Sin bacterias en la tinción de Gram
 - c. LCR
 - i. Recuento LEU <8 por mm³
 - ii. Tinción de Gram negativa
 - iii. Muestra no hemorrágica
 - d. Radiografía de tórax: sin infiltrado
 - e. Heces (obtener solo si heces sueltas o acuosas)
 - i. Sin sangre
 - ii. Pocos o ningún LEU en el frotis

CRITERIOS DE ROCHESTER

- Lactantes febriles de 0-60 días: riesgo no bajo
1. Antimicrobianos empíricos
 2. Ingreso hospitalario
- Lactantes febriles de 0-60 días: riesgo bajo
1. Sin antimicrobianos
 2. Alta al domicilio con seguimiento en 24 h
 3. Riesgo de IBG 1%

Criterios de riesgo bajo

1. Exploración normal y buen aspecto
2. Previamente sano, gestación a término, sin tratamiento antimicrobiano perinatal/reciente, sin hiperbilirrubinemia no explicada
3. Cumple todos los criterios de laboratorio/radiográficos
 - a. Sangre periférica
 - i. Recuento LEU 5.000-15.000 por mm³
 - ii. Recuento absoluto de bandas ≤1.500 por mm³
 - b. Orina
 - i. ≤10 LEU por cga
 - ii. Sin bacterias en la tinción de Gram
 - c. LCR: no incluido
 - d. Radiografía de tórax: sin infiltrado (realizar solo si hay signos de enfermedad respiratoria)
 - e. Heces (obtener solo si heces sueltas o acuosas)
 - i. ≤5 LEU por cga

cga, campo de gran aumento; DTPa, difteria-tétanos-tos ferina; i.v., intravenoso; IBG, infección bacteriana grave; LCR, líquido cefalorraquídeo; LEU, leucocito.

los criterios de Boston o Filadelfia, mientras que no sería necesario en los lactantes de riesgo bajo siguiendo los criterios de Rochester. Hay muchas variaciones en la práctica clínica para la realización de PL en los lactantes de >28 días con buen aspecto. Los médicos deben tener en consideración múltiples factores, como la situación en el hogar y la posibilidad de establecer contacto con la familia, cuando se decide la realización de una PL en este grupo de edad.

Además, aproximadamente el 35% de los lactantes con **meningitis bacteriana** no tiene hemocultivo positivo.

Los protocolos que se analizan en la **tabla 202.2** se desarrollaron inicialmente para su uso en el servicio de urgencias (SU). En los lactantes a los que se evalúa en la consulta puede estar justificado un abordaje diferente cuando ya hay una relación entre el médico y la familia para facilitar una comunicación transparente y un seguimiento en el momento oportuno. En un extenso estudio de lactantes de <3 meses de edad con fiebre a los que se evaluó inicialmente por fiebre en la consulta, los médicos ingresaron a tan solo el 36% de los lactantes, aunque iniciaron antibióticos en 61 de los 63 lactantes con bacteriemia o meningitis bacteriana. Estos hallazgos sugieren que, con un seguimiento estrecho (incluyendo múltiples visitas en persona o contactos telefónicos frecuentes), se puede tratar en la consulta a algunos lactantes con fiebre que se percibe que tienen riesgo bajo de **infección bacteriana invasiva (IBI)**; bacteriemia y meningitis) por la historia clínica, la exploración física y un estudio de laboratorio normal pero limitado. Es importante señalar que el 3% de los lactantes con IBG no recibió inicialmente antibióticos empíricos, lo que obliga a hacer una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios del

estudio selectivo, en lugar de universal, y del tratamiento antibiótico empírico de los lactantes febriles a los que se evalúa en la consulta.

Enfermedades respiratorias virales

Varios estudios han mostrado una reducción del riesgo de IBG en los lactantes que tienen un estudio positivo de gripe o VRS, aunque el riesgo de IU sigue siendo elevado. En un estudio prospectivo, el riesgo de IBG en recién nacidos de <28 días de edad no se alteró por la presencia o ausencia de infección por el VRS. A la vista de estos datos, en los lactantes pequeños con fiebre y bronquiolitis puede no ser necesaria una PL, especialmente si se les puede vigilar de cerca o hacer un seguimiento estrecho.

Infección urinaria y meningitis bacteriana

Tradicionalmente se realizaba una evaluación completa para detectar infecciones, incluyendo PL, los lactantes con hallazgos anormales en el análisis de orina (AO). En lactantes de >28 días de edad con buen aspecto y alteraciones en el AO, algunos datos sugieren que el riesgo de meningitis bacteriana es muy bajo, <0,5%. En los recién nacidos de 0-28 días, el riesgo de meningitis bacteriana al mismo tiempo que con una IU es del 1-2%.

Se ha descrito pleocitosis del LCR sin meningitis bacteriana (es decir, **pleocitosis estéril**) en lactantes con IU. Se desconoce la causa de este hecho; en algunos estudios este fenómeno se ha atribuido a PL traumáticas o infecciones víricas no detectadas, más que a la inflamación en el contexto de una enfermedad sistémica.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Hemograma completo

A menudo se realiza un hemograma completo (HC) de la sangre periférica con recuento diferencial cuando se evalúa a recién nacidos y lactantes con fiebre. El recuento leucocitario (LEU) por sí solo no puede predecir con exactitud el riesgo de IBG. En una serie, el uso aislado de los valores de corte de LEU de los criterios de Rochester, con normalidad en el intervalo de 5-15.000 LEU/mm³, pasaría por alto al menos el 33% de los lactantes con bacteriemia y el 40% de los que tenían meningitis. En un estudio prospectivo no se vio aumento del riesgo de IBG en lactantes pequeños de buen aspecto con leucopenia (recuento LEU <5.000/mm³). El recuento LEU combinado con otros factores puede ayudar a determinar el riesgo de IBG de un lactante, aunque no se debe utilizar de forma aislada para predecir el riesgo de infección.

Hemocultivo

La posibilidad de identificar patógenos en la sangre depende del volumen de sangre, del momento de obtención de la muestra para cultivo en relación con la administración de antimicrobianos y, en menor grado, del número de hemocultivos obtenidos. Un hemocultivo negativo no elimina el riesgo de meningitis bacteriana; en un estudio, el 38% de los lactantes con meningitis bacteriana confirmada mediante cultivo tenía hemocultivos negativos. Se puede consultar más información sobre el tiempo hasta la positividad de los hemocultivos en recién nacidos y lactantes pequeños en «Alta del hospital», más adelante.

Análisis de orina

Diferentes métodos pueden ayudar a hacer un diagnóstico de presunción de IU mientras se esperan los resultados del cultivo de orina. El AO *tradicional* consiste en el análisis bioquímico de la orina con una tira reactiva para detectar nitritos o esterasa leucocitaria (LE) y el estudio microscópico de la orina para detectar LEU y bacterias. Un estudio encontró que el AO tradicional tenía un valor predictivo negativo (VPN) mayor que el estudio con tira reactiva solo (el 99,2 y el 98,7%, respectivamente), aunque el análisis con tira reactiva solo tuvo mayor valor predictivo positivo (VPP, el 66,8% para el análisis con tira reactiva solo, y el 51,2% para el AO tradicional). El AO *mejorado* incluye el recuento celular con hemocitómetro (para reducir la variabilidad de los recuentos de células en orina) y la tinción de Gram de orina no centrifugada. El AO mejorado tiene mayor sensibilidad que el AO tradicional, aunque la especificidad es comparable. Sin embargo, no se ha estudiado el AO mejorado en la mayor parte de los protocolos de uso habitual para la evaluación del lactante con fiebre, y muchos centros/consultas no lo realizan.

Líquido cefalorraquídeo

La evaluación del LCR consiste en el cultivo y la tinción de Gram, el recuento celular y la cuantificación de la glucosa y las proteínas. También se puede solicitar un análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), dependiendo de la situación clínica, habitualmente para detectar enterovirus o VHS. Los parámetros normales del LCR varían según la edad del lactante y se deben interpretar combinados con otros factores de riesgo clínicos y de los antecedentes, porque algunos lactantes con parámetros normales del LCR pueden tener infecciones del SNC (tabla 202.3). La tinción de Gram del LCR puede ser un complemento útil a otros parámetros del LCR debido a la elevada especificidad de la prueba (99,3-99,9%, es decir, relativamente pocos resultados falsos positivos), aunque el intervalo de sensibilidad descrito es mucho más amplio (67-94,1%).

La interpretación del LCR puede ser difícil cuando la PL ha sido traumática, porque el LCR está contaminado con sangre periférica. Algunos médicos consideran que es normal un cociente de LEU a eritrocitos (ERI) de 1:500 en el LCR. Otros proponen calcular los LEU esperados en el LCR utilizando los valores de LEU y ERI de la sangre periférica, y usando después el cociente observado:predicho de LEU en el LCR para facilitar la identificación de la meningitis bacteriana. Este cálculo supone que la proporción de LEU a ERI en la sangre periférica se mantiene constante después de su introducción en el LCR. La fórmula es la siguiente:

$$\text{LEU en LCR predichos} = \text{ERI en LCR} \times (\text{LEU en sangre periférica} / \text{ERI en sangre periférica})$$

Un estudio de cohortes retrospectivo concluyó que un cociente de LEU en LCR observados/predichos ≤0,01 era útil para predecir la ausencia de meningitis bacteriana; sin embargo, otro estudio de cohortes retrospectivo y una serie de casos de PL traumáticas concluyeron que el ajuste del recuento de LEU en el LCR no mejora la exactitud para el diagnóstico de meningitis en los pacientes con PL traumáticas. Los médicos pueden valorar el ingreso

Tabla 202.3

Valores de los parámetros del líquido cefalorraquídeo (LCR) en recién nacidos y lactantes por edades

RECUENTO LEUCOCITARIO EN EL LCR	CÉLULAS/mm ³
Límite superior de la normalidad por edad*	
1-28 días	18
29-60 días	8,5
61-90 días	8,5
Percentil 90 por edad†	
0-7 días	26
8-28 días	8-9
29-56 días	6-8
Percentil 95 por edad‡	
0-28 días	19
29-56 días	9
Proteínas en LCR	mg/dl
Límite superior de la normalidad por edad*	
1-28 días	131
29-60 días	105,5
61-90 días	71
Percentil 90 por edad†	
0-7 días	153
8-28 días	84-106
29-56 días	84-105
Percentil 95 por edad§	
0-14 días	132
15-28 días	100
29-42 días	89
43-56 días	83
Glucosa en LCR	mg/dl
Límite inferior de la normalidad por edad*	
1-28 días	30
29-60 días	30,5
61-90 días	33,5
Percentil 10 para lactantes de 0-56 días†	38-43

*Datos de Byington CL, Kendrick J, Sheng X: Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants, *J Pediatr* 158(1):130-134, 2011. En todos los lactantes la punción lumbar (PL) no fue traumática, y no tenían datos de infección bacteriana o vírica.

†Datos de Chadwick SL, Wilson JW, Levin JE, Martin JM: Cerebrospinal fluid characteristics of infants who present to the emergency department with fever: establishing normal values by week of age, *Pediatr Infect Dis J* 30(4):e63-e67, 2011. Se excluyó a los lactantes que tuvieran meningitis viral o bacteriana identificada, hemocultivos o urocultivos positivos, derivación ventriculoperitoneal, neurocirugía/antibióticos/convulsiones recientes, o PL traumática.

‡Datos de Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, et al: Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants, *Pediatrics* 125(2):257-264, 2010. Se excluyó a los lactantes por PL traumática, infección bacteriana grave, infección congénita, convulsiones, presencia de derivación peritoneal o estudio positivo del LCR para enterovirus.

§Datos de Shah SS, Ebberson J, Kestenbaum LA, et al: Age-specific reference values for cerebrospinal fluid protein concentration in neonates and young infants, *J Hosp Med* 6(1):22-27, 2011. Se excluyó a los lactantes por PL traumática, infección bacteriana grave, infección congénita, convulsiones, presencia de derivación peritoneal, estudio positivo del LCR para enterovirus o elevación de la bilirrubina sérica.

hospitalario y los antimicrobianos empíricos en los pacientes con PL traumática (de acuerdo con los criterios de Filadelfia) a la vista de la dificultad en la interpretación del recuento de LEU en el LCR cuando la muestra está contaminada por sangre.

El tratamiento con antibióticos antes de la PL puede complicar la interpretación de los parámetros del LCR. Los cultivos del LCR se negativizan con relativa rapidez después de la administración del antibiótico, en un plazo de 2 horas para *N. meningitidis* y en 4-24 horas para *S. pneumoniae*. En los pacientes con meningitis bacteriana, la glucosa del LCR aumenta hasta el intervalo normal, habitualmente en las 4-24 horas siguientes a la administración del antibiótico, mientras que las concentraciones de proteínas en el LCR, a pesar de disminuir, se mantienen en valores anormales durante >24 horas después de la administración del antibiótico. Los

cambios del recuento LEU y del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en el LCR son mínimos en las primeras 24 horas de tratamiento antibiótico. Por tanto, los hallazgos en el LCR pueden ofrecer información importante para el tratamiento incluso aunque se hayan administrado antibióticos antes de la PL. El estudio mediante PCR múltiple para identificar patógenos bacterianos comunes no se debería ver afectado por el tratamiento antibiótico previo.

Estudio para detectar el virus del herpes simple

No hay consenso sobre a qué recién nacidos se debe estudiar y tratar empíricamente por infección por el VHS. Los datos de los antecedentes y la historia clínica que deben llevar a sospechar infección por el VHS incluyen exposición a personas infectadas por el VHS, particularmente madres con infecciones primarias por el VHS o un primer episodio de infección genital; convulsiones o exploración neurológica normal; exantema vesicular; aspecto de gravedad; apnea; hipotermia; exantema petequial o hemorragia excesiva, o antecedentes de un electrodo en el cuero cabelludo. Sin embargo, los recién nacidos con infección por VHS pueden no tener ninguna característica de alto riesgo en la historia clínica o los antecedentes, particularmente en la enfermedad aislada del SNC en fases tempranas. Los abordajes publicados para el estudio del VHS en el periodo neonatal incluyen: 1) estudio y tratamiento empírico de todos los recién nacidos de <21 días de edad a los que se evalúe para detectar infección; 2) estudio y tratamiento empírico de los recién nacidos que tengan características clínicas de alto riesgo de VHS, y 3) estudio y tratamiento empírico de todos los recién nacidos con características de alto riesgo más estudio del LCR en todos los recién nacidos de <21 días de edad mientras se retrasa el tratamiento con aciclovir empírico en aquellos que no tengan características de alto riesgo, salvo que el estudio mediante PCR del VHS del LCR sea positivo.

El comité de enfermedades infecciosas de la American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda que se realicen las siguientes pruebas de laboratorio en los recién nacidos a los que se evalúe para detectar VHS: cultivos superficiales de las mucosas de la boca, la conjuntiva, la nasofaringe y el recto, y de cualquier vesícula; PCR del LCR (sensibilidad: 75-100%); PCR de sangre entera, y concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT). El estudio de PCR del VHS de la boca, la conjuntiva, la nasofaringe, el recto y las vesículas es más sensible que el cultivo, con una especificidad comparable, aunque no se han realizado comparaciones directas en recién nacidos.

Estudio para detectar enterovirus

El enterovirus es una causa frecuente y habitualmente benigna de fiebre en los lactantes febriles, aunque en la presentación inicial puede ser difícil distinguirlo de una IBG. La PCR del LCR para detectar enterovirus es un método sensible y rápido para diagnosticar la infección. En un estudio retrospectivo de pacientes con estudio del LCR para detectar enterovirus no se encontraron casos de meningitis bacteriana en los pacientes con positividad de la PCR para enterovirus; este estudio no incluyó a recién nacidos de ≤28 días de edad. Varios estudios han encontrado menor duración de la estancia, menor consumo de antibióticos y menores costes en los lactantes que tuvieron resultados positivos para enterovirus en el LCR. Estos resultados sugieren que durante las temporadas locales de enterovirus, y si se dispone de estudio de PCR, el estudio para detectar enterovirus puede ser útil en la evaluación de lactantes y recién nacidos febriles. Algunos centros han aplicado paneles de PCR múltiple que permiten el estudio de múltiples virus, entre ellos enterovirus y VHS (y bacterias), de forma simultánea.

Otros estudios diagnósticos

En algunas investigaciones se ha examinado la utilidad de los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (CRP) y la procalcitonina sérica (PCT) para el diagnóstico de IBG, y más en concreto de IBI (bacteriemia y meningitis). Un metaanálisis encontró que la PCT es superior al recuento LEU y la CRP para la detección de IBI en niños de <3 años de edad, mientras que en otros se encontró que la PCT era inferior a las reglas de predicción para identificar IBG en lactantes pequeños. Un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico de lactantes febriles de 7-91 días de edad determinó que la PCT era mejor para identificar a pacientes con IBI que la CRP, el recuento LEU o el RAN. Basándose en estos resultados, las reglas de predicción clínica para lactantes febriles, como el abordaje *step by step* (paso a paso), incorporan la PCT ($\geq 0,5 \text{ ng/ml}$) y la CRP ($>20 \text{ mg/l}$), junto con la edad ≤ 21 días, el aspecto de gravedad, el RAN $>10.000/\text{mm}^3$ y la piuria en un abordaje escalonado para determinar qué pacientes tienen riesgo elevado de IBI; solamente el 0,7% de los lactantes que no cumplían ninguno de estos criterios tenía IBI.

Como ya se ha descrito previamente, los lactantes mayores con positividad en el estudio de VRS y gripe tienen un riesgo muy bajo de IBG aparte de IU. En una extensa encuesta basada en casos se vio una disminución de las tasas de ingreso y del uso de antibióticos en lactantes con positividad en las pruebas de virus respiratorios, y en otro estudio se vio que la aplicación de un algoritmo asistencial que incorporaba el estudio de virus llevó a una menor duración de la estancia y a ciclos de antibióticos más cortos.

Es poco probable que las radiografías de tórax tengan utilidad clínica en la evaluación de los lactantes febriles sin síntomas respiratorios. En los estudios que han analizado el uso sistemático de las radiografías se ha visto que tienen poca utilidad porque en los lactantes sin síntomas respiratorios la mayor parte de los resultados eran normales, y puede ser difícil interpretar los resultados anormales.

TRATAMIENTO

Antimicrobianos

Los recién nacidos y lactantes a los que se ingrese en el hospital para evaluar una IBG deben recibir tratamiento antimicrobiano. Los regímenes utilizados habitualmente incluyen: 1) una cefalosporina de tercera generación (habitualmente cefepima), 2) una cefalosporina de tercera generación más ampicilina o 3) un aminoglucósido y ampicilina.

La **ampicilina** es el tratamiento preferido de los EGB y cubre *L. monocytogenes* y muchas bacterias del género *Enterococcus*. En los recién nacidos de 0-28 días se han recomendado las opciones 2 o 3 a la vista del riesgo de *L. monocytogenes*. En los lactantes pequeños de >28 días, la opción 1 (cefalosporina de tercera generación: ceftriaxona) puede ser una opción razonable. En los lactantes de aspecto grave y en los que tienen positividad de la tinción de Gram del LCR, otros antibióticos pueden ser **vancomicina** o antibióticos de amplio espectro, como los carbapenemes. La epidemiología y los patrones de resistencia locales pueden ayudar a tomar la decisión. Los recién nacidos en los que se sospeche VHS deben ser tratados empíricamente con aciclovir a dosis elevadas (60 mg/kg/día).

La duración del tratamiento y la vía de administración de los antimicrobianos dependen de la infección. Se pueden ver más detalles dependiendo de las infecciones y los microorganismos específicos en los siguientes capítulos: meningitis (cap. 129), infección urinaria (cap. 553), *Escherichia coli* (cap. 227), EGB (cap. 211) y VHS (cap. 279).

Alta del hospital

Tradicionalmente, los lactantes permanecían en el hospital recibiendo tratamiento antimicrobiano hasta que los cultivos bacterianos habían sido negativos durante 48 horas o incluso más. Múltiples estudios han sugerido que pueden ser razonables períodos de observación del cultivo más cortos (es decir, 24 o 36 horas) porque la mayor parte de los patógenos de la sangre crecen en este marco temporal cuando se utilizan sistemas automáticos de monitorización del hemocultivo. En un estudio transversal retrospectivo y multicéntrico, el 91% de los hemocultivos era positivo a las 24 horas, y el 96% a las 36 horas. Pocos estudios han evaluado el **tiempo hasta la positividad** de los cultivos del LCR y los urocultivos, aunque en un extenso estudio de lactantes febriles de 28-90 días de edad, todos los cultivos positivos del LCR crecieron en las primeras 24 horas (mediana del tiempo hasta la positividad, 18 horas). El 1,3% de los hemocultivos creció después de 24 horas (mediana del tiempo hasta la positividad, 16 horas), y el 0,9% de los urocultivos creció después de 24 horas (mediana del tiempo hasta la positividad, 16 horas). En los recién nacidos a los que se evalúa para detectar VHS es razonable esperar los resultados del estudio del VHS antes del alta al domicilio. En los pacientes en los que se han identificado infecciones bacterianas o por el VHS, la duración de la estancia hospitalaria estará determinada por el patógeno específico y la localización de la infección.

PRONÓSTICO

La mayor parte de los recién nacidos y lactantes pequeños con fiebre y buen aspecto se recuperan rápidamente y con relativa rapidez, dependiendo de la causa de la fiebre. La mayor parte de las muertes y de la morbilidad a largo plazo en relación con la infección se debe a infección por el VHS o a meningitis bacteriana. Las tasas de mortalidad descriptas para el VHS son del 27-31% para la enfermedad diseminada y el 4-6% para la enfermedad del SNC. El 83% de los pacientes con enfermedad diseminada que sobreviven y el 31% de los que tienen enfermedad del SNC tendrán un desarrollo normal a los 12 meses de edad. La mortalidad de la meningitis bacteriana varía dependiendo del patógeno, aunque va del 4 al 15%. En un estudio de niños que habían tenido meningitis en la lactancia, el 84% tenía un desarrollo normal a los 5 años de edad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 203

Fiebre en el niño mayor

Paul L. Aronson y Mark I. Neuman

La fiebre es el motivo más frecuente por el que un niño solicita asistencia médica. Aunque la mayor parte de los lactantes y niños tiene causas virales benignas de fiebre, un pequeño porcentaje tendrá infecciones más graves. Al contrario de lo que ocurre en los lactantes de <2 meses de edad, en los niños mayores con fiebre los pediatras pueden confiar más en los síntomas y hallazgos de la exploración física para hacer un diagnóstico. El estudio diagnóstico, que incluye pruebas de laboratorio y estudios radiográficos, no

está indicado de forma sistemática salvo que haya incertidumbre diagnóstica después de la exploración y si el paciente tiene aspecto grave. Puede haber infecciones ocultas, como infecciones urinarias (IU), y el estudio para la detección de estas infecciones debe estar guiado por la edad y el sexo del paciente y la magnitud de la fiebre.

DIAGNÓSTICO

Las muchas posibles causas de fiebre en los lactantes mayores y niños se pueden clasificar a grandes rasgos en infecciones virales y bacterianas, que se pueden subclasicar por región corporal, además de otras causas menos frecuentes, como son las inflamatorias, oncológicas, endocrinas y medicamentosas (**tabla 203.1**).

Infecciones virales

Las infecciones virales constituyen la causa más frecuente de fiebre, y su prevalencia varía dependiendo de la estación. En verano y al principio del

Tabla 203.1 Etiología de la fiebre en niños de >2 meses de edad

INFECCIOSAS	
Sistema nervioso central	
Meningitis bacteriana	
Meningitis viral	
Encefalitis viral	
Absceso epidural	
Absceso cerebral	
Oído, nariz y garganta	
Otitis media aguda	
Mastoiditis	
Infeción viral de las vías respiratorias superiores (p. ej., catarro común)	
Sinusitis bacteriana aguda	
Faringitis estreptocócica aguda	
Faringitis viral aguda	
Absceso retrofaríngeo	
Angina de Ludwig	
Absceso periamigdalino	
Herpangina	
Gingivoestomatitis por el virus del herpes simple	
Linfadenitis bacteriana aguda	
Laringotraqueítis viral (es decir, crup)	
Traqueítis bacteriana	
Epiglotitis	
Síndrome de Lemierre	
Cara y ojo	
Parotiditis (viral y bacteriana)	
Erisipela	
Celulitis preseptal	
Celulitis orbitaria	
Vías respiratorias inferiores	
Bronquiolitis viral aguda	
Neumonía (viral y bacteriana)	
Neumonía complicada (p. ej., empiema, derrame pleural)	
Tuberculosis	
Corazón	
Pericarditis	
Miocarditis	
Endocarditis	
Gastrointestinal	
Gastroenteritis (viral y bacteriana)	
Adenitis mesentérica	
Apendicitis aguda	
Hepatitis	
Pancreatitis	
Enfermedad de la vesícula biliar (p. ej., colecistitis, colangitis)	
Absceso intraabdominal	
Genitourinario	
Infección urinaria/pielonefritis	
Absceso renal	
Epididimitis	
Enfermedad inflamatoria pélvica	
Absceso tuboovárico	
Piel, partes blandas y músculo	
Exantemas virales (p. ej., varicela, virus Coxsakie, roséola, sarampión)	
Escarlatina	
Sífilis	
Celulitis	
Absceso	
Fascitis necrosante	
Miositis (viral y bacteriana)	
Huesos y articulaciones	
Osteomielitis	
Artritis séptica	
Sinovitis transitoria	
Discitis	
Mediada por toxinas	
Síndrome de shock tóxico	
Síndrome de piel escaldada estafilocócico	
Infecciones bacterianas invasivas	
Bacteriemia oculta	
Septicemia bacteriana	
Meningitis bacteriana	
Infección gonocócica diseminada	
Transmitida por vectores (garrapatas, mosquitos)	
Enfermedad de Lyme	
Rickettsias (p. ej., fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, erliquiosis)	
Arbovirus (p. ej., virus del Nilo occidental)	
Fiebre del dengue	
INFLAMATORIAS	
Enfermedad de Kawasaki	
Fiebre reumática aguda	
Lupus eritematoso sistémico	
Enfermedad inflamatoria intestinal	
Artritis idiopática juvenil	
Púrpura de Henoch-Schönlein	
Otras enfermedades reumatológicas (p. ej., dermatomiositis)	
Síndromes de fiebre periódica	
Síndrome similar a la enfermedad del suero	
ONCOLÓGICA	
Leucemia	
Linfoma	
Tumores sólidos (p. ej., neuroblastoma)	
ENDOCRINA	
Tirotoxicosis/tormenta tiroidea	
MEDICAMENTOSA	
Síndrome serotonínico	
Síndrome tóxico anticolinérgico (p. ej., antihistamínicos)	
Síndrome tóxico simpaticomimético (p. ej., cocaína)	
Toxicidad por salicilatos	
OTROS	
Linfohistiocitosis hemofagocítica	
Síndrome de activación de macrófagos	
Displasia ectodérmica	
Disautonomía	

otoño predominan los enterovirus (p. ej., virus Coxsakie), que habitualmente se manifiestan como fiebre aftosa infantil, herpangina, meningitis aséptica u otras diversas manifestaciones. A finales de otoño e invierno son frecuentes las infecciones virales de las vías respiratorias superiores e inferiores, como las causadas por el virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus gripe, y las infecciones causadas por virus gastrointestinales (GI) como norovirus y rotavirus. El virus paragripe es una causa frecuente de **laringotraqueo-bronquitis (crup)**, aparece principalmente en otoño y primavera, y afecta principalmente a lactantes y niños pequeños. La varicela es una causa de fiebre menos frecuente que en el pasado por la vacunación infantil, aunque sigue produciéndose, con la máxima incidencia en invierno y el principio de primavera.

Infecciones bacterianas

Aunque las infecciones virales son la causa más frecuente de fiebre en lactantes mayores y niños y a menudo se diagnostican por los síntomas y los hallazgos de la exploración física, también se producen infecciones bacterianas. Las infecciones bacterianas frecuentes incluyen **otitis media aguda** y **faringitis estreptocócica**. La otitis media aguda se diagnostica por la presencia de una membrana timpánica abultada, eritematosa e inmóvil tras la insuflación. La faringitis estreptocócica se produce la

mayor parte de las ocasiones a finales de otoño y en invierno y es poco habitual antes de los 3 años de edad. La presencia de hallazgos focales en la auscultación, como crepitantes, es indicativa de una infección de las vías respiratorias inferiores, como una neumonía bacteriana, aunque también puede estar presente en niños con **bronquiolitis**. La **neumonía atípica** causada por *Mycoplasma* generalmente se produce en niños en edad escolar y suele asociarse a cefalea, malestar y febrícula. La presencia de dolor cervical o babeo puede indicar una infección cervical profunda, como un **absceso retrofaríngeo**, que aparece en lactantes y niños pequeños, o un **absceso periamigdalino**, que suele afectar a niños mayores. Las infecciones de piel y partes blandas, como celulitis y abscesos, también se pueden manifestar con fiebre; las nalgas son una localización frecuente de los abscesos en los niños pequeños. Las infecciones óseas y articulares, como **osteomielitis** y **artritis séptica**, se pueden manifestar con fiebre y negativa a llevar carga o cojera en el niño pequeño. Se deben sospechar infecciones bacterianas invasivas, como **septicemia** y **meningitis bacteriana**, en los niños pequeños que consultan con fiebre. Aunque son poco habituales, estas infecciones pueden ser mortales y requieren una detección y un tratamiento tempranos. Los niños con septicemia grave suelen tener aspecto de gravedad, letargo y taquicardia, y las petequias pueden ser un hallazgo temprano en los niños con meningococemia u

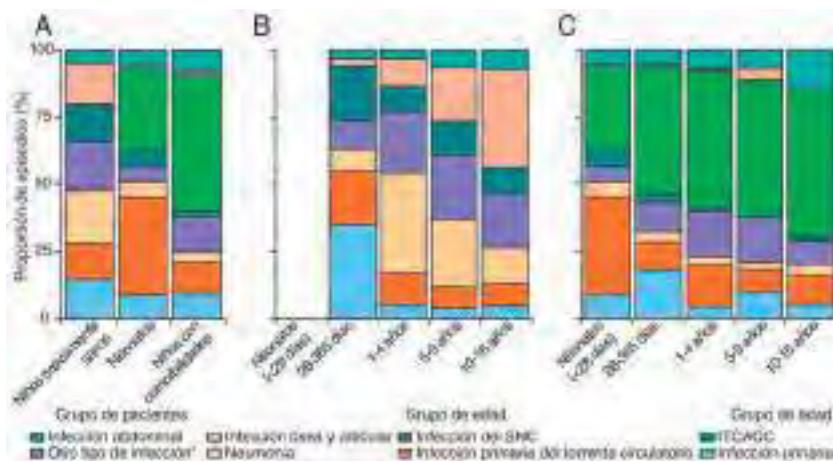


Fig. 203.1 Distribución por edades de las localizaciones de las infecciones que causan septicemia bacteriana confirmada mediante hemocultivo en niños. Las localizaciones de las infecciones se muestran en A, los tres grupos de pacientes juntos, y también por separado para B, niños de ≥ 28 días de edad previamente sanos, y C, niños de ≥ 28 días de edad con comorbilidades y recién nacidos. ITCACC, infección del torrente circulatorio asociada a un catéter central; SNC, sistema nervioso central. *Infección cutánea, infección de herida, endocarditis, síndrome de shock tóxico; infección de oídos, nariz o garganta; otra infección focal no especificada. (De Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al: Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study, Lancet Child Adolesc 1:124-133, 2017, Fig 3.)

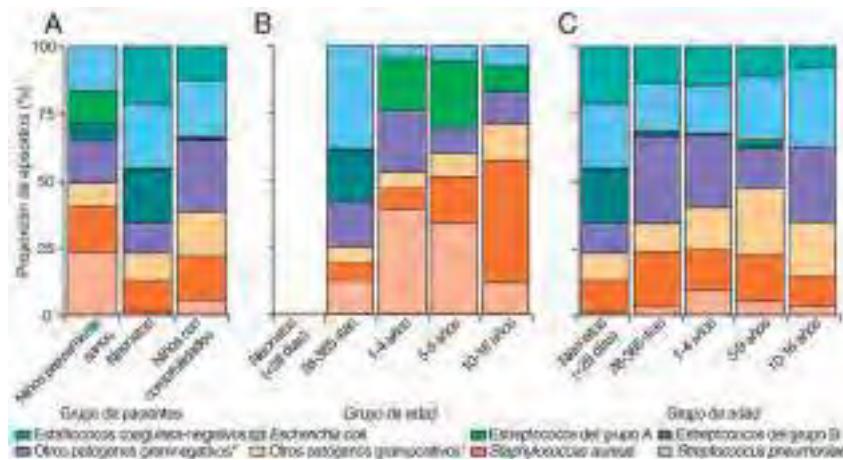


Fig. 203.2 Distribución por edades de los patógenos que producen septicemia bacteriana confirmada mediante hemocultivo en niños. Los patógenos aislados en los hemocultivos se muestran en A, los tres grupos de pacientes juntos, y también por separado para B, en niños de 28 días de edad previamente sanos, y C, niños de 28 días de edad con comorbilidades y recién nacidos. **Pseudomonas aeruginosa*, género *Klebsiella*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, otros patógenos gramnegativos. ¹Género *Enterococcus*, estreptococos del grupo viridans, otros patógenos grampositivos. (De Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al: Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study, Lancet Child Adolesc 1:124-133, 2017, Fig 4.)

Tabla 203.2

Factores de riesgo de infección urinaria en pacientes de 2-24 meses de edad

NIÑAS	NIÑOS
Raza blanca	Los niños no circuncidados tienen mayor riesgo
Edad <1 año	Raza no blanca
Temperatura ≥39 °C	Temperatura ≥39 °C
Duración de la fiebre ≥2 días	Duración de la fiebre >1 día
Sin origen evidente de infección	Sin origen evidente de infección

Adaptada de Subcommittee on Urinary Tract Infection et al. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months, *Pediatrics* 128(3):595-610, 2011.

otras enfermedades bacterianas invasivas. Las **figuras 203.1 y 203.2** muestran los diagnósticos relacionados con la edad y los microorganismos que producen septicemia bacteriana en lactantes y niños. Los niños con fiebre que están inmunodeprimidos, como los que reciben quimioterapia o los que tienen enfermedad drepanocítica, tienen mayor riesgo de infección bacteriana invasiva.

Se debe tener precaución especial en los **lactantes y niños de 2-24 meses de edad** porque tienen unas capacidades verbales limitadas, tienen riesgo de infecciones bacterianas ocultas y pueden estar por lo demás asintomáticos excepto por la fiebre (v. cap. 202).

Infección urinaria oculta

En los niños de 2-24 meses de edad sin síntomas o hallazgos en la exploración física que identifiquen otro origen focal de infección, la prevalencia de las IU puede ser de hasta el 5-10%. El mayor riesgo de IU se da en niños no circuncidados y niñas, con una incidencia de infección muy baja (<0,5%) en los niños circuncidados. La **tabla 203.2** enumera los factores de riesgo de IU oculta.

Bacteriemia oculta

Se define la bacteriemia oculta como un hemocultivo positivo para un patógeno en un niño con buen aspecto y sin un origen evidente de infección. En la década de 1990, antes de los programas de vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Streptococcus pneumoniae*, hasta el 5% de los niños pequeños de 2 a 24 meses de edad (hasta 36) con fiebre ≥39 °C tenía bacteriemia oculta, sobre todo por *S. pneumoniae*. Actualmente la prevalencia de bacteriemia oculta es <1% en niños pequeños febriles con buen aspecto general. La inmensa mayor parte de los casos de bacteriemia oculta neumocócica es transitoria, y una pequeña proporción de estos niños presenta nuevas infecciones focales, septicemia u otras secuelas. Los niños no vacunados o vacunados de forma incompleta siguen teniendo mayor riesgo de bacteriemia oculta por neumococo (v. cap. 209). No debe considerarse que la bacteriemia causada por Hib o por el meningococo sea benigna, porque puede producirse rápidamente una infección invasiva grave después de la bacteriemia.

ABORDAJE GENERAL

El abordaje general de la fiebre en el niño mayor comienza con una evaluación del aspecto general y las constantes vitales del niño. Se debe realizar una anamnesis detallada de la enfermedad actual y una exploración física completa para identificar la causa de la fiebre.

Aspecto general y constantes vitales

Los niños que tienen aspecto de gravedad o tóxico, o que tienen unas constantes vitales normales (p. ej., taquicardia, taquipnea, hipotensión), requieren una evaluación rápida, incluyendo una exploración física dirigida para evaluar la presencia de una infección bacteriana invasiva. En el niño con buen aspecto general se puede realizar una anamnesis y una exploración física más detalladas.

Síntomas

Se debe obtener del cuidador (y del paciente, cuando proceda) una historia clínica completa que incluya la caracterización de la fiebre y cualquier otro síntoma asociado. Se debe evaluar la intensidad y la duración de la fiebre, y se debe reseñar el método de medición de la temperatura (p. ej., rectal, oral, axilar). En los niños con fiebre prolongada es importante determinar si la fiebre ha sido episódica o persistente. Los pacientes con fiebre prolongada pueden tener infecciones ocultas, IU, infecciones óseas o de partes blandas,

o una enfermedad inflamatoria u oncológica. Además, se debe sospechar **enfermedad de Kawasaki** en los niños que tengan fiebre prolongada, y está justificada la evaluación cuidadosa para detectar otros estigmas asociados a esa enfermedad (v. cap. 191).

Después de haber caracterizado la fiebre es importante preguntar sistemáticamente por la presencia de síntomas que puedan indicar su causa, como los síntomas de las infecciones virales habituales (p. ej., rinorrea, tos, vómitos y diarrea). Además, se debe preguntar por síntomas de todos los sistemas corporales: cefalea, dolor de oído, dolor de garganta, dolor o tumefacción cervical, dificultad respiratoria, dolor torácico, dolor abdominal, exantema o cambios en el color de la piel, dolor en las extremidades o dificultad para deambular (incluyendo la negativa a cargar peso en un niño pequeño), y nivel de actividad general. En niños mayores, la presencia de disuria, polaquíuria o dolor de espalda puede indicar una IU. También es muy importante la evaluación de la ingesta oral y de la diuresis, porque infecciones infantiles frecuentes se pueden acompañar de deshidratación, que se asocia a mayores tasas de morbilidad. La presencia de pérdida de peso o sudores nocturnos puede indicar leucemia, linfoma o tuberculosis. Además, se debe realizar una anamnesis social completa en la que se pregunte por la asistencia a guarderías, viajes y contactos con enfermos en la guardería, el colegio o el hogar.

Exploración física

Después de evaluar el aspecto general se deben medir las constantes vitales y se debe realizar la anamnesis completa de la enfermedad actual y una exploración física completa prestando particular atención a los sistemas corporales que tengan síntomas asociados (p. ej., exploración completa de la orofaringe en niños con dolor de garganta). La exploración física completa es particularmente importante en los niños pequeños de <24 meses de edad que tienen capacidades verbales limitadas para describir el dolor localizado. En los niños mayores, la exploración física puede avanzar sistemáticamente de la cabeza a los pies, aunque en los niños pequeños, que pueden tener miedo a la exploración, es importante auscultar el corazón y los pulmones primero, antes de pasar a las partes potencialmente dolorosas de la exploración (p. ej., inspección de los oídos o de la orofaringe). Además de una evaluación cuidadosa de todos los sistemas corporales, la exploración completa debe incluir la evaluación del dolor y la movilidad del cuello, que puede estar limitada en los niños con **meningitis**. El explorador también debe palpar con cuidado para detectar **linfadenopatía**, que puede estar presente en causas tanto infecciosas como oncológicas de fiebre. El eritema y un exudado en las amígdalas con petequias en el paladar sugiere faringitis estreptocócica. El eritema, la protrusión y la disminución de la movilidad de la membrana timpánica son los signos cardinales de la otitis media aguda. Puede haber crepitantes y sibilancias difusas en la auscultación de los pulmones en la bronquiolitis viral aguda, mientras que los crepitantes focales y la disminución de los ruidos respiratorios son más compatibles con neumonía. El dolor focal a la palpación en el cuadrante inferior derecho del abdomen es indicativo de **apendicitis**, y el dolor suprapúbico a la palpación puede indicar una IU (**cistitis**). El dolor óseo focal a la palpación puede deberse a osteomielitis, mientras que el eritema, la tumefacción y la limitación de la amplitud de movimientos sugieren artritis séptica. La alteración de la marcha o el dolor con la deambulación sin hallazgos focales puede reflejar también una infección ósea o articular. También se debe realizar una exploración cuidadosa de la piel. La presencia de petequias puede sugerir infección meningocócica u otra infección bacteriana invasiva, mientras que los exantemas virales habitualmente se asocian a erupción macular o maculopapular que se blanquea con la presión.

EVALUACIÓN

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio no están indicadas de forma sistemática en el niño con buen aspecto general que no tiene un foco infeccioso en la exploración. Se debe valorar el análisis de orina dependiendo de la edad del niño y la duración de la fiebre. En general, la decisión de realizar pruebas de laboratorio debe estar guiada por el aspecto general y las constantes vitales del niño, la presencia de síntomas o hallazgos físicos específicos y la edad del niño.

En los niños que tienen aspecto grave o tóxico o que tienen alteraciones en las constantes vitales indicativas de infección bacteriana invasiva (taquicardia, hipotensión) se debe realizar una evaluación de laboratorio rápida que debe incluir un hemograma completo (HC) y hemocultivo, y posiblemente cultivos de orina y líquido cefalorraquídeo (LCR), dependiendo de la edad del niño y de la presencia o ausencia de hallazgos físicos indicativos de IU o meningitis bacteriana. En los niños inmunodeprimidos o con un catéter

venoso central también se debe realizar un estudio diagnóstico y se debe administrar tratamiento antibiótico temprano, debido al mayor riesgo de infección bacteriana invasiva.

En los niños con buen aspecto general y síntomas o signos indicativos de una infección viral de las vías respiratorias superiores o una infección GI generalmente no está indicado el estudio habitual para detectar virus. El estudio para detectar **gripe** puede estar indicado en las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas en algunas poblaciones de alto riesgo; la inmunodepresión, la enfermedad respiratoria o cardíaca crónica, la enfermedad drepanocítica, el ingreso hospitalario y la edad <2 años influyen en la decisión de tratar con antivirales. El estudio para detectar virus también puede ser útil en la fiebre prolongada para identificar su origen y evitar una evaluación extensa para diagnosticar enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Kawasaki.

La **prueba estreptocócica rápida** de la orofaringe está indicada en niños de ≥3 años de edad con signos de faringitis estreptocócica en la exploración. Aunque la faringitis estreptocócica es infrecuente en niños de <3 años de edad, en este grupo se debe realizar una prueba estreptocócica rápida si tienen signos de faringitis estreptocócica en la exploración y un contacto en el hogar con faringitis estreptocócica (v. cap. 210).

Se debe realizar un análisis de orina con tira reactiva, estudio microscópico y cultivo en los niños febriles de 2-24 meses de edad con 2 o 3 de los factores de riesgo de IU que se señalan en la **tabla 203.2**, particularmente en los niños no circuncidados y las niñas. En los niños no circuncidados y las niñas de 2-6 meses de edad con fiebre elevada o fiebre de ≥2 días de duración se puede realizar el análisis de orina incluso aunque tengan una infección de las vías respiratorias, debido al mayor riesgo de IU en este grupo de menor edad (v. cap. 553).

Como el riesgo de bacteriemia oculta es muy bajo, no está indicada la realización sistemática de análisis de sangre (p. ej., HC, hemocultivo) en la inmensa mayoría de los niños vacunados con fiebre. Los niños de <2 años de edad no vacunados o vacunados de forma insuficiente tienen mayor riesgo de bacteriemia oculta, y en esta población se puede valorar la realización de HC y hemocultivo si no hay otro origen de la infección.

Estudios radiológicos

La presencia de crepitantes focales o disminución de los ruidos respiratorios en la auscultación del niño con fiebre es sugestiva de **neumonía**. Las directrices actuales recomiendan el tratamiento antibiótico de presunción por neumonía únicamente por los datos clínicos, y reservan el uso de la radiografía de tórax a los niños con hipoxemia o dificultad respiratoria importante, y a aquellos en los que fracasa el tratamiento ambulatorio. La radiografía de tórax está indicada en los niños hospitalizados para detectar complicaciones de la neumonía, como **empiema**. La realización de otras pruebas de imagen debe estar indicada por los hallazgos de la exploración física. La presencia de babeo y dolor de cuello o garganta en un lactante o niño pequeño puede deberse a absceso retrofaríngeo, que habitualmente se confirma con pruebas de imagen, como radiografía lateral de las partes blandas del cuello o tomografía computarizada (TC) si hay un elevado índice de sospecha. Se puede realizar una ecografía para detectar **apendicitis** en niños con fiebre y dolor focal en el cuadrante inferior derecho o dolor abdominal intenso. Sin embargo, puede ser necesaria una prueba de imagen definitiva, como TC o RM, si la ecografía no es diagnóstica o si la sospecha clínica es elevada.

TRATAMIENTO

Principios generales del tratamiento

El tratamiento debe estar guiado por la presencia de síntomas específicos en la anamnesis o de signos en la exploración física. Dependiendo de la edad del niño y de la duración de la fiebre, el tratamiento también puede estar guiado por pruebas diagnósticas dirigidas, como análisis de orina y cultivo selectivo en niños pequeños con fiebre (v. **tabla 203.2** y **fig. 203.3**). El tratamiento sintomático, que incluye el uso de antitérmicos y una hidratación adecuada, se debe revisar con el paciente y el cuidador en todos los niños con fiebre. Los niños con infecciones virales generalmente solo requieren tratamiento sintomático, excepto los niños con riesgo elevado de enfermedad grave o complicada por el **virus gripe** (v. cap. 285). Los antibióticos se deben reservar a los niños con datos de infección bacteriana en la exploración física. Se puede valorar un abordaje de vigilancia expectante en los niños con **otitis media aguda**, en los que se puede entregar una receta de antibiótico a la familia con instrucciones de no comprarlo salvo que aparezcan síntomas intensos o progresivos (v. cap. 658). Se pueden prescribir antibióticos orales a niños pequeños de >2 meses de edad con IU, aunque los niños que no toleren la ingesta oral,



Fig. 203.3 Algoritmo para la evaluación y el tratamiento de la fiebre en lactantes y niños de 2 meses de edad. Hib, *Haemophilus influenzae* tipo b; LEU, recuento leucocitario.

vomitén o estén deshidratados, o que tengan aspecto tóxico, requieren antibióticos parenterales y un ingreso hospitalario.

Se debe valorar la realización de análisis de sangre, como HC y hemocultivo, para detectar **bacteriemia** oculta en niños no vacunados o con aspecto de gravedad. Una estrategia terapéutica en estos niños es administrar un antibiótico parenteral (p. ej., ceftriaxona) si tienen leucocitosis (recuento leucocitario ≥15.000/μl) mientras se esperan los resultados del hemocultivo. Los niños con aspecto tóxico o que tienen signos de septicemia o meningitis bacteriana requieren un tratamiento urgente con antibióticos parenterales, además de tratamientos complementarios para mantener el estado hemodinámico (v. cap. 88).

Es importante ofrecer una guía anticipatoria a todas las familias de niños con fiebre, incluyendo los criterios para volver al médico y la importancia del control de la fiebre y de una hidratación adecuada.

Otras consideraciones

Los niños no vacunados o con una vacunación insuficiente tienen mayor riesgo de infección bacteriana invasiva, igual que los niños inmunodeprimidos. El tratamiento de la fiebre en estos niños se describe con más detalle en el capítulo 205. Además, el abordaje de la fiebre en el viajero que regresa se debe centrar en la identificación de las infecciones habituales dependiendo de la región a la que se haya viajado (v. cap. 200).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 204

Fiebre de origen desconocido

Andrew P. Steenhoff

La fiebre de origen desconocido (FOD) es un dilema diagnóstico para los pediatras porque suele ser difícil distinguir por los datos clínicos entre causas benignas y causas potencialmente mortales. Los pediatras se enfrentan al importante desafío de no pasar por alto el diagnóstico de una enfermedad grave o una enfermedad fácilmente tratable que puede asociarse a mayor morbilidad. Afortunadamente, la FOD habitualmente es una presentación poco habitual de una enfermedad frecuente, y la mayor parte de estas enfermedades frecuentes se puede tratar con facilidad.

El diagnóstico de FOD se debe reservar a niños con una temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ documentada por un profesional sanitario y cuya causa no se ha podido identificar después de al menos 8 días de evaluación (tabla 204.1). Es importante diferenciar la FOD de la fiebre sin origen evidente (FSOE), que es la fiebre cuyo origen no se ha identificado todavía, y se diferencia de la FOD por su duración. La FSOE puede progresar a FOD si no se detecta ninguna causa después de 7 días de evaluación.

ETIOLOGÍA

Entre las diversas causas de FOD en niños se han descrito procesos infecciosos, reumáticos (del tejido conjuntivo o autoinmunitarios), autoinflamatorios, oncológicos, neurológicos, genéticos, facticios y iatrogénicos (tabla 204.2). Aunque se deben sospechar trastornos oncológicos, la mayor parte de los niños con neoplasias malignas no tiene solamente fiebre. Se debe valorar la posibilidad de fiebre medicamentosa si el paciente recibe cualquier fármaco. La fiebre medicamentosa generalmente es mantenida y no se asocia a otros síntomas. La suspensión del fármaco se asocia a desaparición de la fiebre, generalmente en un plazo de 72 horas, aunque algunos fármacos, como los yoduros, se excretan durante un periodo prolongado y la fiebre puede persistir hasta 1 mes después de la retirada del fármaco.

Tabla 204.1 Resumen de las definiciones y las características principales de los 4 subtipos de fiebre de origen desconocido (FOD)

CARACTERÍSTICA	FOD CLÁSICA	FOD ASOCIADA A LA ASISTENCIA SANITARIA	FOD ASOCIADA A INMUNODEFICIENCIAS	FOD RELACIONADA CON EL VIH
Definición	$>38^{\circ}\text{C}$, >3 semanas, >2 visitas o 1 semana en el hospital	$\geq 38^{\circ}\text{C}$, >1 semana, no presente o en incubación en el ingreso	$\geq 38^{\circ}\text{C}$, >1 semana, cultivos negativos después de 48 h	$\geq 38^{\circ}\text{C}$, >3 semanas en pacientes ambulatorios, >1 semana en pacientes ingresados, infección confirmada por el VIH
Localización del paciente	Comunidad, consulta u hospital	Hospital de cuidados agudos	Hospital o consulta	Comunidad, consulta u hospital
Causas principales	Cáncer, infecciones, enfermedades inflamatorias, no diagnosticada, hipertermia habitual	Infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, complicaciones postoperatorias, fiebre medicamentos	La mayor parte causada por infecciones, aunque la causa está documentada en solo el 40-60%	El propio VIH, micobacterias típicas y atípicas, CMV, linfomas, toxoplasmosis, criptococosis, síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria (SIRI)
Énfasis en la anamnesis	Viaje, contactos, exposición a animales e insectos, medicamentos, vacunaciones, antecedentes familiares, valvulopatías cardíacas	Operaciones intervenciones, dispositivos, consideraciones anatómicas, tratamiento con medicamentos	Fase de la quimioterapia, fármacos administrados, trastorno inmunodepresor subyacente	Fármacos, exposiciones, factores de riesgo, viajes, contactos, fase de la infección por el VIH
Énfasis en la exploración	Fondo de ojo, orofaringe, arteria temporal, abdomen, ganglios linfáticos, bazo, articulaciones, piel, uñas, genitales, recto o próstata, venas profundas de las extremidades inferiores	Heridas, drenajes, dispositivos, senos, orina	Pliegues cutáneos, localización de catéteres i.v., pulmones, área perianal	Boca, senos, piel, ganglios linfáticos, ojos, pulmones, área perianal
Énfasis en las pruebas complementarias	Estudios radiológicos, biopsias, velocidad de sedimentación, pruebas cutáneas	Estudios radiológicos, cultivos bacterianos	RXT, cultivos bacterianos	Hemograma y recuento linfocitario; pruebas serológicas; RXT, estudio de las heces; biopsias de pulmón, médula ósea e hígado para cultivo y estudio citológico; pruebas de imagen cerebrales
Tratamiento	Observación, gráfica de temperatura ambulatoria, exploraciones complementarias, evitar tratamientos medicamentosos empíricos	Depende de la situación	Protocolos de tratamiento antibiótico	Protocolos de antivirales y antimicrobianos, vacunas, revisión de los regímenes de tratamiento, buena nutrición
Evolución temporal de la enfermedad	Meses	Semanas	Días	Semanas a meses
Tiempo de realización de pruebas complementarias	Semanas	Días	Horas	Días a semanas

CMV, citomegalovirus; i.v., catéter intravenoso; RXT, radiografía de tórax; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Adaptada de Mackowak PA, Durack DT: Fever of unknown origin. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2010, Elsevier (Table 51-1).

Tabla 204.2 Consideraciones diagnósticas en la fiebre de origen desconocido en niños

ABSCESOS	ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS
Abdominal Cerebral Dental Hepático Paravertebral Pélvico Perinéfrico Rectal Subfrénico Psoas	Enfermedad de Behçet Dermatomiositis juvenil Artritis idiopática juvenil Fiebre reumática Lupus eritematoso sistémico
ENFERMEDADES BACTERIANAS	ENFERMEDADES POR HIPERSENSIBILIDAD
Actinomicosis <i>Bartonella henselae</i> (enfermedad por arañazo de gato) Brucelosis <i>Campylobacter</i> <i>Chlamydia</i> <i>Francisella tularensis</i> (tularemia) <i>Listeria monocytogenes</i> (listeriosis) Meningococemia (crónica) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Fiebre por mordedura de rata (<i>Streptobacillus moniliformis</i> ; forma estreptobacilar de la fiebre por mordedura de rata) <i>Salmonella</i> Tuberculosis Enfermedad de Whipple Yersiniosis	Fiebre medicamentosa Neumonitis por hipersensibilidad Enfermedad del suero Enfermedad de Weber-Christian
INFECCIONES LOCALIZADAS	NEOPLASIAS
Colangitis Endocarditis infecciosa Linfogranuloma venéreo Mastoiditis Osteomielitis Neumonía Pielonefritis Psitacosis Sinusitis	Mixoma auricular Granuloma de colesterol Enfermedad de Hodgkin Seudotumor inflamatorio Leucemia Linfoma Feocromocitoma Neuroblastoma Tumor de Wilms
ESPIROQUETAS	ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS
<i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme) Fiebre recurrente (<i>Borrelia recurrentis</i>) Leptospirosis Fiebre por mordedura de rata (<i>Spirillum minus</i> ; forma espirilar de fiebre por mordedura de rata) Sífilis	Granulomatosis con poliangitis Enfermedad de Crohn Hepatitis granulomatosa Sarcoidosis
ENFERMEDADES FÚNGICAS	ENFERMEDADES FAMILIARES Y HEREDITARIAS
Blastomicosis (extrapulmonar) Coccidioidomicosis (diseminada) Histoplasmosis (diseminada)	Displasia ectodérmica anhidrótica Neuropatías autónomas Enfermedad de Fabry Disautonomía familiar Fiebre familiar de Hibernia Fiebre mediterránea familiar, otras muchas enfermedades autoinflamatorias (cap. 188) Hipertrigliceridemia Ictiosis Crisis drepanocítica Lesión medular/cerebral
RICKETSIAS	MISCELÁNEA
Fiebre por picadura de garrapata africana <i>Ehrlichia canis</i> Fiebre Q Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas Tifus transmitido por garrapatas	Enfermedad de Addison Enfermedad de Castleman Hepatitis crónica activa Neutropenia cíclica Diabetes insípida (central y nefrógena) Fiebre medicamentosa Fiebre facticia Síndromes hemofagocíticos Fiebre hipotalámica-central Hiperostosis cortical del lactante Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad de Kawasaki Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto Fiebre por humos metálicos Pancreatitis Síndromes de fiebre periódica Intoxicación Embolia pulmonar Tromboflebitis Tirotoxicosis, tiroiditis
VIRUS	
Citomegalovirus Virus de la hepatitis VIH Virus de Epstein-Barr	
ENFERMEDADES PARASITARIAS	
Amebiasis Babesiosis Giardiasis Paludismo Toxoplasmosis Triquinosis Tripanosomiasis Larva migratoria visceral (<i>Toxocara</i>)	

En la mayor parte de los casos, la FOD se debe a manifestaciones atípicas de enfermedades frecuentes. En algunos casos la presentación en forma de FOD es característica de la enfermedad (p. ej., AIJ), aunque el diagnóstico definitivo solo se puede establecer después de observación prolongada, porque inicialmente no hay hallazgos asociados o específicos en la exploración física y los resultados de todas las pruebas de laboratorio son negativos o normales.

En Estados Unidos las enfermedades infecciosas sistémicas que se diagnostican la mayor parte de las ocasiones en niños con FOD son salmonelosis, tuberculosis, enfermedades por rickettsias, sífilis, enfermedad de Lyme, enfermedad por arañazo de gato, presentaciones prolongadas atípicas de enfermedades virales frecuentes, infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), infección por citomegalovirus (CMV), hepatitis viral, coccidioidomicosis, histoplasmosis, paludismo e toxoplasmosis. Otras causas infecciosas menos frecuentes de FOD son tularemia, brucellosis, leptospirosis y fiebre por mordedura de rata. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida por sí solo habitualmente no es responsable de la FOD, aunque a menudo se producen enfermedades febres en pacientes con sida como consecuencia de las infecciones oportunistas (v. tabla 204.1).

La **artritis idiopática juvenil** (AIJ) y el **lupus eritematoso sistémico** (LES) son las enfermedades del tejido conjuntivo que con más frecuencia se asocian a FOD. La **enfermedad inflamatoria intestinal** (EII) y la **enfermedad de Kawasaki** también son causas frecuentes de FOD. Si se sospecha **fiebre facticia** (inoculación de material piógeno o manipulación del termómetro por el paciente o un progenitor), se debe documentar en el hospital la presencia y el patrón de la fiebre. Es obligatoria la observación prolongada y continua del paciente, que puede incluir la vigilancia electrónica o por video. La FOD de >6 meses de duración es poco habitual en niños y sugiere enfermedad granulomatosa, autoinflamatoria o autoinmunitaria. Es necesario repetir frecuentemente la evaluación con anamnesis, exploración física, pruebas de laboratorio y estudios radiológicos.

Históricamente el 90% de los casos de FOD en pediatría en Estados Unidos tenía una causa identificable: aproximadamente el 50% eran enfermedades infecciosas, el 10-20% enfermedades del colágeno vascular y el 10% oncológicas. Estudios posteriores de la década de 1990 ofrecieron resultados variables: el 20-44% enfermedades infecciosas, el 0-7% enfermedades del colágeno vascular, el 2-3% oncológicas y hasta el 67% no diagnosticadas. El motivo del aumento paradójico de los casos no diagnosticados de FOD irónicamente tal vez se deba a una mejora de las técnicas diagnósticas en enfermedades infecciosas y autoinmunitarias. La introducción de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la mejora de las técnicas de cultivo y el mejor conocimiento de la patogenia de las enfermedades por virus atípicos y bacterias y de los procesos autoinmunitarios probablemente contribuyan a un diagnóstico más temprano de estas enfermedades y a que menos niños con estas enfermedades lleguen a la categoría de FOD. Por el contrario, las causas de FOD siguen siendo principalmente infecciosas en los países en desarrollo, en los que las enfermedades infecciosas son más prevalentes y las técnicas diagnósticas avanzadas son más escasas.

DIAGNÓSTICO

La evaluación de la FOD requiere una anamnesis y una exploración física completas, suplementadas con algunas pruebas de laboratorio de cribado y una evaluación de laboratorio y radiológica adicional dirigida por la anamnesis o por las alteraciones en la exploración o las pruebas de cribado iniciales.

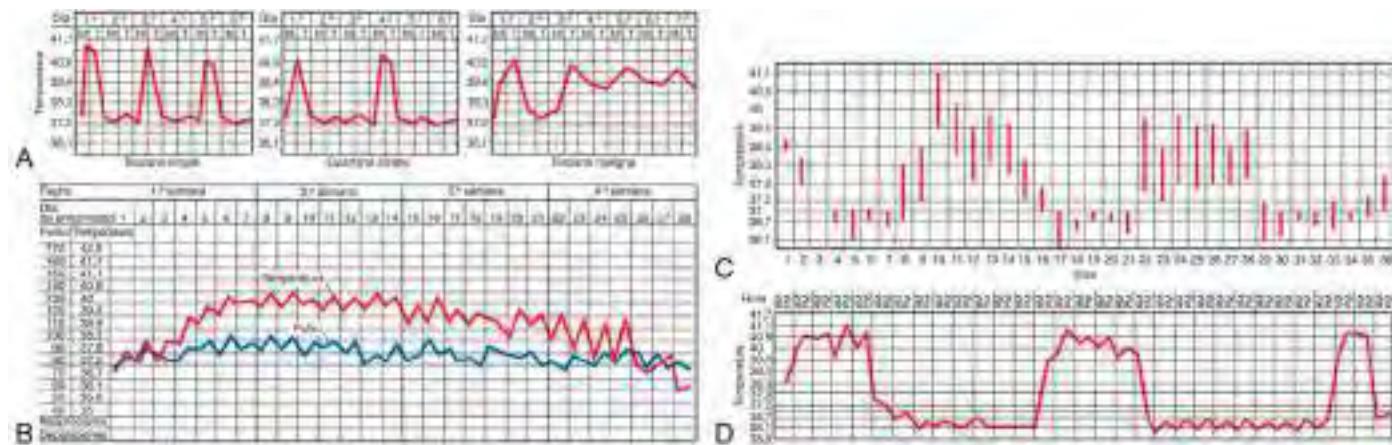


Fig. 204.1 Patrones de fiebre característicos. **A**, Paludismo. **B**, Fiebre tifoidea (con bradicardia relativa). **C**, Enfermedad de Hodgkin (patrón de fiebre de Pel-Ebstein). **D**, Borreliosis (patrón de fiebre recidivante) (De Woodward TE: The fever pattern as a clinical diagnostic aid. En Mackowiak PA, editor: Fever: basic mechanisms and management, ed 2, Philadelphia, 1997, Lippincott-Raven, pp 215-236.)

(v. tabla 204.2). A veces el **patrón de la fiebre** ayuda a formular el diagnóstico (fig. 204.1). Sin embargo, la mayor parte de las enfermedades que causan FOD no tiene un patrón de fiebre típico.

Anamnesis

Se debe realizar una anamnesis detallada de la fiebre que incluya el inicio, la frecuencia, la duración, la respuesta o la falta de respuesta al tratamiento, la recurrencia y los síntomas asociados. En los niños con **septicemia** son frecuentes los escalofríos y los picos de temperatura de repetición (independientemente de la causa), particularmente cuando se asocia a enfermedad renal, enfermedad hepática o biliar, endocarditis infecciosa, paludismo, brucellosis, fiebre por mordedura de rata o acumulación localizada de pus.

La edad del paciente también es útil para evaluar la FOD. Los niños de >6 años de edad a menudo tienen infecciones respiratorias o de las vías genitourinarias, infecciones localizadas (absceso, osteomielitis), AIJ o, raras veces, leucemia. Los pacientes adolescentes tienen más probabilidad de tener EII, procesos autoinmunitarios, linfoma o tuberculosis, además de las causas de FOD que se encuentran en los niños más pequeños.

Se debe obtener el antecedente de exposición a **animales** salvajes o domésticos. La incidencia de **infecciones zoonóticas** en Estados Unidos está aumentando, y estas enfermedades a menudo se contraen de mascotas que no tienen una enfermedad manifiesta. La vacunación de los perros contra trastornos específicos, como la **leptospirosis**, puede prevenir la enfermedad canina, aunque no siempre previene que el animal sea portador y elimine leptospiras, que se pueden transmitir a los contactos del hogar. El antecedente de ingestión de carne de conejo o ardilla podría ofrecer un indicio sobre el diagnóstico de **tularemia** orofaríngea, ganglionar o tifoidea. Se debe obtener el antecedente de picadura de garrapata o de viaje a áreas infestadas por garrapatas o parásitos.

Se debe obtener cualquier antecedente de **pica**. La ingestión de suciedad es un indicio particularmente importante sobre la infección por *Toxocara canis* (larva migratoria visceral) o *Toxoplasma gondii* (toxoplasmosis).

Se debe buscar el antecedente de hábitos alimentarios poco habituales o de viajes incluso en recién nacidos. La tuberculosis, el paludismo, la histoplasmosis y la coccidioidomicosis pueden reaparecer varios años después de haber visitado o vivido en una zona endémica. Es importante identificar las vacunaciones profilácticas y las precauciones tomadas por el paciente contra la ingestión de agua o alimentos contaminados durante los viajes al extranjero. Las piedras, la suciedad y los artefactos de regiones geográficamente distantes que se han recogido y llevado al hogar como recuerdos pueden actuar como vectores de la enfermedad.

Se deben averiguar rigurosamente los antecedentes de **medicación**, que deben obtener información sobre preparados de venta sin receta y fármacos tópicos, incluyendo colirios, que se pueden asociar a fiebre inducida por atropina.

También es importante el trasfondo genético del paciente. Los descendientes de los escoceses del Ulster pueden tener FOD porque padecen diabetes insípida nefrógena. La **disautonomía familiar** (síndrome de Riley-Day), un trastorno con hipertermia recurrente, es más frecuente en judíos que en otros grupos de población. La procedencia de la región mediterránea debería sugerir **fiebre mediterránea familiar**. Tanto la fiebre mediterránea familiar como el síndrome de hiper-IgD se heredan como trastornos autosómicos recesivos. El síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis

tumoral y el síndrome de Muckle-Wells se heredan como rasgos autosómicos dominantes.

Se define la **seudo-FOD** como los episodios sucesivos de infecciones benignas autolimitadas con fiebre que los progenitores perciben como un episodio de fiebre prolongado. Se debe descartar cuidadosamente esta situación antes de realizar una evaluación innecesaria. Habitualmente la seudo-FOD comienza con una infección bien definida (frecuentemente viral) que se resuelve, pero que es seguida por otras enfermedades virales febres que pueden estar peor definidas. El diagnóstico de seudo-FOD habitualmente requiere una anamnesis cuidadosa centrada en la identificación de períodos afebriles entre los episodios febres. Si se sospecha seudo-FOD y el paciente no parece enfermo, puede ser útil llevar un *diario de fiebre*.

Exploración física

La exploración física completa es esencial para buscar indicios del diagnóstico subyacente, y a menudo merece la pena realizar una exploración detallada en días diferentes para detectar signos que puedan haber cambiado o que se puedan haber pasado por alto (tablas 204.3 y 204.4). Se debe reseñar el aspecto general del niño, incluyendo la **sudoración** durante la fiebre. La ausencia continua de sudor con temperatura corporal elevada o cambiante sugiere deshidratación causada por vómitos, diarrea o diabetes insípida central o nefrógena. También debe sugerir displasia ectodérmica anhidrótica, disautonomía familiar o exposición a atropina. Se debe observar además la actividad general del paciente y la presencia o ausencia de exantemas.

Es importante la exploración ocular cuidadosa. Los ojos rojos y llorosos pueden ser un signo de una enfermedad del tejido conjuntivo, particularmente poliarteritis nodosa. La **conjuntivitis** palpebral en un paciente con fiebre puede indicar sarampión, infección por virus Coxsackie, tuberculosis, mononucleosis infecciosa, linfogranuloma venéreo o enfermedad por arañazo de gato. Por el contrario, la conjuntivitis bulbar en un niño con FOD sugiere enfermedad de Kawasaki o leptospirosis. Las **hemorragias** conjuntivales petequiales sugieren endocarditis infecciosa. La uveítis sugiere sarcoidosis, AIJ, LES, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Behcet y vasculitis. La **coriorretinitis** sugiere infección por CMV, toxoplasmosis y sífilis. La **proptosis** sugiere tumor orbital, tiroiditis, metástasis (neuroblas-

toma), infección orbitaria, granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangitis) o seudotumor.

También debe utilizarse el oftalmoscopio para explorar las alteraciones capilares de los pliegues ungueales que se asocian a enfermedades del tejido conjuntivo como dermatomiositis juvenil y esclerodermia sistémica. Se coloca aceite de inmersión o gel lubricante en la piel adyacente al lecho ungueal, y se observa el patrón capilar con el oftalmoscopio ajustado en +40.

La FOD a veces se debe a **disfunción hipotalámica**. Un dato sobre este trastorno es la ausencia de contracción pupilar por la ausencia de músculo constrictor del esfínter ocular. Durante el desarrollo embrionario este músculo se desarrolla cuando la estructura y la función del hipotálamo se están diferenciando.

La fiebre debida a disautonomía familiar puede venir sugerida por falta de lágrimas, ausencia de reflejo corneal o lengua lisa con ausencia de papillas fungiformes. El dolor al golpear sobre los senos o los dientes superiores sugiere sinusitis. La candidiasis oral recurrente puede ser un indicio de diversos trastornos del sistema inmunitario, especialmente los que afectan a los linfocitos T. Los reflejos tendinosos profundos hiperactivos pueden sugerir que la toxicosis es la causa de la FOD.

La **hiperemia** de la faringe, con o sin exudado, sugiere infección estreptocócica, infección por el VEB, infección por el CMV, toxoplasmosis, salmonelosis, tularemia, enfermedad de Kawasaki, enfermedad gonocócica o leptospirosis.

Se deben palpar cuidadosamente los músculos y huesos. El dolor a la palpación puntual sobre un hueso puede sugerir osteomielitis oculta o invasión de la médula ósea por una enfermedad neoplásica. El dolor a la palpación sobre el músculo trapecio puede indicar absceso subdiafragmático. El dolor muscular generalizado a la palpación sugiere dermatomiositis, triquinosis, poliarteritis, enfermedad de Kawasaki o infección por mico-plasma o arboviruses.

La exploración rectal puede mostrar linfadenopatía perirrectal o dolor a la palpación, que sugiere absceso pélvico profundo, adenitis iliaca u osteomielitis pélvica. Se debe realizar una prueba de guayacol; la pérdida de sangre oculta puede sugerir colitis granulomatosa o colitis ulcerosa como causa de la FOD.

Tabla 204.3 Hallazgos físicos sutiles con importancia especial en pacientes con fiebre de origen desconocido

LOCALIZACIÓN CORPORAL	HALLAZGO FÍSICO	DIAGNÓSTICO
Cabeza	Dolor a la presión en los senos	Sinusitis
Arteria temporal	Nódulos, reducción de las pulsaciones	Arteritis temporal
Orofaringe	Ulceración	Histoplasmosis diseminada, LES, EII, síndrome de Behcet, síndromes de fiebre periódica
	Dolor a la palpación en los dientes	Absceso periapical, dolor referido sinusal
Fondos de ojo o conjuntivas	Tubérculo coroideo Petequias, manchas de Roth	Granulomatosis diseminada* Endocarditis
Tiroides	Aumento de tamaño, dolor a la palpación	Tiroïditis
Corazón	Soplo Bradicardia relativa	Endocarditis infecciosa o marasmática Fiebre tifoidea, paludismo, leptospirosis, psitacosis, fiebre central, fiebre medicamentosa
Abdomen	Aumento del tamaño de los ganglios de la cresta iliaca, esplenomegalia Soplo audible sobre la aorta abdominal o la arteria renal Dolor a la presión costovertebral	Linfoma, endocarditis, granulomatosis diseminada* Vasculitis de grandes vasos, como arteritis de Takayasu Pielonefritis crónica, absceso perinéfrico
Recto	Fluctuación perirrectal, dolor a la palpación Dolor a la palpación de la próstata, fluctuación	Absceso Absceso
Genitales	Nódulo testicular Nódulo epididimario	Periarteritis nodosa, cáncer Granulomatosis diseminada
Columna vertebral	Dolor a la presión vertebral Dolor a la presión paravertebral	Osteomielitis vertebral Acumulación de líquido paravertebral
Extremidades inferiores	Dolor a la presión en el sistema venoso profundo	Trombosis o tromboflebitis
Extremidades superiores o inferiores	Seudoparesia	Osteopatía sifilitica
Piel y uñas	Petequias, hemorragias en astilla, nódulos subcutáneos, acropaquias	Vasculitis, endocarditis

*Incluye tuberculosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, sarcoidosis, granulomatosis con poliangitis, y sífilis.

Adaptada de Mackowak PA, Durack DT: Fever of unknown origin. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2010, Elsevier (Table 51-8).

Tabla 204.4

Ejemplos de posibles indicios diagnósticos de las infecciones que se manifiestan como fiebre de origen desconocido

ETIOLOGÍA	INDICIOS DE LA ANAMNESIS	INDICIOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA
Anaplasmosis	Transmitida por la picadura de la garrapata <i>Ixodes</i> asociada a actividades de exterior en Estados Unidos del norte-centro y del este	Fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, neumonitis, trombocitopenia, linfopenia, elevación de las enzimas hepáticas
Babesiosis	Transmitida por la picadura de la garrapata <i>Ixodes</i> asociada a actividades de exterior en el noreste de Estados Unidos	Artralgias, mialgias, bradicardia relativa, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, elevación de las enzimas hepáticas
Bartonelosis	Viaje reciente a los Andes (fiebre de Oroya; <i>Bartonella bacilliformis</i>), asociación con indigencia en entornos urbanos (<i>Bartonella quintana</i>) o arañazo por un gato doméstico o un gato salvaje infectado (<i>Bartonella henselae</i>)	Conjuntivitis, dolor retroorbitario, dolor óseo tibial anterior, exantema macular, lesiones con placas nodulares, linfadenopatía regional
Blastomicosis	Contacto con el suelo adyacente a los valles de los ríos Mississippi y Ohio, río San Lorenzo en Nueva York y Canadá, y Grandes Lagos de Norteamérica o exposición a perros infectados	Artritis, neumonía atípica, nódulos pulmonares, y/o síndrome de dificultad respiratoria del adulto fulminante; lesiones cutáneas verrugosas, nodulares o ulceradas; prostatitis
Brucelosis	Asociada al contacto o el consumo de productos de cabras, cerdos, camellos, yaks, búfalos o cabras infectados, y con trabajo en mataderos	Artralgias, hepatoesplenomegalia, lesiones osteomusculares supurativas, sacroileítis, espondilitis, uveítis, hepatitis, pancitopenia
Coccidioidomicosis	Exposición a suelo o polvo en el suroeste de Estados Unidos	Artralgias, neumonía, cavidades pulmonares, nódulos pulmonares, eritema multiforme, eritema nodoso
Enfermedad de Whipple (<i>Tropheryma whipplei</i>)	Possible asociación con exposición a aguas residuales	Diarrea crónica, artralgias, pérdida de peso, malabsorción, desnutrición
Erliquiosis	Transmitida por la picadura de las garrapatas <i>Amblyomma</i> , <i>Dermacentor</i> o <i>Ixodes</i> asociada a actividades de exterior en el medio oeste y el sudeste de Estados Unidos	Neumonitis, hepatitis, trombocitopenia, linfopenia
Fiebre entérica (<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhi)	Viaje reciente a un país de ingresos bajos o medios (PIBM) con consumo de alimentos o agua potencialmente contaminados	Cefalea, artritis, dolor abdominal, bradicardia relativa, hepatoesplenomegalia, leucopenia
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	Asociada a actividades de exterior en el Atlántico Sur y el sudeste de Estados Unidos, y exposición a picaduras de la garrapata <i>Dermacentor</i>	Cefalea, exantema petequial en las extremidades, las palmas y las plantas
Fiebre por mordedura de rata (<i>Streptobacillus moniliformis</i>)	Mordedura o arañazos reciente por rata, ratón o ardilla; ingestión de alimentos o agua contaminados por excrementos de rata	Cefalea, mialgias, poliartritis y exantema maculopapular, morbiliforme, petequial, vesicular o pustular en las palmas, las plantas y las extremidades
Fiebre Q (<i>Coxiella burnetii</i>)	Asociada a trabajo en granjas, veterinarios o mataderos; consumo de leche no pasteurizada; contacto con ovejas, cabras o vacas infectadas	Neumonía atípica, hepatitis, hepatomegalia, bradicardia relativa, esplenomegalia
Fiebre recurrente (<i>Borrelia recurrentis</i>)	Asociada a la pobreza, hacinamiento y malas condiciones higiénicas (transmitida por piojos), o con acampadas (transmitida por garrapatas), particularmente en el Gran Cañón	Fiebre alta con rigidez, cefalea, trastorno confusional, artralgias, mialgias y hepatoesplenomegalia
Histoplasmosis	Exposición a excretas de murciélagos o mirlo en nidos, gallineros o cuevas en la región que rodea a los valles de los ríos Ohio y Mississippi	Cefalea, neumonía, cavidades pulmonares, úlceras mucosas, adenopatía, eritema nodoso, eritema multiforme, hepatitis, anemia, leucopenia, trombocitopenia
Leishmaniasis (enfermedad visceral)	Asociada a viajes recientes a áreas en las que son endémicas las moscas de la arena	Hepatoesplenomegalia, linfadenopatía e hiperpigmentación de la cara, las manos, los pies y la piel abdominal (kala-azar)
Leptospirosis	Exposición ocupacional en trabajadores en alcantarillas, campos de arroz y caña de azúcar, y mataderos; deportes acuáticos y exposición a aguas contaminadas o perros infectados	Cefalea bitemporal y frontal, dolor a la palpación de los músculos de las pantorrillas y la región lumbar, derrame conjuntival, insuficiencia hepática y renal, neumonitis hemorrágica
Paludismo	Viaje reciente a áreas endémicas de Asia, África y Centroamérica/Sudamérica	Fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia
Psitacosis (<i>Chlamydia psittaci</i>)	Asociada al contacto con aves, especialmente psitaciformes	Fiebre, faringitis, hepatoesplenomegalia, neumonía, exantema maculopapular que se blanquea con la presión; eritema multiforme, marginado y nodoso
Tuberculosis	Contacto reciente con tuberculosis; inmigración reciente desde un país endémico; trabajo o residencia en hogares para indigentes, centros correccionales o centros sanitarios	Sudores nocturnos, pérdida de peso, neumonía atípica, lesiones pulmonares cavitadas
Tularemia	Asociado a picaduras de las garrapatas <i>Amblyomma</i> o <i>Dermacentor</i> , moscas del ciervo y mosquitos, o contacto directo con tejidos de animales infectados como conejos, ardillas, ciervos, mapaches, vacas, ovejas y cerdos	Lesiones cutáneas ulceradas en el lugar de una picadura, neumonía, bradicardia relativa, linfadenopatía, conjuntivitis

Adaptada de Wright WF, Mackowiak PA: Fever of unknown origin. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 56-9).

Estudio de laboratorio

El estudio de laboratorio del niño con FOD, y si se realiza en régimen intra o extrahospitalario, se determina de manera individual. Puede ser necesario el ingreso para hacer pruebas de laboratorio o radiológicas que no están disponibles o que no son prácticas en el medio ambulatorio, para una observación más cuidadosa, o para el alivio transitorio de la ansiedad de los progenitores. El **ritmo** de la evaluación diagnóstica debe ajustarse al ritmo de la enfermedad; en un paciente con una enfermedad grave es obligatoria una evaluación rápida, aunque si la enfermedad es más crónica la evaluación puede realizarse de forma sistemática y se puede hacer en el medio ambulatorio. Si no hay indicios en la historia clínica o la exploración del paciente que sugieran una infección o un área de sospecha específica, es poco probable que sean útiles los estudios diagnósticos. En esta frecuente situación se debe realizar una vigilancia continua con repetición de las evaluaciones del niño para detectar cualquier nuevo hallazgo clínico.

Aunque se desaconseja solicitar un gran número de pruebas diagnósticas en todos los niños con FOD siguiendo una lista predeterminada, en la evaluación se deben incluir algunos estudios. Un hemograma completo (HC) con recuento leucocitario (LEU) diferencial y un análisis de orina deben formar parte de la evaluación de laboratorio inicial. Un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<5.000/\mu\text{l}$ es un dato que habla en contra de una infección bacteriana indolente distinta de la fiebre tifoidea. Por el contrario, en los pacientes que tengan un recuento de leucocitos polimorfonucleares (PMN) $>10.000/\mu\text{l}$ o un recuento de PMN no segmentados $>500/\mu\text{l}$ es muy probable una infección bacteriana grave. El estudio directo del frotis sanguíneo con tinción de Giemsa o Wright puede mostrar los microorganismos del paludismo, la tripanosomiasis, la babesiosis o la fiebre recurrente.

Una velocidad de sedimentación globular (VSG) $>30 \text{ mm/h}$ indica inflamación y debe llevar a una evaluación adicional para detectar enfermedades infecciosas, autoinmunitarias, autoinflamatorias o neoplásicas, tuberculosis o enfermedad de Kawasaki. Una VSG baja no excluye la posibilidad de infección o de AIJ. La proteína C reactiva (CRP) es otro reactante de fase aguda que está elevado y vuelve a la normalidad más rápidamente que la VSG. Los expertos recomiendan medir la VSG o la CRP porque no hay datos de que la medición de ambas en el mismo paciente con FOD tenga utilidad clínica.

Se deben obtener **hemocultivos** en condiciones de aerobiosis. Los hemocultivos en anaerobiosis tienen un rendimiento muy bajo y se deben obtener solo si hay motivos específicos para sospechar una infección por anaerobios. Pueden hacer falta hemocultivos múltiples o repetidos para detectar bacteriemia asociada a endocarditis infecciosa, osteomielitis o abscesos profundos. La bacteriemia polimicrobiana sugiere infección facticia o autoinducida o patología GI. El aislamiento de leptospiras, *Francisella* o *Yersinia* requiere medios selectivos o condiciones específicas que no se utilizan habitualmente. Por tanto, es importante informar al laboratorio de qué microorganismos se sospechan en un caso particular. En todos los casos se debe realizar un urocultivo.

La prueba cutánea tuberculínica (PCT) se debe realizar mediante la inyección intradermica de 5 unidades de derivado proteínico purificado que se ha mantenido refrigerado adecuadamente. En niños de >2 años de edad es razonable estudiar la tuberculosis utilizando un ensayo de liberación de interferón γ (ELIG).

Pueden estar indicados los **estudios radiológicos** del tórax, los senos, las mastoides o el tubo digestivo por los hallazgos específicos de la anamnesis o la exploración física. La evaluación radiográfica del tubo digestivo para detectar EII puede ser útil para evaluar a niños seleccionados con FOD y sin otros síntomas o signos de localización.

El estudio de la médula ósea puede mostrar leucemia, neoplasia metastásica, infección micobacteriana, fúngica o parasitaria, histiocitosis, hemofagocitosis o enfermedades por almacenamiento. Si se obtiene un aspirado de la médula ósea se deben solicitar cultivos para bacterias, micobacterias y hongos.

Las **pruebas serológicas** pueden facilitar el diagnóstico de infección por el VEB, infección por el CMV, toxoplasmosis, salmonelosis, tularemia, brucellosis, leptospirosis, enfermedad por arañazo de gato, enfermedad de Lyme, enfermedad por rickettsias y en algunas ocasiones AIJ. El médico debe tener en cuenta que la fiabilidad, la sensibilidad y la especificidad de las diversas pruebas son variables; por ejemplo, los estudios serológicos

para detectar enfermedad de Lyme fuera de los laboratorios de referencia en general han sido poco fiables.

Los **estudios radioisotópicos** pueden ser útiles para detectar abscesos abdominales además de osteomielitis, especialmente si el foco no se puede localizar en una extremidad específica o si se sospecha enfermedad multifocal. El citrato de galio localiza los tejidos inflamatorios (leucocitos) asociados a tumores y abscesos. El fosfato marcado con tecnecio- 99m es útil para detectar osteomielitis antes de que se vean lesiones óseas en las radiografías simples. Los granulocitos marcados con indio y la IgG yodada pueden ser útiles para detectar procesos piogénicos localizados. La tomografía por emisión de positrones (PET) con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa es una modalidad diagnóstica útil en adultos con FOD y puede contribuir al diagnóstico definitivo en el 30-60% de los pacientes. El ecocardiograma puede mostrar vegetaciones en los velos de las válvulas cardíacas, lo que sugiere endocarditis infecciosa. La ecografía puede identificar abscesos intraabdominales en el hígado, el espacio subfrénico, la pelvis o el ovario.

La TC o la RM (en ambos casos con contraste) corporal total es habitualmente el primer estudio radiológico de elección; ambas técnicas permiten detectar neoplasias y acumulaciones de material purulento sin tener que hacer una exploración quirúrgica. La TC y la RM son útiles para identificar lesiones de cabeza, cuello, tórax, espacio retroperitoneal, hígado, bazo, ganglios linfáticos intraabdominales e intratorácicos, riñones, pelvis y mediastino. La aspiración o la biopsia de las lesiones sospechosas guiada por TC o ecografía ha reducido la necesidad de laparotomía exploradora o toracotomía. La RM es particularmente útil para detectar osteomielitis o miositis si se sospecha un trastorno en una extremidad específica. Los estudios radiológicos diagnósticos pueden ser muy útiles para confirmar o evaluar un diagnóstico de sospecha. Sin embargo, la TC expone al niño a grandes cantidades de radiación. La PET-TC y la RM pueden ayudar a localizar un tumor oculto.

La biopsia a veces es útil para diagnosticar la causa de la FOD. La broncoscopia, la laparoscopia, la mediastinoscopia y la endoscopia digestiva pueden permitir la visualización directa y la obtención de material de biopsia cuando hay manifestaciones específicas de órgano. Cuando se emplea cualquiera de las técnicas de estudio más invasivas, siempre se debe tener en consideración el cociente riesgo/beneficio para el paciente antes de seguir avanzando.

TRATAMIENTO

El tratamiento definitivo de la FOD debe ser el del diagnóstico subyacente. La fiebre y la infección no siempre son sinónimos en niños, y los **antimicrobianos** se deben utilizar solo cuando haya datos de infección, evitándose los ensayos específicos de medicación. Una excepción puede ser el uso de antituberculosos en niños graves con sospecha de tuberculosis diseminada. Los ensayos empíricos de otros antimicrobianos pueden ser peligrosos y pueden oscurecer el diagnóstico de la endocarditis infecciosa, la meningitis, la infección parameníngea y la osteomielitis. Después de la evaluación completa pueden estar indicados los **antipiréticos** para controlar la fiebre asociada a los síntomas adversos.

PRONÓSTICO

Los niños con FOD tienen mejor pronóstico que los adultos. El desenlace en un niño depende de la enfermedad primaria. En muchos casos no se puede hacer ningún diagnóstico, y la fiebre desaparece espontáneamente. En hasta el 25% de los niños en los que persiste la fiebre sigue sin estar clara su causa, incluso después de una evaluación completa.

En una serie de 69 pacientes a los que se derivó por fiebre no explicada «prolongada», 10 no tenían realmente fiebre y 11 tenían diagnósticos que fueron evidentes en la visita inicial. Se consideró que los otros 48 tenían FOD. La mediana de la duración de la fiebre descrita en estos pacientes era de 30 días. Se realizó un diagnóstico en 15, de los cuales 10 (67%) tenían infecciones confirmadas: infección aguda por VEB o CMV ($n = 5$; 1 paciente presentaba linfohistiocitosis hemofagocítica), enfermedad por arañazo de gato (3) e histoplasmosis (2). Los otros 5 pacientes tenían enfermedades inflamatorias (AIJ sistémica, 2; EII, 1), fiebre central (1) o una neoplasia maligna (leucemia linfoblástica aguda, 1).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 205

Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Marian G. Michaels, Hey Jin Chong y Michael Green

La infección y la enfermedad se desarrollan cuando el sistema inmunitario del huésped resulta insuficiente para proteger adecuadamente contra los patógenos potenciales. En los individuos con un sistema inmunitario intacto, la infección se produce en el marco de ausencia de contacto previo con el microorganismo y ausencia o inadecuada inmunidad específica del microorganismo o cuando se han alterado las barreras protectoras del organismo, como la piel. Los niños inmunocompetentes son capaces de hacer frente a la mayoría de los agentes infecciosos del mundo con un armamento inmunitario capaz de prevenir el desarrollo de una enfermedad importante. Una vez comienza a desarrollarse la infección, se pone en marcha una serie de respuestas inmunitarias que intentan controlar la enfermedad y prevenir su reaparición. Por el contrario, los niños inmunodeprimidos podrían no tener esta misma capacidad. Dependiendo del nivel y del tipo de defecto inmunitario, el niño afectado podría ser incapaz de contener el patógeno o de desarrollar una respuesta inmunitaria apropiada para prevenir las recurrencias.

Es probable que el médico general encuentre en la clínica niños con sistemas inmunitarios anómalos dado que cada vez hay más que sobreviven con inmunodeficiencias primarias o que reciben tratamiento inmunosupresor debido a neoplasias, trastornos autoinmunitarios o trasplantes.

Las **inmunodeficiencias primarias** son estados de inmunodepresión que resultan de defectos genéticos que afectan a una o varias ramas del sistema inmunitario. Las **inmunodeficiencias adquiridas, o secundarias**, son el resultado de infecciones, como ocurre en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), de neoplasias o de efectos adversos de medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores. Entre estos se incluyen medicamentos que afectan a los linfocitos T (corticoides, inhibidores de la calcineurina, inhibidores del factor de necrosis tumoral [TNF], quimioterapia), a los neutrófilos (fármacos mielodepresores, neutropenia idiosincrásica o de mecanismo inmunitario), a células inmunorreguladoras específicas (bloqueantes del TNF, inhibidores de interleucina-2) o a todas las células inmunitarias (quimioterapia). Las alteraciones de las barreras mucosa y dérmica o de la flora microbiana normal también se consideran inmunodeficiencias secundarias del sistema inmunitario, puesto que predisponen al huésped a cualquier infección, aunque solo sea transitoriamente.

Los principales patógenos causantes de infecciones en los huéspedes inmunocompetentes son los mismos responsables de infecciones en los niños inmunodeprimidos. Por otra parte, microorganismos menos virulentos, que incluyen la flora dérmica normal, las bacterias comensales de la orofaringe o del tracto gastrointestinal (GI), los hongos ambientales y los virus comunes poco patogénicos, pueden causar graves enfermedades con riesgo vital en los pacientes inmunodeprimidos (tabla 205.1). Por este motivo, la comunicación estrecha con el laboratorio resulta fundamental para que este no desestime la importancia de la identificación de flora normal y de microorganismos considerados habitualmente contaminantes.

205.1 Infecciones en las inmunodeficiencias primarias

Marian G. Michaels, Hey Jin Chong y Michael Green

En la actualidad se han identificado más de 300 genes causantes de errores innatos de la inmunidad, que explican una amplia variedad de enfermedades que se manifiestan con susceptibilidad a las infecciones, alergia, autoinmunidad y autoinflamación, además de neoplasias malignas.

Tabla 205.1

Causas más frecuentes de infecciones en niños inmunodeprimidos

BACTERIAS AEROBIAS

Acinetobacter
Bacillus
Burkholderia cepacia
Citrobacter
Corynebacterium
Género *Enterobacter*
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Escherichia coli
Género *Klebsiella*
Listeria monocytogenes
Género *Mycobacterium*
Neisseria meningitidis
Género *Nocardia*
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus, coagulasa-negativo
Staphylococcus aureus
Streptococcus, grupo viridans
Streptococcus pneumoniae

BACTERIAS ANAEROBIAS

Bacillus
Clostridium
Fusobacterium
Peptococcus
Peptostreptococcus
Propionibacterium
Veillonella

HONGOS

Aspergillus
Candida albicans
Otras especies de *Candida*
Cryptococcus neoformans
Género *Fusarium*
Pneumocystis jirovecii
Cigomicosis (*Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*)

VIRUS

Adenovirus
Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr
Virus del herpes simple
Virus del herpes humano 6
Virus del poliomavirus (BK)
Virus respiratorios y entéricos adquiridos en la comunidad
Virus de la varicela-zóster

PROTOZOOS

Cryptosporidium parvum
Giardia lamblia
Toxoplasma gondii

ANOMALÍAS DEL SISTEMA FAGOCÍTICO

Los niños con anomalías del sistema fagocítico y de los neutrófilos tienen problemas para combatir las bacterias y los hongos ambientales. La enfermedad se manifiesta como infecciones recurrentes cutáneas, de las mucosas, pulmonares, hepáticas y óseas. La disfunción de esta rama del sistema inmunitario puede deberse a un número inapropiado de neutrófilos, a anomalías en su movimiento o a una función alterada de los mismos (v. cap. 153).

La **neutropenia** se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a 1.000 células/mm³ y se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar infecciones bacterianas y fúngicas graves, en especial cuando el RAN es inferior a 500 células/mm³. Aunque es frecuente la neutropenia secundaria a inhibición de la médula ósea por virus o por medicamentos, también existen causas genéticas de la misma. La neutropenia congénita primaria se manifiesta en general durante el primer año de vida en forma de celulitis, abscesos perirectales o estomatitis debidas a *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. Pueden producirse episodios de infección grave como bacteriemia y meningitis. Pese a que se desconoce el

defecto genético subyacente, el examen de la médula ósea muestra un defecto en la maduración de los precursores mieloides. La mayoría de las formas de neutropenia congénita son autosómicas dominantes, pero otras formas se asocian con mutaciones autosómicas recesivas, como el síndrome de Kostmann (v. cap. 153) y el de Shwachman-Diamond. La neutropenia cíclica puede asociarse con un trastorno autosómico dominante hereditario o una mutación esporádica *de novo* y se manifiesta como ciclos fijos de neutropenia grave intercalados entre períodos con recuento normal de granulocitos. A menudo, el RAN se ha normalizado cuando el paciente presenta los síntomas, lo que dificulta el diagnóstico. Habitualmente los ciclos se dan cada 21 días (intervalo 14-36 días), con una duración de la neutropenia de 3-6 días. Con frecuencia la enfermedad se caracteriza por úlceras aftosas recurrentes y estomatitis durante los períodos de neutropenia. Sin embargo, puede producirse una enfermedad diseminada con miosis o celulitis necrosante grave y enfermedad sistémica, en especial por *Clostridium septicum* o *Clostridium perfringens*. Muchos de los síndromes de neutropenia responden al factor estimulante de colonias.

Los **defectos en la adhesión leucocitaria** se deben a defectos en la cadena β de la integrina (CD18), implicada en el proceso de agregación y adhesión de los neutrófilos a la superficie endotelial (v. cap. 153). En la forma más grave existe una ausencia absoluta de CD18. Los niños afectados presentan una historia de retraso en la caída del cordón y de infecciones recurrentes de la piel, la mucosa oral y el tracto genital a temprana edad. También puede producirse ectima gangrenosa. Como se trata de un defecto que afecta a la migración de leucocitos y la adhesión en el área afectada, el RAN en sangre periférica en general es muy elevado, pero no se encuentra pus en el lugar de infección. La supervivencia sin **trasplante de células progenitoras hematopoyéticas** (TCPH) es inferior a los 10 años.

La **enfermedad granulomatosa crónica** (EGC) es una disfunción hereditaria de los neutrófilos que puede asociarse con el cromosoma X o ser autosómica recesiva (v. cap. 156). Además, puede desarrollarse la EGC en respuesta a mutaciones espontáneas en los genes asociados con la EGC hereditaria. Los neutrófilos y otras células mieloídes presentan defectos en la función de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato oxidasa, lo que impide que dichas células generen superóxido y, por tanto, dificulta su función de lisis intracelular. Así, los microbios que destruyen su propio peróxido de hidrógeno, como *S. aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia* y géneros *Nocardia* y *Aspergillus*, causan infecciones recurrentes en estos niños. Otras infecciones menos frecuentes, aunque se considera que son patognomónicas, están causadas por *Granulibacter bethesdensis*, *Francisella philomiragia*, *Chromobacterium violaceum* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las infecciones tienen predilección por los pulmones, el hígado y los huesos. La **neumonitis del mantillo** se puede ver en pacientes con una EGC conocida, aunque también puede ser una manifestación inicial específica en adultos con EGC autosómica recesiva. La neumonitis del mantillo puede ser similar a la neumonitis por hipersensibilidad, y en la broncoscopía se puede detectar *Aspergillus*, aunque a menudo no se puede identificar un microorganismo evidente. Se recomienda el tratamiento con antifúngicos, y con corticoides para la inflamación. Pueden aparecer abscesos por *S. aureus* en el hígado a pesar de la profilaxis. Además, estos niños pueden manifestar abscesos recurrentes que afectan a la piel o la región perirectal o los ganglios linfáticos. Puede haber septicemia, aunque es más frecuente con determinados organismos gramnegativos, como *C. violaceum* y *F. philomiragia*.

La profilaxis con trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX), con interferón (IFN)-γ humano recombinante y antifúngicos orales con actividad frente al género *Aspergillus*, como itraconazol o azoles más modernos, reducen sustancialmente la incidencia de infecciones graves. Los pacientes con infecciones de alto riesgo vital también mejoran con un tratamiento agresivo con transfusiones de leucocitos, además de los fármacos antimicrobianos dirigidos contra patógenos específicos. Es importante recordar que los pacientes con EGC no forman pus, y por tanto puede que la colocación de drenajes en los abscesos hepáticos no sea eficaz. Además, el TCPH puede ser curativo, y también se están valorando ensayos de terapia génica.

DEFECTOS EN LA FUNCIÓN ESPLÉNICA, LA OPSONIZACIÓN O LA ACTIVIDAD DEL COMPLEMENTO

Los niños con asplenia congénita o disfunción esplénica asociada con poliesplenía o hemoglobinoceptias, como la anemia de células falciformes, así como los esplenectomizados, presentan más riesgo de sufrir infecciones graves por bacterias encapsuladas y protozoos de transmisión sanguínea como *Plasmodium* y *Babesia*. En estos pacientes se debe considerar la profilaxis para infección bacteriana con penicilina, en particular en los niños de menos de 5 años. Los microorganismos que con más frecuencia

producen infección son *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Salmonella*; pueden producir sepsis, neumonía, meningitis y osteomielitis. Los defectos en los primeros componentes del sistema del complemento, en particular C2 y C3, también se asocian con infecciones graves por estas bacterias. Los **defectos en los componentes finales del complemento** (C5, C6, C7, C8 y C9) se asocian con infecciones recurrentes por *Neisseria*. Los pacientes con deficiencia del complemento también presentan una mayor incidencia de trastornos autoinmunitarios. Se deben administrar las vacunas contra *S. pneumoniae*, Hib y *N. meningitidis* a todos los niños con anomalías en la opsonización o en las vías del complemento (v. caps. 159 y 160).

DEFECTOS DE LOS LINFOCITOS B (INMUNIDAD HUMORAL)

Las **deficiencias de anticuerpos** constituyen la mayor parte de las inmunodeficiencias en los seres humanos (v. caps. 149 y 150). Los pacientes con defectos en la rama de los linfocitos B del sistema inmunitario son incapaces de producir respuestas de anticuerpos adecuadas y presentan anomalías que van desde la agammaglobulinemia completa hasta la incapacidad de producir anticuerpos contra un antígeno específico o un microorganismo. Las deficiencias de anticuerpos encontradas en los niños con enfermedades como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX) o la inmunodeficiencia común variable predisponen a infecciones por microorganismos encapsulados como *S. pneumoniae* y Hib. Otras bacterias también pueden causar problemas en estos niños (v. tabla 205.1). Los pacientes con ALX también pueden tener neutropenia; en una serie de casos se vio que 12 de 13 pacientes con ALX tenían neutropenia como parte de las manifestaciones iniciales. Debido a la neutropenia, los pacientes con ALX pueden consultar con septicemia por *Pseudomonas*. Puede haber también infecciones virales, y el rotavirus produce diarrea crónica. Los enterovirus pueden diseminarse y dar lugar a una meningoencefalitis crónica en estos pacientes. Se han dado casos de poliomielitis paralítica tras la vacunación con la vacuna de la polio viva. Además, las infecciones protozoarias como la giardiasis pueden ser graves y persistentes. Los niños con defectos en los linfocitos B pueden desarrollar bronquictasias con el tiempo tras infecciones pulmonares recurrentes o crónicas.

Los niños con alteraciones de los anticuerpos en general permanecen asintomáticos hasta los 5-6 meses de edad, cuando comienzan a disminuir los anticuerpos maternos pasivos. En ese momento comienzan a presentar episodios recurrentes de otitis media, bronquitis, neumonía, bacteriemia y meningitis. La mayoría de estas infecciones responden bien a la antibioterapia, lo cual puede retrasar el diagnóstico de deficiencia de anticuerpos.

El **déficit selectivo de IgA** conduce a una menor producción de anticuerpos secretores en las mucosas (v. cap. 150). Aunque la mayoría de los pacientes no presentan más riesgo de infección, algunos tienen enfermedad leve o moderada en las barreras mucosas. Así pues, las infecciones recurrentes sinopulmonares y las GI serán las manifestaciones clínicas principales. Estos pacientes también tienen una incidencia mayor de alergias y de trastornos autoinmunitarios en comparación con la población normal.

El **síndrome de hiper-IgM** abarca un grupo de defectos genéticos en la recombinación con cambio de clase de las inmunoglobulinas. El tipo más frecuente se debe a un defecto en el ligando de CD40 de los linfocitos T, lo que lleva a que los linfocitos B no puedan cambiar de clase (v. cap. 150). De forma similar a lo que sucede con otros pacientes con defectos humorales, estos pacientes tienen más riesgo de infecciones sinopulmonares bacterianas. Sin embargo, al contrario de los defectos puros de anticuerpos, aparte de ser importante en las interacciones entre linfocitos T y B, el ligando de CD40 es también importante para la interacción entre linfocitos T y macrófagos/monocitos, lo que incrementa el riesgo de infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y la infección intestinal por *Cryptosporidium*.

DEFECTOS DE LOS LINFOCITOS T (INMUNIDAD CELULAR)

Los defectos primarios en la inmunidad celular, ya sean aislados o, más frecuentemente, combinados con defectos en la inmunidad humorar, se presentan de forma temprana en la vida del niño y aumentan la susceptibilidad a infecciones virales, micóticas y protozoarias. Entre las manifestaciones clínicas se incluyen diarrea crónica, candidiasis mucocutánea y neumonía, rinitis y otitis media recurrentes. En la hipoplasia tímica (**síndrome de DiGeorge**), la hipoplasia o aplasia del timo y de las glándulas paratiroides se produce durante el desarrollo fetal en asociación con la presencia de otras anomalías congénitas. Los signos de presentación del síndrome de DiGeorge son habitualmente hipocalcemia y alteraciones cardíacas, lo que debe indicar una evaluación del sistema inmunitario de linfocitos T.

La candidiasis mucocutánea crónica (CMC) es un grupo de inmunodeficiencias que incrementan la susceptibilidad a las infecciones fúngicas de la piel, las uñas, la cavidad oral y los genitales. Aunque habitualmente se deben al género *Candida*, también se han descrito infecciones dermatofíticas por *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*. Es interesante señalar que los pacientes con CMC no tienen mayor riesgo de histoplasmosis, blastomicosis o coccidioidomicosis. A pesar de la infección crónica de la piel y las mucosas por el género *Candida*, estos pacientes a menudo no muestran hipersensibilidad tardía en las pruebas cutáneas contra los antígenos de *Candida*. Este grupo de trastornos se debe a los defectos de varios genes, incluyendo mutaciones con ganancia de función de *STAT1*, defectos de *IL17R*, y deficiencia de *CARD9* y *ACT1*. Aunque los pacientes con CMC generalmente no tienen candidiasis invasiva, esto difiere dependiendo del defecto genético. En los pacientes afectados también pueden verse endocrinopatías y autoinmunidad, especialmente en pacientes con mutaciones con ganancia de función de *STAT1*.

DEFECTOS COMBINADOS DE LINFOCITOS B Y T

Los pacientes con defectos en ambos componentes, B y T, del sistema inmunitario tienen unas manifestaciones variables que dependen de la gravedad de la alteración de base (v. caps. 149-152). La inmunodeficiencia completa o casi completa es propia del **trastorno de inmunodeficiencia combinada grave (TICG)**, mientras que los defectos parciales son propios de otras patologías, como la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de hiper-IgE y el trastorno linfoproliferativo ligado al cromosoma X. Más que un trastorno, se reconoce en la actualidad que el TICG representa un grupo heterogéneo de defectos genéticos que dejan al lactante globalmente inmunodeficiente y se manifiestan en los primeros 6 meses de vida con infecciones recurrentes y típicamente graves causadas por una serie de bacterias, hongos y virus. El retraso en el crecimiento, la diarrea crónica, la candidiasis mucocutánea o sistémica, la neumonitis por *P. jirovecii* o la infección por citomegalovirus (CMV) son habituales en etapas tempranas de la vida de estos niños. Los anticuerpos maternos confieren cierta protección contra las bacterias durante los primeros meses de vida, pero posteriormente los pacientes se vuelven susceptibles a los microorganismos grampositivos y gramnegativos. La exposición a vacunas de virus vivos también puede dar lugar a una infección diseminada. Por tanto, el empleo de vacunas vivas (incluida la vacuna viva de rotavirus) está contraindicado en pacientes con sospecha o demostración de TICG. Sin trasplante de células progenitoras, la mayoría de estos niños sucumben ante una infección oportunista en el primer año de vida.

Los niños con **ataxia-telangiectasia** desarrollan infecciones sinopulmonares de repetición por bacterias y virus respiratorios que comienzan de forma tardía. Por otra parte, estos niños tienen una mayor incidencia de neoplasias. El **síndrome de Wiskott-Aldrich** es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se asocia con eczema, trombocitopenia, un número reducido de linfocitos CD3, supresión moderada de las respuestas mitógenas y alteración de la respuesta de anticuerpos ante antígenos polisacáridos. Por esta razón, son frecuentes las infecciones por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *P. jirovecii*. Los niños con síndrome de hiper-IgE tienen niveles de IgE muy elevados y episodios recurrentes de abscesos cutáneos, pulmonares y musculoesqueléticos por *S. aureus*. Aunque la anomalía en los anticuerpos es notable, estos pacientes tienen, además, una marcada eosinofilia y una escasa respuesta celular a los neoantígenos, y corren un mayor riesgo de infecciones micóticas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

La extirpación quirúrgica del bazo también hace que el paciente tenga mayor riesgo de infecciones. Además, cualquier otro proceso que desestructure las barreras mucosa y cutánea (quemaduras, cirugía, catéteres permanentes) lleva a un mayor riesgo de infección.

INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A PARTIR DE AGENTES INFECCIOSOS

La infección por VIH, el agente causal del sida, sigue siendo en todo el mundo la causa infecciosa más importante de inmunodeficiencia adquirida (v. cap. 302). Sin tratamiento, la infección por VIH tiene graves efectos sobre muchas partes del sistema inmunitario, pero en particular sobre la inmunidad mediada por los linfocitos T, lo que lleva a una mayor susceptibilidad al mismo tipo de infecciones que en las inmunodeficiencias primarias de linfocitos T.

Otros microorganismos también pueden alterar el sistema inmunitario de forma temporal. La neutropenia transitoria asociada con virus adquiridos en la comunidad produce, en muy raras ocasiones, una infección bacteriana significativa. Se pueden producir infecciones secundarias debido a un trastorno de la inmunidad o a una alteración de la inmunidad de la mucosa normal, como demuestra el aumento del riesgo de neumonía por *S. pneumoniae* o *S. aureus* tras la infección por el virus de la gripe y de celulitis y fascitis por *Streptococcus* del grupo A tras la varicela.

NEOPLASIAS MALIGNAS

El sistema inmunitario de los niños con neoplasias se ve comprometido por el tratamiento del cáncer y, en algunas ocasiones, por los efectos directos del cáncer en sí mismo. El tipo, la duración y la intensidad del tratamiento antineoplásico continúan siendo los principales factores de riesgo de infección en estos niños, y con frecuencia afectan a múltiples ramas del sistema inmunitario. La presencia de alteraciones en las mucosas, los catéteres, la malnutrición, la exposición prolongada a antibióticos y las hospitalizaciones frecuentes aumentan el riesgo de infección en estos niños.

Aunque pueden afectarse varias ramas del sistema inmunitario, la alteración que predispone a la infección en los niños que padecen cáncer es la **neutropenia**. Su profundidad y su duración son los principales factores predictivos del riesgo de infección en los niños con tratamiento antineoplásico. Los pacientes están en situación particular de riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas si el RAN disminuye a <500 células/mm³, y el riesgo es muy elevado en los pacientes con recuentos <100 células/mm³. Los recuentos >500 células/mm³ pero <1.000 células/mm³ también confieren más riesgo, aunque en menor grado. La falta de neutrófilos puede dar lugar a una ausencia de reacción inflamatoria, lo que limita la capacidad para localizar los sitios de infección y deja potencialmente a la fiebre como única manifestación de la infección. Por este motivo, la ausencia de signos y síntomas no excluye de modo fiable la presencia de infección, lo que da lugar a la necesidad de antibióticos empíricos (fig. 205.1). Como los pacientes con **fiebre y neutropenia** podrían presentar únicamente signos y síntomas sutiles de infección, la presencia de fiebre insta a realizar una valoración exhaustiva que incluya un examen físico concienzudo que preste especial atención a la orofaringe, los pulmones, el perineo y el ano, la piel, los lechos ungueales y los lugares de inserción de catéteres intravasculares (tabla 205.2).

También deben obtenerse unas pruebas de laboratorio completas que incluyan hemograma, urea y creatinina y transaminasas séricas. Se deben extraer muestras para hemocultivo del punto de entrada de todos los **catéteres venosos centrales** (CVC) y de una vena periférica. Aunque la obtención de este tipo de muestras a menudo se omite cuando hay fiebre continua con neutropenia, se deben recoger antes que empezar a administrar el antibiótico, y se deben volver a valorar en niños con al menos 1 cultivo positivo de un CVC, lo que facilita la localización del foco de infección. Si existe algún síntoma clínico asociado, se deben realizar otros estudios microbiológicos: aspirado nasal para virus en los pacientes con clínica de vías respiratorias altas; examen de heces para detectar virus como rotavirus y norovirus y la toxina de *Clostridium difficile* en pacientes con diarrea; análisis y cultivo de orina en los niños pequeños o en los mayores con urgencia miccional, polaquiuria, disuria o hematuria, y biopsia y cultivo de las lesiones cutáneas. Se realizarán radiografías de tórax en todos los pacientes con clínica respiratoria, aunque los infiltrados pulmonares pueden estar ausentes en los niños con neutropenia. Si presentan rinitis prolongada, se deben realizar radiografías de senos paranasales en los niños >2 años. También se considerará la realización de TC abdominales en los casos de neutropenia grave y dolor abdominal para evaluar una posible tifilitis. Se considerará la TC de tórax y el estudio de biomarcadores fúngicos (p. ej., galactomanano y β -d-glucano) en los niños que no responden a los antibióticos de amplio espectro que tienen fiebre continuada y neutropenia durante >96 horas.

205.2 Infecciones en las inmunodeficiencias adquiridas

Marian G. Michaels, Hey Jin Chong y Michael Green

Las inmunodeficiencias pueden adquirirse secundariamente como resultado de infecciones u otras patologías subyacentes, como neoplasias, fibrosis quística, diabetes mellitus, anemia de células falciformes o malnutrición. Los fármacos inmunosupresores que se utilizan para evitar el rechazo de los trasplantes, para prevenir la **enfermedad injerto contra huésped (EICH)** tras el trasplante de células progenitoras o para tratar neoplasias hacen que el huésped sea vulnerable a las infecciones. Del mismo modo, los medicamentos empleados para controlar enfermedades reumáticas u otras enfermedades autoinmunitarias pueden incrementar el riesgo de desarrollo de infección.

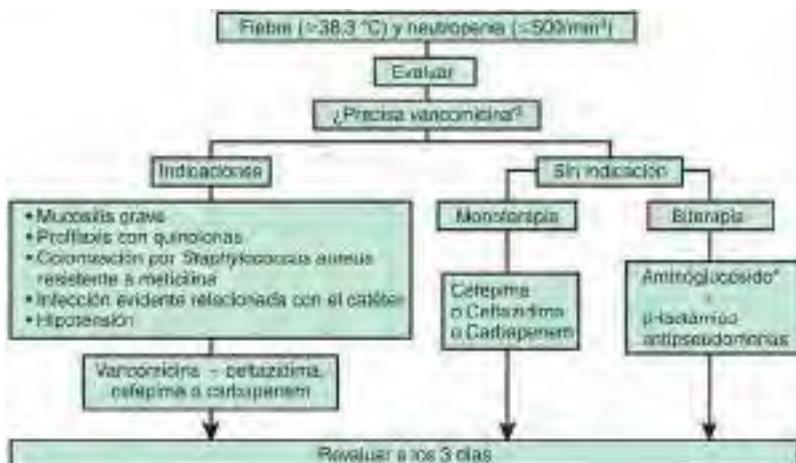


Fig. 205.1 Guía para el manejo inicial del paciente neutropénico con fiebre. Puede considerarse la monoterapia con cefepima, imipenem/cilastatina, meropenem, piperacilina-tazobactam o ticarcilina-ácido clavulánico. *Se deben evitar los aminoglucósidos si el paciente también está recibiendo fármacos nefrotóxicos, ototóxicos o bloqueantes neuromusculares; si tiene disfunción renal o electrolítica grave, o si se sospecha que tiene meningitis (debido a la mala perfusión a través de la barrera hematoencefálica). (Adaptada de Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 52:e56-e93, 2011.)

Tabla 205.2 Defectos de las defensas del huésped y patógenos comunes según el tiempo transcurrido después del trasplante de médula ósea y del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

PERÍODO	DEFECTOS DE LAS DEFENSAS DEL HUÉSPED	CAUSAS	PATÓGENOS COMUNES
Pretrasplante	Neutropenia Barreras anatómicas anormales	Enfermedad subyacente Quimioterapia previa	Bacilos gramnegativos aerobios
Preinjerto	Neutropenia Barreras anatómicas anormales	Quimioterapia Radiación Catéteres permanentes	Cocos grampositivos aerobios Bacilos gramnegativos aerobios <i>Candida</i> <i>Aspergillus</i> Virus del herpes simple (en pacientes previamente infectados) Patógenos virales adquiridos en la comunidad
Postinjerto	Inmunidad celular anormal Barreras anatómicas anormales	Quimioterapia Medicaciones inmunosupresoras Radiación Catéteres permanentes Donante de sangre de cordón no emparentado	Cocos grampositivos Bacilos gramnegativos aerobios <i>Citomegalovirus</i> <i>Adenovirus</i> Patógenos virales adquiridos en la comunidad <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Postrasplante tardío	Recuperación tardía de la función inmunitaria (celular, humoral y barreras anatómicas anormales)	Tiempo requerido para el desarrollo de la función inmunitaria relacionada con el donante Enfermedad injerto contra huésped	Virus de la varicela-zóster <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Se valorará la realización de biopsias para citología, tinción de Gram y cultivo ante lesiones halladas durante el estudio endoscópico o ante nódulos pulmonares en la radiografía de tórax.

Los estudios clásicos de Pizzo y cols. demostraron que antes del empleo rutinario de la antibioterapia empírica en los casos de fiebre y neutropenia, se llegaba a encontrar un foco de infección en el 75% de los niños con fiebre y neutropenia, lo que sugiere que los niños con fiebre y neutropenia tienen una infección subyacente (v. tabla 205.2). En la actualidad, los patógenos más frecuentes identificados en estos pacientes son los **cocos grampositivos**; no obstante, los microorganismos gramnegativos, como *P. aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella*, pueden producir infecciones graves y deben tenerse en cuenta en la antibioterapia empírica. Otras enterobacterias multirresistentes se aislan cada vez con mayor frecuencia en estos niños. Aunque los estafilococos coagulasa-negativos con frecuencia causan infecciones en estos niños en relación con los CVC, estas infecciones habitualmente son indolentes y un pequeño retraso en la instauración del tratamiento normalmente no empeorarán los resultados. Otras bacterias grampositivas, como *S. aureus* y *S. pneumoniae*, pueden causar infecciones fulminantes y requieren tratamiento precoz. Los estreptococos del grupo viridans son patógenos potenciales particularmente importantes en pacientes con mucositis, que se suele asociar con citarabina, y en pacientes que experimentan presión selectiva por el uso de ciertos antibióticos, como las quinolonas.

La infección por este grupo de microorganismos puede manifestarse como síndrome de shock séptico agudo. Además, los pacientes con neutropenia prolongada que han recibido antibioterapia de amplio espectro tienen mayor riesgo de infecciones fúngicas. Los géneros *Candida* y *Aspergillus* son los hongos identificados más comúnmente. Otros hongos que pueden causar enfermedad grave en estos niños son los géneros *Mucor* y *Fusarium* y hongos dematiáceos.

FIEBRE Y NEUTROPENIA

El empleo de tratamiento antibiótico empírico como parte del tratamiento de la fiebre y la neutropenia disminuye el riesgo de progresión a sepsis, shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfunción orgánica y muerte. En 2010, la Infectious Diseases Society of America (IDSA) actualizó una extensa guía para el uso de antimicrobianos en los niños y adultos neutropénicos con cáncer (v. fig. 205.1).

La primera línea de tratamiento debe tener en cuenta los tipos de microbios esperados y los patrones de resistencia locales, así como el nivel de riesgo de infección grave asociada con un paciente dado. Por otra parte, la elección del antibiótico puede verse limitada por circunstancias específicas, como las alergias medicamentosas o la disfunción hepática o renal. El uso empírico de antibióticos por vía oral ha demostrado ser seguro en algunos adultos con bajo riesgo que no muestran signos de foco bacteriano ni de

enfermedad significativa (p. ej., convulsiones, hipotensión, cambios en el nivel de conciencia) y en los que se prevé una recuperación rápida de la médula ósea. Las guías para el manejo de la fiebre y la neutropenia en niños con cáncer y/o sometidos a TCPH (2012), concluyen que puede considerarse el empleo de tratamiento antimicrobiano oral como tratamiento inicial o de disminución en los niños de bajo riesgo que puedan tolerar los antibióticos orales y en los que pueda asegurarse una monitorización cuidadosa. Sin embargo, la guía insiste en que el empleo de medicación oral puede plantear importantes desafíos en los niños, como la disponibilidad de formulaciones líquidas de los antibióticos apropiados, la cooperación de los niños jóvenes y la presencia de mucositis que pudiera interferir en la absorción. Así pues, las decisiones para llevar a cabo este planteamiento deben reservarse para un subgrupo selecto de niños que manifiesten fiebre y neutropenia.

La decisión de utilizar inicialmente monoterapia intravenosa (i.v.) o un régimen de politerapia antibiótica depende de la gravedad de la enfermedad, los antecedentes personales de colonizaciones previas por microorganismos resistentes y la presencia obvia de infección relacionada con el catéter. Se añade **vancomicina** al tratamiento empírico si el paciente presenta hipotensión u otra evidencia de shock séptico, infección relacionada con el catéter obvia o antecedentes de colonización por *S. aureus* resistente a meticilina, o si el paciente tiene alto riesgo de infección por estreptococos del grupo viridans (mucositis grave, leucemia mieloide aguda o tratamiento previo con quinolonas). Por lo demás, se puede valorar el uso de monoterapia con un antibiótico como cefepima o piperacilina-tazobactam. No debe emplearse la ceftazidima como monoterapia en el caso de microorganismos grampositivos o bacterias gramnegativas resistentes. Los carbapenemes, como imipenem/cilastatina y meropenem, no deben ser los fármacos de primera línea con el objetivo de evitar la presión sobre Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemes. Puede considerarse añadir un segundo agente antibacteriano frente a gramnegativos (p. ej., aminoglucósido) para tratamiento empírico en pacientes clínicamente inestables cuando se sospeche la presencia de microorganismos multirresistentes.

Al margen de cuál sea el régimen terapéutico elegido, es de vital importancia evaluar de forma cuidadosa y continua la respuesta del paciente al tratamiento, el desarrollo de infecciones secundarias y los efectos adversos. Las recomendaciones en relación con el tratamiento de estos niños evolucionan. A tenor de las guías de 2012, puede retirarse el tratamiento antibiótico en los pacientes con hemocultivos negativos a las 48 horas que hayan estado afebriles durante al menos 24 horas y que tengan datos de recuperación de la médula ósea ($RAN > 100$ células/mm 3). No obstante, si los síntomas persisten o progresan, se debe continuar con el mismo régimen antibiótico i.v. Es más controvertida la continuación de los antibióticos en niños en los que haya remitido la fiebre y que clínicamente estén bien pero que continúan con una disminución de los neutrófilos. Las guías pediátricas de 2012 abogan por suspender los antibióticos en los niños de bajo riesgo a las 72 horas que tengan hemocultivos negativos y que hayan estado afebriles durante al menos 24 horas con independencia de la recuperación de la médula ósea, siempre y cuando se pueda asegurar un seguimiento cuidadoso. Por el contrario, otros autores continúan defendiendo el empleo continuado de antibióticos en esta circunstancia para prevenir la recurrencia de la fiebre.

Se debe volver a evaluar a diario a los pacientes con **fiebre persistente** sin una etiología definida. A los 3-5 días de fiebre y neutropenia persistentes, los que estén clínicamente estables seguirán con el mismo régimen terapéutico, aunque se considerará la retirada de la vancomicina o una doble cobertura de bacterias gramnegativas si se incluyeron al comienzo. En los pacientes que permanezcan febriles y con progresión clínica está justificado añadir vancomicina si esta no formaba parte del tratamiento inicial y si existen factores de riesgo; los clínicos deben considerar también cambiar el régimen antibacteriano empírico para cubrir la posible resistencia a antimicrobianos en estos niños. Si la fiebre persiste durante más de 96 horas, suele estar justificado añadir un **antifúngico**, sobre todo en los pacientes de alto riesgo de infección fungica invasiva (los que presentan leucemia mielógena aguda o recidiva de leucemia linfocítica aguda o que están recibiendo quimioterapias muy immunosupresoras por otros cánceres o con TCPH alogénico). Se han estudiado en niños medicaciones que incluyen productos de **anfotericina liposomal** y **equinocandinas**; se han utilizado de modo satisfactorio en adultos el voriconazol, el itraconazol y el posaconazol, con una experiencia cada vez mayor en niños. Los estudios que han comparado la caspofungina con la anfotericina liposomal en niños con cáncer y fiebre y neutropenia han demostrado que la caspofungina no es inferior.

No está indicado el empleo de **fármacos antivirales** en niños con fiebre y neutropenia si no existe evidencia de enfermedad viral específica. Las

lesiones de herpes simple o de varicela-zóster merecen tratarse para disminuir el tiempo de curación; aunque no sean la causa de la fiebre, pueden constituir puertas de entrada de bacterias y hongos. Rara vez la causa de la fiebre en un niño con cáncer y neutropenia es el CMV. Si se sospecha infección por CMV, se deben obtener ensayos para evaluar la carga viral en sangre y la infección de órganos específicos. Se puede considerar el empleo de ganciclovir, foscarnet o cidofovir a la espera de la evaluación, aunque el ganciclovir puede ser mielotóxico y el foscarnet y el cidofovir pueden ser nefrotóxicos. Si se identifica el virus de la gripe, se debe administrar tratamiento específico con antivirales. La elección del tratamiento (oseltamivir, zanamivir) debe basarse en la sensibilidad anticipada de cepas del virus de la gripe en circulación.

El empleo de **factores de crecimiento hematopoyéticos** acorta la duración de la neutropenia, pero no ha demostrado reducir la morbilidad. Por ello, las recomendaciones de la IDSA de 2010 no propugnan el uso rutinario de estos factores en pacientes con neutropenia febril establecida, aunque las recomendaciones sí señalan que se puede considerar el empleo de factores de crecimiento hematopoyéticos así como la profilaxis en los que tienen neutropenia con un alto riesgo de fiebre.

FIEBRE SIN NEUTROOPENIA

Las infecciones se producen en niños con cáncer incluso sin neutropenia. La mayoría de las veces la etiología es viral; sin embargo, *P. jirovecii* puede causar neumonía independientemente del recuento de neutrófilos. La administración de profilaxis contra *Pneumocystis* es una estrategia eficaz y debe realizarse en todos los niños que se someten a tratamiento antineoplásico. El tratamiento de primera línea sigue siendo TMP-SMX, y las alternativas de segunda línea incluyen pentamidina, atovacauna, dapsona y dapsonapirimetamina. Los hongos ambientales, como *Cryptococcus*, *Histoplasma* y *Coccidioides*, también pueden producir infección. *Toxoplasma gondii* es un patógeno poco frecuente pero ocasional en los niños con cáncer. Las infecciones causadas por patógenos de los niños sanos (p. ej., *S. pneumoniae*, estreptococos del grupo A) también pueden afectar a los niños con cáncer, independientemente del recuento de neutrófilos.

TRASPLANTE

El TCPH y de órganos sólidos, incluidos corazón, hígado, riñón, pulmón, páncreas e intestino, se emplea cada vez más como tratamiento de diversas patologías. Los niños sometidos a trasplante tienen riesgo de contraer las mismas infecciones que afectan a los niños con inmunodeficiencias primarias. Aunque el tipo de infección tras el trasplante de órgano es generalmente similar en todos los receptores, existen algunas diferencias dependiendo del tipo de trasplante, la cantidad y el tiempo de inmunosupresión administrada, y la inmunidad preexistente del niño frente a patógenos específicos.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Las infecciones en el curso del TCPH se clasifican según se produzcan en el **periodo pretrasplante**, en el **periodo preinjerto** (0-30 días tras el trasplante), en el **periodo postinjerto** (30-100 días) o en el **periodo postrasplante tardío** (>100 días). Los defectos específicos de las defensas del huésped que predisponen a infección varían en cada uno de estos períodos (tabla 205.2). La neutropenia y las alteraciones en la inmunidad celular y la disfunción de la inmunidad humorar se producen en momentos específicos tras el trasplante, mientras que las alteraciones en las barreras anatómicas, debidas a los catéteres y a la mucositis secundaria a la radiación o a la quimioterapia, crean defectos en las defensas del huésped que se manifiestan durante cualquiera de los períodos que siguen al trasplante.

Periodo pretrasplante

Los niños llegan al TCPH con antecedentes heterogéneos de enfermedades subyacentes, de exposición a quimioterapia, de grado de inmunodepresión y de infecciones previas. Aproximadamente el 12% de las infecciones en los adultos receptores de TCPH ocurren durante el periodo pretrasplante. Con frecuencia, estas infecciones se deben a bacilos gramnegativos y se manifiestan como infecciones locales de la piel, los tejidos blandos y el tracto urinario. Es importante destacar que la infección durante este periodo no retrasa o afecta negativamente al injerto ni modifica su resultado.

Periodo preinjerto

Las **infecciones bacterianas** son las que predominan en este periodo (0-30 días). La infección más frecuentemente documentada es la **bacteriemia**, que se produce en hasta el 50% de los receptores de TCPH en los primeros 30 días

que siguen al trasplante. La bacteriemia se asocia en general con la presencia de mucositis o de catéteres, pero puede estar asociada con neumonía. Asimismo, más del 40% de los niños sometidos a TCPH experimentan al menos una infección en el periodo preinjerto. Los cocos grampositivos, los bacilos gramnegativos, las levaduras y, con menor frecuencia, otros hongos causan infecciones en este periodo. En el 4-20% de los TCPH se ha identificado *Aspergillus*, que se diagnostica por lo común en la tercera semana de neutropenia. Las infecciones causadas por los hongos emergentes *Fusarium* y *Pseudallescheria boydii* se asocian con la neutropenia prolongada observada durante el periodo preinjerto.

Durante este periodo también se producen **infecciones virales**. En los adultos, la enfermedad vírica más frecuentemente observada es la reactivación del virus del herpes simple (VHS), pero en los niños es menos habitual. El antecedente de infección por el VHS o la seropositividad al mismo constituyen indicaciones de profilaxis. La exposición nosocomial a patógenos virales adquiridos en la comunidad, incluido el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la gripe, el adenovirus, el rotavirus y el norovirus, es otra fuente de infección importante en este periodo. Hay cada vez más evidencia de que los virus adquiridos en la comunidad son causa de aumentos en la morbilidad entre los receptores de TCPH en este periodo. El adenovirus es un patógeno particularmente importante que puede presentarse de forma temprana, aunque en general lo hace tras el injerto.

Periodo postinjerto

El defecto inmunitario predominante en este periodo es la alteración de la inmunidad celular. Por ello, los microorganismos clásicamente denominados «patógenos oportunistas» son los que predominan. El riesgo se ve acentuado en los 50-100 días postrasplante, cuando la inmunidad del huésped ha desaparecido y aún no se ha puesto en funcionamiento la del donante. La neumonía por *P. jirovecii* se presenta en este periodo si los pacientes no reciben profilaxis. La reactivación de *T. gondii*, causa rara de enfermedad en los receptores de TCPH, también puede producirse durante el periodo postinjerto. La candidiasis hepatoesplénica también puede darse en este periodo, aunque la siembra se ha producido habitualmente en la fase neutropénica.

El CMV es una de las causas de morbilidad entre los receptores de TCPH. Al contrario de lo que sucede en los pacientes sometidos a trasplantes de órgano sólido, en los que la infección primaria a partir del donante causa el mayor peligro, la reactivación del CMV en un receptor de TCPH cuyo donante no ha estado en contacto con el virus puede causar la enfermedad más grave. El riesgo de enfermedad por CMV después del TCPH también es mayor en los receptores de trasplantes de sangre del cordón no emparentados con depresión de linfocitos T y en los que padecen la EICH. El **adenovirus**, otro patógeno viral importante, se ha aislado en hasta un 5% los adultos y niños receptores de TCPH y causa enfermedad invasiva en el 20% de los casos. Los niños que han recibido órganos de donantes no emparentados o de células de cordón no emparentado tienen una incidencia de hasta el 14% de infección por adenovirus durante este periodo postinjerto precoz. Los **poliomavírus**, como el virus BK, se han reconocido con mayor frecuencia como causa de disfunción renal y cistitis hemorrágica tras el trasplante de médula ósea. Las infecciones por otros virus herpes (virus de Epstein-Barr [VEB] y virus herpes humano 6), así como patógenos adquiridos en la comunidad, también se asocian con mayor morbilidad en este periodo, similar al periodo preinjerto.

Periodo postrasplante tardío

La infección es poco frecuente transcurridos 100 días desde el trasplante en ausencia de una EICH crónica. Sin embargo, la presencia de EICH crónica afecta significativamente a las barreras anatómicas y se asocia con defectos en la inmunidad humoral, esplénica y celular. Las infecciones virales, incluida la infección primaria o la reactivación del virus de la varicela-zóster (VVZ), son responsables de más del 40% de las infecciones durante este periodo. Esto puede disminuir a lo largo del tiempo porque la cepa de la vacuna contra la varicela Oka tiene menor tasa de reactivación que la varicela de tipo natural. Las infecciones bacterianas, en particular las del tracto respiratorio superior e inferior, son la causa de aproximadamente un tercio de las infecciones. Estas pueden estar asociadas con deficiencias en la producción de inmunoglobulinas, especialmente IgG₂. Las micosis son responsables de menos de un 20% de las infecciones confirmadas durante el periodo postrasplante tardío.

Trasplante de órgano sólido

Los factores que predisponen a la infección tras un trasplante de órgano sólido comprenden los que estaban presentes antes del trasplante y los secundarios a los eventos intraoperatorios o a las terapias postrasplante

Tabla 205.3 Factores de riesgo de infecciones después de un trasplante de órganos sólidos en niños

FACTORES PRETRASPLANTE

- Edad del paciente
- Enfermedad subyacente, malnutrición
- Órgano específico transplantado
- Exposiciones previas a agentes infecciosos
- Vacunaciones previas
- Presencia de infección en el donante

FACTORES INTRAOPERATORIOS

- Duración de la cirugía del trasplante
- Exposición a hemoderivados
- Problemas técnicos
- Microorganismos transmitidos con el órgano donado

FACTORES POSTRASPLANTE

- Inmunosupresión
- Tipo de inducción de la inmunosupresión
- Mantenimiento de la inmunosupresión
- Aumento del tratamiento para el rechazo
- Catéteres permanentes
- Exposiciones nosocomiales
- Exposiciones en la comunidad

(tabla 205.3). Algunos de estos riesgos adicionales no pueden evitarse y otros adquiridos durante o tras la intervención dependen en ocasiones de decisiones o acciones de los miembros del equipo de trasplante. Los receptores de órganos tienen riesgo de infección por la posible exposición a patógenos en el órgano del donante. Aunque algunas infecciones derivadas del donante se pueden prever mediante el cribado de los donantes, habitualmente no se realizan pruebas para detectar muchos patógenos, y no se han identificado o aplicado estrategias que definan cuándo y cómo se debe cribar excepto para un pequeño subconjunto de posibles patógenos. De modo similar a lo que sucede con otros niños que se han sometido a procedimientos quirúrgicos, las infecciones del sitio quirúrgico son una causa frecuente de infección temprana después del trasplante. Más allá de esto, la necesidad de emplear fármacos inmunosupresores potentes para prevenir el rechazo es el mayor factor de predisposición a infección en los trasplantados. A pesar de los esfuerzos para optimizar regímenes de inmunosupresión que prevengan o traten el rechazo con una mínima alteración de la inmunidad, todos los regímenes actualmente en uso interfieren en la capacidad del sistema inmunitario de prevenir la infección. La diana principal de la mayoría de estos fármacos inmunosupresores en los receptores de órganos es el sistema inmunitario celular, pero los regímenes pueden alterar, y de hecho alteran, también muchos otros aspectos del sistema inmunitario del receptor del trasplante.

Momento de desarrollo de las infecciones

El momento en el que se desarrollan los distintos tipos de infección en general es predecible, independientemente de cuál sea el órgano transplantado. De forma característica, las complicaciones infecciosas se desarrollan en 1 de 3 intervalos: temprano (0-30 días tras el trasplante), intermedio (30-180 días) y tardío (>180 días); la mayoría de las infecciones se producen en los primeros 180 días tras el trasplante. La tabla 205.4 debe emplearse como una pauta general de los tipos de infecciones encontrados, pero puede verse modificada con la introducción de terapias inmunosupresoras más modernas o el empleo de profilaxis.

Las infecciones tempranas suelen ser el resultado de complicaciones de la propia cirugía, de la adquisición inesperada de un patógeno bacteriano o fúngico del donante, o de la presencia de un catéter permanente. Por el contrario, las infecciones del periodo intermedio son complicaciones de la inmunosupresión, cuya mayor intensidad se alcanza durante los 6 primeros meses que siguen al trasplante. Este es el periodo de mayor riesgo de infecciones por patógenos oportunistas, como CMV, VEB y *P. jirovecii*. Las alteraciones anatómicas, como la estenosis bronquial y la estenosis biliar, que se desarrollan como consecuencia de la cirugía del trasplante, también pueden predisponer a infecciones recidivantes en este periodo.

Tabla 205.4

Momento de aparición de las complicaciones infecciosas después del trasplante de órganos sólidos

PERIODO TEMPRANO (0-30 DÍAS)**Infecciones bacterianas**

Bacilos gramnegativos entéricos

- Intestino delgado, hígado, corazón neonatal
Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes

Fibrosis quística pulmonar

Microorganismos grampositivos

- Todo tipo de trasplantes

Micosis

Todo tipo de trasplantes

Infecciones virales

Virus del herpes simple

- Todo tipo de trasplantes

Virus respiratorios nosocomiales

- Todo tipo de trasplantes

PERIODO MEDIO (1-6 MESES)**Infecciones virales**

Citomegalovirus

- Todo tipo de trasplantes

Receptor seronegativo de donante seropositivo

Virus de Epstein-Barr

- Todo tipo de trasplantes (intestino delgado, el grupo de mayor riesgo)

Receptor seronegativo

Virus de la varicela-zóster

- Todo tipo de trasplantes

Infecciones oportunistas

Pneumocystis jirovecii

- Todo tipo de trasplantes

Toxoplasma gondii

- Receptor seronegativo de trasplante cardíaco de donante seropositivo

Infecciones bacterianas*Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes*

Fibrosis quística pulmonar

Bacilos gramnegativos entéricos

- Intestino delgado

PERIODO TARDÍO (6 MESES)**Infecciones virales**

Virus de Epstein-Barr

- Todo tipo de trasplantes, pero menor riesgo que en el periodo medio

Virus de la varicela-zóster

- Todo tipo de trasplantes

Infecciones virales adquiridas en la comunidad

- Todo tipo de trasplantes

Infecciones bacterianas*Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas, Alcaligenes*

Fibrosis quística pulmonar

Trasplantes pulmonares con rechazo crónico

Bacteriemia por bacilos gramnegativos

- Intestino delgado

Micosis*Aspergillus*

- Trasplantes de pulmón con rechazo crónico

Adaptada de Green M, Michaels MG: Infections in solid organ transplant recipients. En Long SS, Prober C, Fisher M, editors: *Principles and practice of pediatric infectious disease*, ed 5, Philadelphia, 2018, Elsevier (Table 95-1).

plane durante los períodos temprano e intermedio. En comparación con los períodos iniciales, las infecciones adquiridas en la comunidad durante el período tardío en general son benignas, ya que la inmunosupresión se mantiene a niveles significativamente menores. No obstante, ciertos patógenos, como el VVZ y el VEB, pueden producir infecciones graves incluso en el período tardío.

Infecciones por bacterias y hongos

Aunque las infecciones por bacterias y hongos en los trasplantados presentan importantes diferencias según el tipo de injerto, hay varios principios que se pueden aplicar de forma global a todos los receptores de trasplantes. Las infecciones bacterianas y micóticas tras el trasplante de órganos suelen ser una consecuencia directa de la cirugía, de la rotura de la barrera anatómica, de un cuerpo extraño, de un estrechamiento anatómico anómalo o de una obstrucción. Exceptuando las infecciones relacionadas con los catéteres, los focos de infección bacteriana suelen situarse en el órgano transplantado o cerca de él. Las infecciones tras un trasplante abdominal (p. ej., hígado, intestino o riñón) suelen producirse en el abdomen o en la herida quirúrgica. Los patógenos suelen ser bacterias gramnegativas entéricas, *Enterococcus* y ocasionalmente *Candida*. Las infecciones en los trasplantes torácicos (p. ej., corazón, pulmón) se producen por lo común en el tracto respiratorio inferior o en la herida quirúrgica. Entre los patógenos asociados con estas infecciones se incluyen *S. aureus* y bacterias gramnegativas. Los pacientes sometidos a trasplante pulmonar por fibrosis quística presentan una elevada tasa de complicaciones infecciosas, ya que con frecuencia están colonizados por *P. aeruginosa* o *Aspergillus* antes del trasplante. Aunque se hayan retirado los pulmones quísticos infectados, los senos paranasales y las vías respiratorias superiores siguen estando colonizados por los mismos patógenos y pueden producirse las reinfecciones de los pulmones transplantados. Los niños receptores de órganos habitualmente están hospitalizados durante largos períodos y reciben abundantes antibióticos, por lo que el aislamiento de bacterias con patrones de resistencia a muchos antibióticos suele ser habitual tras cualquier tipo de trasplante de órgano. Las infecciones por *Aspergillus* son menos frecuentes, pero pueden producirse tras el trasplante de cualquier órgano y se asocian con una elevada morbilidad.

Infecciones virales

Los patógenos virales, en especial los virus herpes, son una causa mayor de morbilidad tras el trasplante de órganos sólidos. Además, el virus BK es una causa importante de nefropatía después de un trasplante renal. Los patrones de enfermedad asociados con cada patógeno viral individual son generalmente similares en todos los receptores de órganos. Sin embargo, la incidencia, el modo de presentación y la gravedad difieren según el tipo de órgano transplantado y, en cuanto a muchos patógenos virales, el estado serológico pretrasplante del receptor.

Los patógenos virales se pueden catalogar generalmente en patógenos latentes, que causan infección por reactivaciones en el huésped o por la adquisición de virus del donante (p. ej., CMV, VEB), o en virus adquiridos en la comunidad (p. ej., VRS). En el caso del CMV y el VEB, la infección primaria tras el trasplante se asocia con una importante morbilidad. El riesgo más elevado se observa en el huésped sin trasplante previo que recibe un órgano de un donante previamente infectado por uno de estos virus. Esta «circunstancia de desajuste» se asocia con frecuencia con una enfermedad grave. No obstante, aunque el donante sea CMV-negativo o VEB-negativo, puede adquirirse la infección primaria a partir de un contacto estrecho o a través de productos sanguíneos. Las infecciones secundarias (reactivación de una cepa latente en el huésped o sobreinfección por una cepa nueva) suelen producir una enfermedad más leve, a menos que el paciente esté muy inmunodeprimido, como ocurre durante el tratamiento de los rechazos importantes.

El CMV es uno de los patógenos virales más frecuentemente reconocidos en el trasplante. La enfermedad por CMV ha disminuido de modo significativo con el empleo de estrategias preventivas como la profilaxis antiviral y la monitorización de la carga viral para conformar el tratamiento antiviral preventivo. Algunos centros han puesto en marcha un abordaje híbrido en el que la monitorización de la carga vírica sigue a un periodo relativamente corto (2-4 semanas) de quimioprofilaxis. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad por CMV pueden variar desde un síndrome de fatiga y fiebre hasta una enfermedad diseminada que afecte al pulmón, al hígado y al tracto GI.

La infección causada por el VEB es otra complicación importante del trasplante de órgano sólido. Los síntomas clínicos van desde un síndrome mononucleosis moderado hasta el **trastorno linfoproliferativo diseminado posttrasplante**. Este es más frecuente en los niños que en los adultos, ya que la

primoinfección por el VEB en los inmunodeprimidos origina más fácilmente trastornos proliferativos descontrolados, incluido el linfoma posttransplantante.

Otros virus, como el adenovirus, pueden estar asociados al donante pero son menos frecuentes. El desarrollo inesperado de patógenos virales asociados al donante, como el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y el VIH, es raro en la actualidad gracias al cribado intensivo de los donantes. Sin embargo, las modificaciones en la epidemiología de algunos virus (p. ej., dengue, chikungunya, Zika) plantean preocupaciones por la transmisión desde el donante de estos patógenos víricos emergentes.

Los virus adquiridos en la comunidad, incluidos los asociados con infección del tracto respiratorio (p. ej., VRS, virus de la gripe, adenovirus, virus paragripales) e infección del tracto GI (p. ej., enterovirus, rotavirus), pueden ser causas de patología importante en los niños trasplantados. En general, los factores de riesgo de enfermedad grave son la edad joven, la adquisición de la infección de forma temprana tras el trasplante y la supresión inmunitaria aumentada. En ausencia de estos factores de riesgo, la infección tiene un curso similar al que se produce en los niños inmunocompetentes. Sin embargo, algunos virus adquiridos en la comunidad, como el adenovirus, pueden asociarse a disfunción del injerto, incluso cuando se adquieren en el periodo tardío tras el trasplante.

Patógenos oportunistas

Los niños sometidos a trasplante de órganos sólidos también presentan mayor riesgo de infecciones sintomáticas por patógenos que habitualmente no suelen causar enfermedad clínica en el huésped inmunocompetente. Aunque se suelen presentar en el periodo intermedio, estas infecciones también pueden presentarse en el periodo tardío en aquellos pacientes que requieren niveles elevados y prolongados de inmunosupresión. *P. jirovecii* es una causa reconocida de neumonía después del trasplante de órgano sólido, aunque la profilaxis de rutina ha eliminado este problema. *T. gondii* puede complicar trasplantes cardíacos debido al tropismo del microorganismo por el músculo cardíaco y al riesgo de transmisión desde el donante, pero rara vez complica otro tipo de trasplantes.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

205.3 Prevención de infecciones en los huéspedes inmunodeprimidos

Marian G. Michaels, Hey Jin Chong y Michael Green

Aunque no se pueden prevenir totalmente las infecciones en los niños con defectos en una o más ramas del sistema inmunitario, se pueden tomar ciertas medidas que disminuyen el riesgo de infección. La reposición de inmunoglobulinas resulta beneficiosa en los niños con deficiencias primarias de linfocitos B. El IFN- γ , la TMP-SMX y los antifúngicos orales se han utilizado durante mucho tiempo para reducir el número de infecciones en los niños con EGC, aunque se ha puesto en duda el beneficio relativo del IFN- γ . Los niños con defectos en la inmunidad celular debido a procesos primarios, a infección por VIH avanzada o al uso de inmunosupresores se benefician de la profilaxis contra *P. jirovecii*. Las vacunaciones previenen muchas infecciones y son particularmente importantes en niños inmunodeprimidos que no tienen contraindicación o imposibilidad de responder. En los niños que están inmunodeprimidos por medicamentos o esplenectomía, las vacunaciones deben administrarse antes de cualquier tratamiento. Esta secuencia temporal permite incrementar la respuesta a los antígenos de la vacuna, evita el riesgo de las vacunas vivas, que pueden estar contraíndicadas dependiendo de la inmunodepresión, y sobre todo confiere protección antes de que el sistema inmunitario del niño esté deprimido.

Aunque los niños con inmunodeficiencias constituyen un grupo heterogéneo, se pueden aplicar de forma general algunos principios de prevención. El empleo de vacunas inactivadas no implica un mayor riesgo de efectos secundarios, aunque pueden ser menos eficaces debido a la alteración de la respuesta inmunitaria. En la mayoría de los casos, los niños con inmunodeficiencias deberían recibir todas las vacunas inactivadas recomendadas. Las vacunas de virus vivos atenuados pueden producir enfermedad en algunos niños inmunodeprimidos, por lo que se deben utilizar inmunizaciones alternativas siempre que sea posible, como la vacuna de la gripe inactivada en vez de la vacuna de la gripe con virus vivo atenuado o la vacuna contra la fiebre tifoidea inactivada en lugar de la vacuna contra la fiebre tifoidea viva oral para los viajeros. De forma general, las vacunas de virus vivos no deben emplearse en los niños con anomalías primarias de los linfocitos T;

se deben realizar esfuerzos para asegurarse de que todos los contactos están inmunizados para disminuir el riesgo de exposición. En algunos pacientes en los que la infección por la forma natural del virus puede ser grave está justificado vacunar al niño con inmunosupresión, incluso con virus vivos. Por ejemplo, los niños con VIH y un porcentaje de CD4 superior al 15% deben recibir vacunaciones frente al sarampión y la varicela. Además de las vacunas de rutina, los niños inmunodeprimidos deben recibir también otras vacunas. Por ejemplo, los niños con asplenia o disfunción esplénica deben recibir la vacuna del meningococo y antineumocócicas conjugadas y de polisacárido. Se aconseja vacunar contra la gripe a todas las personas de >6 meses de edad, y se debe insistir en los niños inmunodeprimidos y a sus contactos con el fin de reducir el riesgo de transmisión al niño.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 206

Infecciones asociadas con dispositivos médicos

Joshua Wolf y Patricia M. Flynn

El empleo de dispositivos sintéticos y protésicos implantados ha revolucionado la práctica pediátrica al proporcionar un acceso venoso a largo plazo, cirugía de rescate de miembros y tratamiento satisfactorio de hidrocefalia, retención urinaria e insuficiencia renal. Sin embargo, las complicaciones infecciosas de estos dispositivos siguen constituyendo una preocupación. Estas infecciones se relacionan con el desarrollo de **biopelículas**, comunidades organizadas de microorganismos sobre la superficie del dispositivo protegidas frente al sistema inmunitario y el tratamiento antimicrobiano. Numerosos factores son importantes en relación con el desarrollo de la infección; entre ellos, la susceptibilidad del huésped, la composición del dispositivo, la duración de la implantación y la exposición a los microorganismos colonizadores.

DISPOSITIVOS DE ACCESO INTRAVASCULAR

Los dispositivos de acceso intravascular van desde agujas de acero inoxidable cortas o cánulas de plástico insertadas durante breves períodos a catéteres de plástico sintético implantables multiluz con un uso esperado de años. Entre las complicaciones infecciosas se incluyen infecciones locales de la piel y los tejidos blandos, como las del sitio de salida, el trayecto del túnel y los bolsillos de dispositivos, e **infecciones del torrente circulatorio relacionadas con el catéter (ITCRC)**. El empleo de dispositivos venosos centrales ha mejorado la calidad de vida de los pacientes de alto riesgo, pero ha aumentado también el riesgo de infección.

Tipos de catéteres

Las cánulas periféricas de corto plazo se utilizan mucho en los pacientes pediátricos, y las complicaciones infecciosas rara vez se producen. La tasa de ITCRC periféricas en niños es <0,15%. La edad del paciente menor de 1 año, la duración del empleo durante más de 144 horas y algunos tipos de infusiones se asocian con un mayor riesgo de infección relacionada con el catéter. La flebitis asociada con el catéter es más frecuente (1-6%), pero rara vez es infecciosa y puede tratarse de modo conservador con extracción de la cánula.

Los **catéteres venosos centrales (CVC)**, que terminan en una vena central como la vena cava superior o inferior, se utilizan ampliamente tanto en pacientes adultos como pediátricos y son responsables de la mayoría de las infecciones relacionadas con catéteres. Estos catéteres se utilizan comúnmente en pacientes críticamente enfermos, incluidos neonatos, que tienen otros muchos factores de riesgo de infección nosocomial. Los pacientes de una unidad de cuidados intensivos (UCI) con un CVC tienen un riesgo 5 veces superior de desarrollo de infección de la sangre que los que no lo tienen.

El empleo de catéteres centrales insertados periféricamente, que se insertan en una vena periférica y terminan en una vena central, ha aumentado

en los pacientes pediátricos. Las tasas de infección parecen ser similares a las de los CVC tunelizados a largo plazo (aproximadamente 2/1.000 catéter-días), pero son más frecuentes otras complicaciones, como fractura, desprendimiento o oclusión.

Cuando se requiere un acceso intravenoso (i.v.) prolongado, puede insertarse un catéter de goma de silicona con manguito o un catéter de poliuretano en la vena cava superior a través de la vena subclavia,cefálica o yugular. El segmento extravascular del catéter pasa a través de un túnel subcutáneo (s.c.) antes de dejar la piel, por lo general en la parte superior del tórax (p. ej., catéter de Broviac o de Hickman). Un manguito alrededor del catéter cerca del sitio de salida induce una reacción fibrótica para sellar el túnel. Los dispositivos totalmente implantados están formados por un catéter central tunelizado conectado a un reservorio s.c. o un puerto con un tabique de silicona autosellable inmediatamente debajo de la piel, que permite un acceso repetido de agujas percutáneas.

La incidencia de infección local (sitio de salida, túnel y bolsa) con catéteres a largo plazo es de 0,2-2,8/1.000 catéter-días. La incidencia de ITCRC con catéteres Broviac o Hickman es de 0,5-11,0/1.000 catéter-días. La incidencia de ITCRC con los dispositivos implantables es mucho menor, de 0,3-1,8/1.000 catéter-días; sin embargo, el tratamiento con nutrición parenteral total (NPT) elimina esta reducción del riesgo por el aumento relativo mucho mayor de la incidencia de infección de los puertos. El riesgo de ITCRC aumenta en los lactantes prematuros, los niños pequeños y los pacientes que reciben NPT.

Infección de la piel y los tejidos blandos asociada a catéter

En presencia de un CVC pueden producirse numerosas infecciones locales. Entre las manifestaciones clínicas de la infección local se incluyen eritema, inflamación y exudado purulento en el sitio de salida o a lo largo del trácto del túnel s.c. del catéter. La **infección del sitio de salida** denota infección localizada en el sitio de salida, sin marcar un trayecto significativo a lo largo del túnel, con frecuencia con exudado purulento. La **infección del tracto tunelizado** indica infección de los tejidos s.c. situados a lo largo de un catéter tunelizado, que puede incluir también secreción serosa o serosanguínea a partir de un seno que drena a lo largo del trayecto del catéter. La **infección del bolsillo** hace referencia a la infección supurativa de la zona s.c. en la que se encuentra un dispositivo totalmente implantado. Puede coexistir la infección de la sangre con infección local.

El diagnóstico de infección local se establece clínicamente, pero debe efectuarse una extensión teñida al Gram y cultivo de cualquier sitio de salida para identificar la causa microbiológica. El origen suele ser contaminación por la flora cutánea o gastrointestinal y los microorganismos más comunes son *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-negativos, *Pseudomonas aeruginosa*, género *Candida* y micobacterias. Un exudado de color verde es muy sugestivo de infección micobacteriana, y han de llevarse a cabo las tinciones y los cultivos adecuados.

El tratamiento de la infección local relacionada con un CVC a corto plazo debe incluir la retirada del dispositivo. La infección del sitio de salida puede resolverse con la sola retirada, pero los síntomas sistémicos deben abordarse con tratamiento antimicrobiano, como se recomienda más adelante en el tratamiento de la ITCRC. En el caso de los CVC a largo plazo, las infecciones del sitio de salida suelen responder a cuidados locales con antibióticos tópicos o sistemáticos solamente. Sin embargo, las infecciones del túnel o de la bolsa requieren la retirada del catéter y el tratamiento con antibióticos por vía sistémica en casi todos los casos. Cuando se retira un CVC como consecuencia de la infección del túnel, también se debe retirar el manguito, que debe ser remitido para cultivo si es posible. En casos de infección micobacteriana, por lo general se requiere un desbridamiento quirúrgico de los tejidos para obtener la curación.

Infección sanguínea relacionada con el catéter

La ITCRC se produce cuando los microorganismos adheridos al CVC son desprendidos al torrente circulatorio, lo que da lugar a bacteriemia. El término **infección del torrente circulatorio relacionada con el catéter** se reserva para una infección del torrente sanguíneo que se demuestra con el cultivo de la punta del CVC o con otras técnicas que está causada por la colonización del dispositivo. Por el contrario, el término más general **infección del torrente circulatorio asociada a un catéter central (ITCAC)** habitualmente se utiliza para el seguimiento y se puede referir a cualquier infección del torrente circulatorio que aparece en un paciente con un CVC, salvo que se pueda identificar un origen alternativo. En el dispositivo, los microorganismos están incluidos en biopelículas como comunidades organizadas. Puede haber colonización incluso en ausencia de síntomas o de cultivos positivos.

Los microorganismos pueden contaminar la superficie externa del CVC durante la inserción o la superficie intraluminal al manejar el sistema conectar del catéter o soluciones de infusión contaminadas. La mayoría de los casos de ITCRC parecen estar causados por colonización intraluminal, pero la colonización externa puede desempeñar un mayor papel en las infecciones relacionadas con catéteres insertados recientemente (<30 días). Predominan los cocos grampositivos y aproximadamente la mitad de las infecciones están causadas por estafilococos coagulasa-negativos. Se aíslan bacterias intestinales gramnegativas en aproximadamente el 20-30% de los episodios, y el 5-10% de los episodios están causados por hongos.

La fiebre sin un foco identificable es la forma de presentación clínica más común de la ITCRC; suelen estar ausentes síntomas y signos locales de los tejidos blandos. El comienzo de fiebre o escalofríos durante o poco después de purgar un catéter es muy sugestivo de ITCRC. También puede haber síntomas y signos de infección complicada, como tromboflebitis séptica, endocarditis o ectima gangrenoso.

Los hemocultivos recogidos antes del comienzo del tratamiento antibiótico son generalmente positivos tanto de los CVC como de la sangre periférica. Es importante no recoger cultivos a menos que se sospeche infección, ya que puede producirse contaminación del hemocultivo, lo que puede llevar a un tratamiento inadecuado. Para ayudar a interpretar los cultivos positivos con contaminantes cutáneos comunes, el hemocultivo debe obtenerse al menos de 2 sitios, preferiblemente incluyendo todas las luces de un CVC y la sangre periférica, antes de dar comienzo al tratamiento antibiótico.

Las pruebas para diferenciar la ITCRC de otras fuentes de bacteriemia en presencia de un CVC incluyen el cultivo de la punta del catéter, hemocultivos cuantitativos o **tiempo diferencial hasta la positividad** de los hemocultivos extraídos desde sitios diferentes. Un diagnóstico definitivo de ITCRC puede ser importante para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la retirada del catéter o de un tratamiento auxiliar. Aunque el cultivo de la punta del CVC puede identificar la ITCRC, imposibilita el rescate del catéter. La técnica disponible más fácilmente para confirmar la ITCRC sin retirada del catéter es el cálculo del tiempo diferencial hasta la positividad entre los hemocultivos obtenidos de un catéter y desde una vena periférica o luz separada. Durante la ITCRC, la sangre obtenida a través de la luz responsable indica generalmente crecimiento al menos 2-3 horas antes que en sangre periférica o luces no colonizadas por una mayor carga de un microorganismo intraluminal. Se han de obtener unos volúmenes de sangre idénticos de modo simultáneo de cada sitio y se requiere un sistema de hemocultivo monitorizado continuamente. La especificidad de esta prueba es buena (94-100%), y la sensibilidad es buena cuando se dispone de un cultivo de sangre periférica (aproximadamente el 90%), pero peor cuando se comparan 2 luces de un CVC (64%). Cuando sea factible, un hemocultivo cuantitativo que muestre al menos una cifra 3 veces superior de microorganismos de sangre central en comparación con sangre periférica es también diagnóstico.

El tratamiento de la ITCRC relacionada con **dispositivos de acceso vascular a largo plazo** (Hickman, Broviac, dispositivos totalmente implantables) con antibióticos sistémicos es satisfactorio en muchas infecciones bacterianas sin retirada del dispositivo. El tratamiento antibiótico debe dirigirse al patógeno aislado y administrarse durante un total de 10-14 días desde el momento en que se conoce el resultado del hemocultivo. Hasta disponer de la identificación y las pruebas de sensibilidad, generalmente está indicado el tratamiento empírico, basado en los datos de sensibilidad antimicrobiana local y que incluye generalmente **vancomicina** más un aminoglucósido antipseudomonas (p. ej., gentamicina), penicilina (p. ej., piperacilina-tazobactam) o cefalosporina (p. ej., ceftazidima o cefepima). Debe iniciarse un tratamiento con una equinocandina o un antifúngico azólico si se sospecha fungemia. En los pacientes con antecedentes de ITCRC por un microorganismo resistente tratados sin extracción del CVC generalmente se debe administrar un tratamiento empírico inicial dirigido contra este microorganismo, porque son frecuentes las recurrencias.

Se ha propuesto el **sellado antibiótico del catéter**, con administración de soluciones de altas concentraciones de antibióticos o etanol que permanecen en el catéter hasta 24 horas para mejorar el desenlace cuando se utiliza como adyuvante al tratamiento sistémico. Se recomiendan los sellados antibióticos en pacientes que reciben diálisis y en los que no pueden recibir frecuentemente antibióticos a través del CVC, pero las pruebas no sugieren que el uso sistemático de tratamiento de sellado sea beneficioso en otras poblaciones de pacientes, e incluso puede ser perjudicial. El tratamiento de sellado con etanol incrementa el riesgo de oclusión del CVC, y ambas situaciones pueden llevar a retrasos en la necesaria extracción del CVC.

Si los hemocultivos siguen siendo positivos después de 72 horas de tratamiento adecuado, o si el paciente empeora clínicamente, se debe retirar el dispositivo. Es común, y puede ser grave, el fracaso del tratamiento de rescate de la ITCRC en infecciones causadas por *S. aureus* (aproximadamente el 50%), géneros *Candida* (>70%) y *Mycobacterium* (>70%), aunque son

prometedores algunos informes de casos clínicos de curación con sellado antimicrobiano. Otras indicaciones para la retirada de un catéter a largo plazo son la sepsis grave, la tromboflebitis supurativa y la endocarditis. Está indicado el tratamiento prolongado (4-6 semanas) en la bacteriemia o fungemia persistente a pesar de la retirada del catéter, porque puede representar una endocarditis infecciosa o una tromboflebitis no detectada. Para tomar la decisión de intentar el rescate del catéter se sopesará el riesgo y el impacto clínico de la infección persistente o de recidiva frente al riesgo de una intervención quirúrgica.

La ITCRC puede complicarse por otras infecciones intravasculares como la tromboflebitis séptica o la endocarditis. Puede sugerirse la presencia de estas afecciones por la preexistencia de factores de riesgo (como cardiopatía congénita), signos y síntomas, o bacteriemia o fungemia persistente 72 horas después de la retirada del dispositivo y de tratamiento adecuado. No se recomienda un cribado en busca de estas complicaciones en niños por lo demás de bajo riesgo, incluso en los que tienen infección por *S. aureus*, ya que la frecuencia global es baja y puede ser difícil interpretar las pruebas, lo que puede llevar a un tratamiento inadecuado.

Prevención de la infección

Los catéteres deben retirarse de modo habitual cuando ya no sean necesarios. Aunque la prevalencia de infección aumenta con la duración prolongada del uso del catéter, la sustitución de rutina de un CVC requerido, ya sea en un nuevo sitio o sobre una guía de alambre, da lugar a una morbilidad significativa y no se recomienda. La prevención óptima de las infecciones relacionadas con dispositivos de acceso vascular a largo plazo incluye «paquetes» de intervenciones, como una técnica meticulosa de inserción quirúrgica en un ambiente similar a un quirófano, evitar bañarse o nadar (excepto con dispositivos totalmente implantables) y un meticuloso cuidado del catéter. Las soluciones de sellado de antibióticos, la taurolidina o el etanol, la heparina con conservantes y los tapones impregnados en alcohol, así como los catéteres impregnados o recubiertos con antimicrobianos, reducen el riesgo de ITCRC y pueden ser también apropiados en poblaciones de alto riesgo. No hay datos de que la sustitución sistemática de los catéteres periféricos a corto plazo permita prevenir la flebitis y otras complicaciones en niños, por lo que solo se deben sustituir cuando esté indicado desde el punto de vista clínico (p. ej., por flebitis, disfunción o desplazamiento).

DERIVACIONES DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Las derivaciones de líquido cefalorraquídeo (LCR) se emplean en el tratamiento de los niños con hidrocefalia. El procedimiento habitual consiste en emplear un dispositivo de goma de silicona con una porción proximal insertada en el ventrículo, una válvula unidireccional y un segmento distal que desvía el LCR desde los ventrículos hacia la cavidad peritoneal (derivación **ventriculoperitoneal [VP]**) o hacia la aurícula derecha (derivación **ventriculoauricular [VA]**). La incidencia de infección de la derivación es del 1-20% (media, 10%). Las tasas más altas se han descrito en los lactantes más pequeños, en pacientes con infecciones de la derivación previas y en ciertas causas de hidrocefalia. La mayoría de las infecciones son el resultado de la contaminación intraoperatoria por flora dérmica de la herida quirúrgica. Así pues, en más de la mitad de los casos se aíslan estafilococos coagulasa-negativos. *S. aureus* se aísla en aproximadamente un 20% de los casos y los bacilos gramnegativos, en un 15%.

Se han descrito cuatro síndromes distintos: colonización de la derivación, infección asociada con infección de la herida, infección distal con peritonitis e infección asociada con meningitis. Lo más frecuente es la **colonización de la derivación** con síntomas inespecíficos que reflejan un mal funcionamiento de la misma y no la infección de la derivación en sí misma. Los síntomas asociados con colonización de la derivación VP comprenden letargo, cefalea, vómitos, fontanela a tensión y dolor abdominal. Con frecuencia hay también fiebre, pero puede ser <39 °C. Los síntomas suelen aparecer a los pocos meses de la intervención. Los síntomas sistémicos asociados con colonización de la derivación VA son más graves y los síntomas específicos de mal funcionamiento de la derivación con frecuencia están ausentes. Los émbolos pulmonares sépticos, la hipertensión pulmonar y la endocarditis infecciosa son complicaciones frecuentes de la colonización de la derivación VA. La colonización crónica de esta derivación puede causar una glomerulonefritis hipocomplementémica como consecuencia del depósito de complejos antígeno-anticuerpo en los glomérulos, denominada nefritis de la derivación; entre los hallazgos clínicos se incluyen hipertensión, hematuria microscópica, elevación del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina sérica, y anemia.

El diagnóstico se realiza por tinción de Gram, microscopia, bioquímica y cultivo del LCR. El LCR debe obtenerse por aspiración directa de la derivación antes de la administración de antibióticos, ya que el LCR obtenido por

punción lumbar o ventricular suele ser estéril. Es infrecuente observar signos de ventriculitis y los hallazgos en el LCR pueden ser solo mínimamente anormales. Los resultados de los hemocultivos suelen ser positivos en la colonización de la derivación VA pero negativos en la colonización VP.

La **infección de la herida** se presenta con eritema, hinchazón, supuración y/o dehisencia a lo largo del trácto de la derivación y a menudo se produce en los primeros días o semanas tras la intervención. *S. aureus* es el germen que más frecuentemente se aísla. Además de los hallazgos de la exploración física, suele haber fiebre y eventualmente no aparecen signos de mal funcionamiento en la mayoría de los casos.

La infección distal de las derivaciones VP con **peritonitis** se presenta como síntomas abdominales, en general sin evidencia de mal funcionamiento de la derivación. La patogenia parece estar relacionada con la perforación del intestino en el momento de la colocación de la derivación VP o la translocación bacteriana a través de la pared intestinal. Así, predominan los aislados gramnegativos, y las infecciones mixtas son frecuentes. Los microorganismos implicados de manera habitual se aíslan únicamente de la porción distal de la derivación.

Los patógenos comunes responsables de **meningitis** adquirida en la comunidad, como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b, también pueden ser algunas veces causa de meningitis bacteriana en los pacientes con derivaciones. La presentación clínica es similar a la de la meningitis bacteriana aguda en otros niños (v. cap. 621.1).

El **tratamiento** de la colonización de la derivación incluye la retirada de la derivación y tratamiento antibiótico sistémico dirigido frente a los microorganismos aislados. El tratamiento sin extracción de la derivación raras veces es eficaz, y no se debe intentar de forma sistemática. Después de la recogida de muestras apropiadas para cultivo, el tratamiento empírico suele ser vancomicina más un agente antipseudomonas con una penetración en LCR relativamente buena como ceftazidima o meropenem. El tratamiento definitivo debe dirigirse frente al microorganismo aislado y tener en cuenta la mala penetración de la mayoría de los antibióticos en el LCR a través de unas meninges no inflamadas. En consecuencia, los antibióticos intraventriculares pueden estar indicados, pero por lo general se reservan a menos que existan datos de fracaso terapéutico. Si el germen aislado es sensible, el tratamiento de elección es una penicilina antiestafilocócica parenteral con o sin vancomicina. Si el microorganismo es resistente a las penicilinas, se recomienda vancomicina sistémica y posiblemente intraventricular. En los casos de infección por gramnegativos, la administración de una cefalosporina de tercera generación con o sin un aminoglucósido intraventricular es eficaz. Cuando se emplean antibióticos intraventriculares, es necesario monitorizar los niveles en el LCR para evitar toxicidad.

Para obtener la curación se requiere la **extracción** del dispositivo colonizado, y la sustitución final debe retrasarse hasta que se documente la esterilidad de los cultivos del LCR. Muchos neurocirujanos retiran inmediatamente la derivación y colocan un drenaje ventricular externo para aliviar la presión intracranal (PIC), con una sustitución de la derivación en dos estadios una vez se haya confirmado la esterilización del LCR. Otros optan por exteriorizar inicialmente la extremidad distal de la derivación y sustituir esta en un procedimiento de un solo estadio una vez que los cultivos del LCR permanecen estériles durante 48-72 horas. Se deben obtener cultivos diariamente del LCR hasta que se documente su esterilidad en 2-3 muestras consecutivas y se debe continuar con los antibióticos durante al menos 10 días después de la esterilización documentada del LCR. Los microorganismos gramnegativos pueden requerir una mayor duración (hasta 21 días). El recuento leucocitario en el LCR suele aumentar durante los primeros 3-5 días de tratamiento adecuado y por si solo no nos debe causar preocupación de fracaso terapéutico. La infección de la derivación distal con peritonitis y la infección de la herida se tratan de modo similar.

El tratamiento de la **meningitis bacteriana** por patógenos adquiridos en la comunidad típicos como meningococo o neumococo suele requerir solo tratamiento antibiótico sistémico. No se requiere la sustitución de la derivación en ausencia de un mal funcionamiento del dispositivo, mala respuesta clínica, positividad persistente de los cultivos del LCR o recidiva de la infección después del tratamiento antibiótico.

Prevención de la infección

Para prevenir la infección de la derivación son necesarias una preparación cutánea y una técnica quirúrgica meticulosa. Con el fin de reducir la incidencia de infección se utilizan antibióticos sistémicos e intraventriculares, derivaciones impregnadas en antibiótico y tubos de derivación sumergidos previamente en antibiótico, con resultados dispares. Los antibióticos pro-

filácticos sistémicos administrados antes de la inserción de la derivación y durante esta técnica pueden reducir el riesgo de infección y se deben utilizar de forma sistemática, aunque no se deben mantener durante más de 24 horas después de la operación. Parece que los catéteres impregnados de antibiótico también reducen el riesgo de infección, y pueden utilizarse en pacientes de alto riesgo cuando se dispone de estos dispositivos.

SONDAS URINARIAS

Las sondas urinarias son una causa frecuente de infección, con aproximadamente 14 infecciones por cada 1.000 ingresos. Como ocurre con otros dispositivos, los microorganismos se adhieren a la superficie de la sonda y establecen una biopelícula que permite su proliferación. La presencia física de la sonda disminuye las defensas del huésped al impedir el vaciado completo de la vejiga. Esto proporciona a los microorganismos un medio adecuado para su crecimiento, distiende la uretra y bloquea las glándulas periuretrales. Casi todos los pacientes sondados durante más de 30 días desarrollan una bacteriuria. La carga de microorganismos en la infección urinaria (IU) asociada a la sonda es típicamente $\geq 10,000$ unidades formadoras de colonias/ml. Se pueden utilizar unos umbrales menores cuando haya un elevado índice de sospecha, pero estos episodios pueden representar colonización más que infección. Se realizarán cultivos de orina solo en los pacientes sondados cuando se sospeche infección, ya que la colonización asintomática es ubicua y puede llevar a un tratamiento excesivo y a un posterior desarrollo de resistencia bacteriana. Los microorganismos predominantes en las IU relacionadas con la sonda son los bacilos gramnegativos y el género *Enterococcus*; los estafilococos coagulasa-negativos son responsables de un 15% de las IU asociadas con catéter. Las IU sintomáticas deben tratarse con antibióticos y con la retirada de la sonda. La colonización de la sonda por el género *Candida* es común, pero rara vez lleva a infección invasiva, y el tratamiento no tiene una repercusión a largo plazo sobre la colonización. Por tanto, no se recomienda el tratamiento de la candiduria o la bacteriuria asintomática excepto en neonatos, pacientes inmunodeprimidos y aquellos con obstrucción del tracto urinario.

Prevención de la infección

Todas las sondas urinarias aumentan el riesgo de infección, por lo que debe evitarse usarlas de modo inadecuado. Una vez colocadas, su duración de uso debe ser la mínima imprescindible. Los avances tecnológicos han dado lugar al desarrollo de catéteres impregnados de antibióticos o de plata que se asocian con menores tasas de infección. La profilaxis antibiótica no reduce significativamente la tasa de infección en los catéteres de larga duración, pero aumenta claramente el riesgo de infección por microorganismos resistentes a antibióticos.

CATÉTERES DE DIÁLISIS PERITONEAL

Durante el primer año de diálisis peritoneal por insuficiencia renal terminal, un 65% de los niños tendrán uno o más episodios de peritonitis. La entrada de bacterias se debe a la contaminación luminal o periluminal del catéter o a la translocación a través de la pared intestinal. La infección hematogena es rara. Las infecciones pueden estar localizadas en el orificio de salida y/o estar asociadas con peritonitis. Los microorganismos responsables de peritonitis son estafilococos coagulasa-negativos (30-40%), *S. aureus* (10-20%), estreptococos (10-15%), *Escherichia coli* (5-10%), género *Pseudomonas* (5-10%), otras bacterias gramnegativas (5-15%), género *Enterococcus* (3-6%) y hongos (2-10%). *S. aureus* es más frecuente en las infecciones localizadas en el orificio de salida o en el túnel (42%). La mayoría de los episodios de infección se deben a la flora del paciente y los portadores de *S. aureus* tienen tasas de infección más altas en comparación con los no portadores.

Las manifestaciones clínicas de peritonitis pueden ser sutiles y consistir en fiebre con dolor abdominal leve o inflamación. Un líquido peritoneal turbio puede ser el signo inicial y predominante. Cuando hay peritonitis, el recuento celular del líquido peritoneal suele ser mayor de 100 leucocitos/ μl . Cuando se sospeche peritonitis, el líquido de diálisis debe someterse a recuento celular, tinción de Gram y cultivo. La tinción de Gram es positiva en hasta un 40% de los casos de peritonitis.

Los pacientes con un líquido turbio y síntomas clínicos deberán recibir tratamiento empírico, preferiblemente guiado por los resultados de una tinción de Gram. Si no se visualizan microorganismos, se administrará vancomicina o bien un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera o cuarta generación con actividad antipseudomonas por vía intraperitoneal. Se deben determinar los niveles en sangre de glucopéptidos y aminoglucósidos. Los pacientes sin líquido turbio y con síntomas mínimos pueden

suspender el tratamiento hasta que se obtengan los resultados del cultivo. Una vez identificada la causa mediante cultivo, pueden requerirse cambios en el tratamiento. Se puede añadir rifampicina oral como tratamiento complementario en los casos de infección por *S. aureus*, aunque se deben tener en consideración las interacciones medicamentosas. La peritonitis por *Candida* se debe tratar con extracción de la sonda y fluconazol intraperitoneal u oral o una equinocandina i.v., como caspofungina o micafungina, dependiendo del género de *Candida*. La retención de la sonda se ha asociado a recurrencias casi inevitables de mayor riesgo de mortalidad en estudios en adultos. El tratamiento dura un mínimo de 14 días y se prolonga a 21-28 días cuando se debe a *S. aureus*, género *Pseudomonas* y bacterias gramnegativas resistentes y a 28-42 días cuando se debe a hongos. Los episodios repetidos de peritonitis por el mismo microorganismo en las 4 semanas siguientes al tratamiento deben llevar a valorar la retirada del catéter o a intentar el rescate mediante la administración de un fibrinolítico y un ciclo más prolongado de tratamiento antibiótico, de 6 semanas.

En cualquier caso, si la infección no se resuelve con el tratamiento adecuado o si el estado del paciente empeora, se debe retirar el catéter. Las infecciones del orificio de salida o del trayecto del túnel pueden producirse independientemente de la peritonitis, o pueden precederla. Se deben administrar los antibióticos adecuados según los resultados de la tinción de Gram y del cultivo y se administran típicamente por vía sistémica solamente a menos que haya también peritonitis. Algunos expertos recomiendan retirar el catéter peritoneal si se aíslan *Pseudomonas* u hongos.

Prevención de la infección

Además de los hábitos higiénicos, la aplicación regular de mupirocina o gentamicina en el punto de salida reduce las infecciones del orificio de salida y la peritonitis. Algunos médicos no recomiendan la pomada de gentamicina por el riesgo de infección por bacterias resistentes a gentamicina. Debe considerarse la profilaxis antibiótica sistémica en el momento de la inserción del catéter, si hay contaminación accidental y en el momento de los procedimientos odontológicos. Puede considerarse la profilaxis antifúngica con nistatina o fluconazol oral durante el tratamiento antibiótico para prevenir la infección por hongos.

PRÓTESIS ORTOPÉDICAS

Las prótesis ortopédicas se usan poco en los niños. La infección suele seguir a la introducción de los microorganismos durante la cirugía por contaminación vehiculada por el aire o inoculación directa, o por disseminación hematogena o contigua a partir de una infección adyacente. La infección posquirúrgica precoz se da en las 2-4 semanas tras la cirugía y suele manifestarse como fiebre, dolor y síntomas locales de infección de la herida. La valoración precoz con aislamiento del microorganismo por aspiración articular o cultivo intraoperatorio, el desbridamiento quirúrgico y el tratamiento antimicrobiano contribuirán a salvar el implante si la duración de los síntomas es de menos de 1 mes, la prótesis es estable y el patógeno es sensible a antibióticos. Las infecciones crónicas se dan más de 1 mes tras la cirugía y con frecuencia son producidas por microorganismos de baja virulencia que contaminan el implante en el momento de la cirugía o por problemas en la cicatrización de la herida. Las manifestaciones habituales son dolor y deterioro de la función. También puede haber síntomas locales como eritema, hinchazón o drenaje. Estas infecciones responden mal al tratamiento antibiótico y suelen requerir la retirada del implante en 1 o 2 fases. Puede considerarse la irrigación y el desbridamiento quirúrgico del sitio, con conservación de la prótesis y tratamiento antibiótico supresor a largo plazo, pero la erradicación de la infección parece ser infrecuente. Las infecciones hematogénas agudas se suelen observar transcurridos 2 años o más de la intervención. En ocasiones se intenta la retención de la prótesis, pero son insuficientes los datos a largo plazo para determinar la tasa de éxitos. Si se considera la cirugía de rescate, se recomienda un pronto desbridamiento y un tratamiento antibiótico apropiado. Como con otros dispositivos a largo plazo, los microorganismos más frecuentes son estafilococos coagulasa-negativos y *S. aureus*. Con tratamiento antibiótico previo, el cultivo de la prótesis puede ser negativo; en estas situaciones se dispone de técnicas moleculares para identificar el microorganismo, aunque hay pocos datos sobre su sensibilidad y especificidad.

Se ha propuesto la profilaxis sistémica antibiótica, el cemento óseo con antibiótico y los quirófanos con flujo de aire laminar para reducir la infección. Por el momento, los resultados de los ensayos clínicos son contradictorios.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 3

Tratamiento antibiótico

Capítulo 207

Principios del tratamiento antibacteriano

Mark R. Schleiss

El tratamiento antibiótico en niños plantea retos diversos. Un problema desalentador es la escasez de datos sobre farmacocinética y dosificación pediátricas para algunos compuestos; como consecuencia, las recomendaciones pediátricas se extrapolan de estudios en adultos. Un segundo reto es la necesidad de que el clínico considere las diferencias importantes entre grupos de edad pediátrica con respecto a las especies patogénicas responsables de la mayor parte de las infecciones bacterianas. Hay que considerar la dosis adecuada para la edad y la toxicidad teniendo en cuenta el estado del desarrollo y la fisiología de los lactantes y niños. Por último, el estilo del empleo por los pediatras de los antibióticos en los niños, particularmente los lactantes pequeños, tiene algunas diferencias importantes en comparación con el empleo de los antibióticos en los pacientes adultos.

El tratamiento antibiótico específico se determina de manera óptima a partir del **diagnóstico microbiológico**, basado en el aislamiento del patógeno de una localización normalmente estéril, y se apoya en las pruebas de sensibilidad. Sin embargo, dadas las dificultades inherentes que pueden surgir en la recogida de muestras de los pacientes pediátricos y dado el mayor riesgo de mortalidad y discapacidad asociadas con la infección bacteriana grave en los niños muy pequeños, gran parte de la práctica clínica de las enfermedades infecciosas en pediatría se fundamenta en el diagnóstico clínico, empleando **empíricamente** los antibacterianos administrados antes o incluso sin la eventual identificación del patógeno específico. Aunque cada vez se insiste más en la importancia de utilizar el tratamiento empírico con poca frecuencia (para no seleccionar microorganismos resistentes), hay algunas situaciones en las que se deben administrar antimicrobianos antes de confirmar la presencia de un patógeno bacteriano específico. Esto es particularmente importante en el tratamiento del recién nacido o del lactante menor de 30 días de edad con fiebre o con aspecto de gravedad.

En la toma de decisiones sobre el tratamiento antibacteriano empírico en niños influyen varias consideraciones clave. Es importante conocer el diagnóstico diferencial de los patógenos probables dependiendo de la edad. Esta información afecta a la elección del fármaco, a su dosis, al intervalo entre dosis y a la vía de administración (oral o parenteral). Una anamnesis y una exploración física completas, junto con las pruebas de laboratorio y de imagen adecuadas, resultan fundamentales para establecer el diagnóstico, información que a su vez afecta a la elección del fármaco, a su dosis y al grado de urgencia de su administración. La historia vacunal puede conferir una reducción del riesgo en relación con algunas infecciones invasivas (p. ej., *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*), pero no necesariamente la desaparición del mismo. El riesgo de infecciones bacterianas graves en la práctica pediátrica también se ve afectado por el estado inmunológico del niño, que puede estar comprometido debido a la inmadurez del sistema (neonatos), a enfermedades subyacentes y a tratamientos asociados (v. cap. 205). Las infecciones en niños inmunodeficientes pueden deberse a bacterias no consideradas patogénicas en los inmunocompetentes. La presencia de cueros extraños (dispositivos médicos) también aumenta el riesgo de infecciones bacterianas (v. cap. 206). Se debe considerar la posible afectación del sistema nervioso central (SNC) en todos los pacientes pediátricos con infecciones bacterianas graves, ya que muchos casos de bacteriemia en la infancia tienen un riesgo significativo de diseminación hematogena al SNC.

Otro factor que hay que considerar son los patrones de **resistencia a antimicrobianos** en la comunidad y el tratamiento empírico del posible patógeno. La resistencia a penicilinas y cefalosporinas es ya frecuente en cepas de *S. pneumoniae*, lo que a menudo hace necesario el empleo de otras

clases de antibióticos. De modo similar, la alarmante emergencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (**SARM**) adquirido en la comunidad ha complicado aún más la elección de la antibioterapia contra este patógeno. Las bacterias gramnegativas (Enterobacteriaceae) productoras de β-lactamasas de espectro extendido (**BLEE**) han reducido la eficacia de las penicilinas y cefalosporinas. Además, las Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemes son un problema creciente en los pacientes hospitalizados, particularmente en niños con relación epidemiológica con regiones del mundo, como la India, en las que se encuentran con frecuencia estas cepas.

La resistencia a antibióticos resulta de múltiples modificaciones del genoma bacteriano (**tablas 207.1 y 207.2**). Entre los mecanismos implicados se incluyen la inactivación enzimática del antibiótico, la disminución de la permeabilidad de la membrana celular a los antibióticos intracelulares, el bombeo de antibióticos hacia el exterior de la bacteria, la protección o alteración del punto de acción del antibiótico, el exceso de zonas de acción y la evitación del sitio de acción antimicrobiano.

La resistencia a antimicrobianos ha alcanzado *dimensiones críticas*, accionada por la aparición de nuevos mecanismos de resistencia (p. ej., carbapenemas, como las carbapenemas asociadas a *Klebsiella pneumoniae* o **CKP**) y por el empleo excesivo de antibióticos, tanto en los centros clínicos como en otros campos, como las industrias agrícolas y pecuarias. Este aumento en la resistencia a antibióticos ha hecho que algunas infecciones bacterianas que se encuentran en la práctica clínica sean virtualmente intratables. Por ello, hay una urgente necesidad de desarrollar nuevos antimicrobianos, además de volver a descubrir algunos antibióticos antiguos que han caído en desuso en las últimas décadas pero que siguen siendo activos frente a microorganismos resistentes. Es fundamental que los médicos utilicen los antibióticos solamente cuando sea necesario, con el espectro antimicrobiano lo más estrecho posible, para ayudar a impedir la aparición de resistencias. La defensa de las **vacunas**, sobre todo la vacuna antineumocócica conjugada, puede disminuir también la presión selectiva que ejerce el empleo antimicrobiano excesivo sobre la resistencia.

La acción efectiva del antibiótico requiere el logro de unas concentraciones terapéuticas del fármaco en el foco de infección. Aunque la determinación de la concentración de antibiótico en el lugar de infección es una medida no siempre posible de realizar, pueden medirse las concentraciones plasmáticas

Tabla 207.1 Mecanismos de resistencia a los antibióticos β-lactámicos

- I. Alteración de la diana (PBP)
- A. Disminución de la afinidad de la PBP al antibiótico β-lactámico
 - 1. Modificación de la PBP existente
 - a. Creación de PBP mosaico(1)Inserción de nucleótidos obtenidos de bacterias vecinas (p. ej., *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina)(2)Mutación de un gen estructural de la PBP(s) (p. ej., *Haemophilus influenzae* β-lactamasa-negativo resistente a ampicilina)
 - 2. Importación de nueva PBP (p. ej., *mecA* en *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina)
- II. Destrucción del antibiótico β-lactámico
 - A. Aumento de la producción de β-lactamasas, carbapenemas
 - 1. Adquisición de un promotor más eficiente
 - a. Mutación del promotor existente
 - b. Importación de uno nuevo
 - 2. Desregulación del control de la producción de β-lactamasa
 - a. Mutación de los genes reguladores (p. ej., *ampD* en *Enterobacter cloacae* con «desrepresión estable»)
 - B. Modificación de la estructura de la β-lactamasa residente
 - 1. Mutación de genes estructurales (p. ej., **BLEE** en *Klebsiella pneumoniae*)
 - C. Importación de nuevas β-lactamasas con distinto espectro de actividad
- III. Disminución de la concentración del antibiótico β-lactámico en el interior de la célula
 - A. Restricción de su entrada (pérdida de porinas)
 - B. Bombeo al exterior (mecanismos de expulsión)

BLEE, β-lactamasas de espectro extendido. PBP, proteína de unión a penicilina.

Adaptada de Opal SM, Pop-Vicas A: Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 18-4).

Tabla 207.2 Enzimas modificadoras de aminoglucósidos*

ENZIMAS	ANTIBIÓTICOS USUALES MODIFICADOS	GÉNEROS COMUNES
FOSFORILACIÓN		
APH(2')	K, T, G	SA, SR
APH(3')-I	K	E, PS, SA, SR
APH(3')-III	K ± A	E, PS, SA, SR
ACETILACIÓN		
AAC(2')	G	PR
AAC(3)-I	±T, G	E, PS
AAC(3)-III, -IV o -V	K, T, G	E, PS
AAC(6')	K, T, A	E, PS, SA
ADENILACIÓN		
ANT(2')	K, T, G	E, PS
ANT(4')	K, T, A	SA
ENZIMAS BIFUNCIONALES		
AAC(6')-APH(2')	G, Ar	SA, Ent
AAC(6')-lbc	G, K, T, FQ*	E

*Las enzimas modificadoras de aminoglucósidos confieren resistencia a antibióticos mediante tres reacciones generales: N-acetilación, O-nucleotidilación y O-fosforilación. Para cada una de estas reacciones generales, hay varias enzimas diferentes que atacan un grupo amino o hidroxilo específico.

A, amikacina; AAC, aminoglucósido acetiltransferasa; ANT, aminoglucósido nucleotidiltransferasa; APH, aminoglucósido fosfotransferasa; cr, resistencia a ciprofloxacino; Ar, arbekacina; E, Enterobacteriaceae; Ent, enterococos; FQ, fluoroquinolona (acetila el anillo piperazínico en algunas fluoroquinolonas); G, gentamicina; K, kanamicina; PR, Providencia-Proteus; PS, Pseudomonas; SA, estafilococos; SR, estreptococos; T, tobramicina.

Adaptada de Opal SM, Pop-Vicas A: Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editores: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 18-5).

y emplear esta medida como marcador sustitutivo para conseguir el efecto deseado a nivel tisular. Hay varias concentraciones plasmáticas objetivo para distintos antibióticos, y se determinan mediante los valores pico y valle y el área bajo la curva de concentración del fármaco (fig. 207.1). Estas concentraciones son a su vez un reflejo de la vía de administración (intramuscular [i.m.], vía oral [v.o.]), la absorción del fármaco, el volumen de distribución, la semivida de eliminación y las interacciones medicamentosas que pueden aumentar o disminuir la inactivación del antibiótico o resultar en synergismo o antagonismo antimicrobiano (fig. 207.2).

USO ESPECÍFICO DE ANTIBIÓTICOS EN NIÑOS: EDAD Y RIESGO

Neonatos

Los agentes causantes de las infecciones neonatales se adquieren habitualmente en torno al momento del parto. Por tanto, la antibioterapia empírica debe tener en cuenta la importancia de estos microorganismos (v. cap. 129). Entre las causas de sepsis neonatal, el *estreptococo del grupo B* (EGB) es el más frecuente. Aunque la profilaxis antibiótica intraparto administrada a mujeres con alto riesgo de transmisión de EGB al niño ha reducido en gran medida la incidencia de esta infección en neonatos, particularmente en relación con la enfermedad de inicio temprano, las infecciones por EGB siguen siendo frecuentes en la práctica clínica (v. cap. 211). Otros patógenos frecuentes causantes de sepsis neonatal son las bacterias gramnegativas adquiridas desde el canal del parto, especialmente *Escherichia coli*. Aunque menos frecuente, *Listeria monocytogenes* es un patógeno importante que se debe tener en consideración por ser resistente intrínsecamente a las cefalosporinas, que se emplean con frecuencia como tratamiento empírico en las infecciones bacterianas graves en los niños pequeños. La bacteriemia y la meningitis por *Salmonella* a escala mundial son infecciones bien reconocidas en lactantes. Todos estos microorganismos pueden asociarse con meningitis en el neonato; por tanto, siempre habrá que considerar la punción lumbar en el contexto de las infecciones bacterianas en este grupo de edad, y, si no se puede descartar una meningitis, el tratamiento antibiótico debe incluir fármacos que crucen la barrera hematoencefálica.

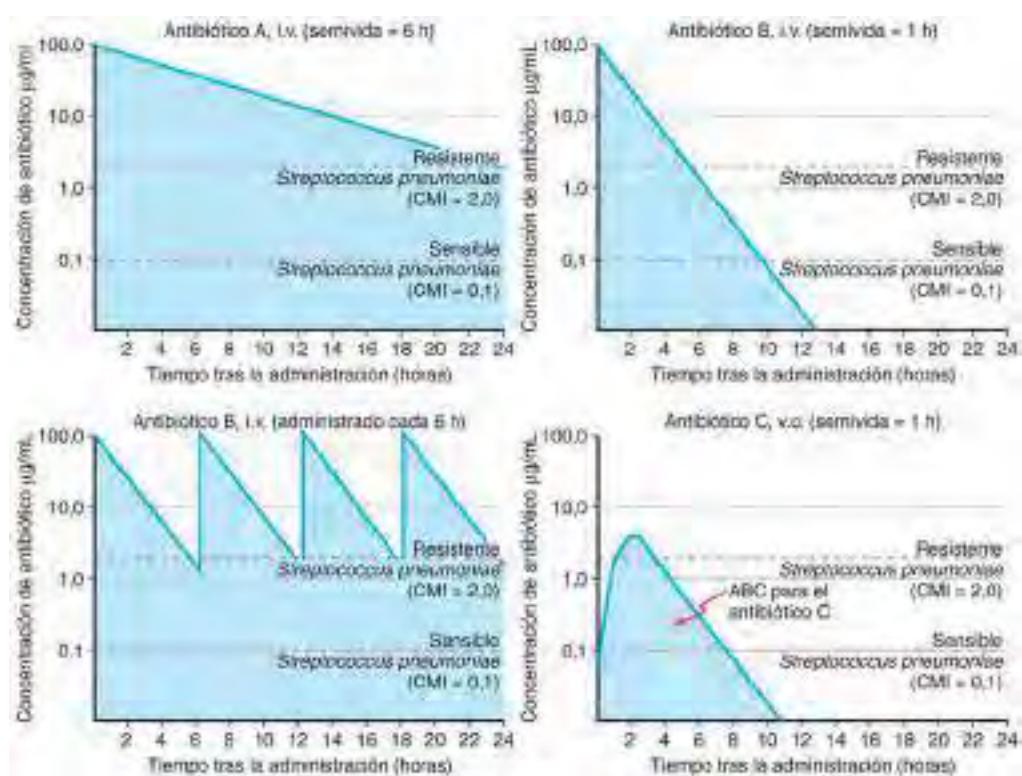


Fig. 207.1 Área bajo la curva (ABC, área sombreada) de diferentes antibióticos. El ABC proporciona una medida de la exposición antibiótica de las bacterias. La mayor exposición se produce cuando se administran antibióticos con una larga semivida plasmática y por vía parenteral (panel superior izquierdo, antibiótico A). La menor exposición se da con la administración oral (panel inferior derecho, antibiótico C). La dosificación diaria del antibiótico B (panel superior derecho) proporciona una menor exposición que cuando se administra el mismo antibiótico cada 6 horas (panel inferior izquierdo). CMI, concentración mínima inhibitoria. (De Pong AL, Bradley JS: Guidelines for the selection of antibacterial therapy in children, Pediatr Clin North Am 52:869-894, 2005.)

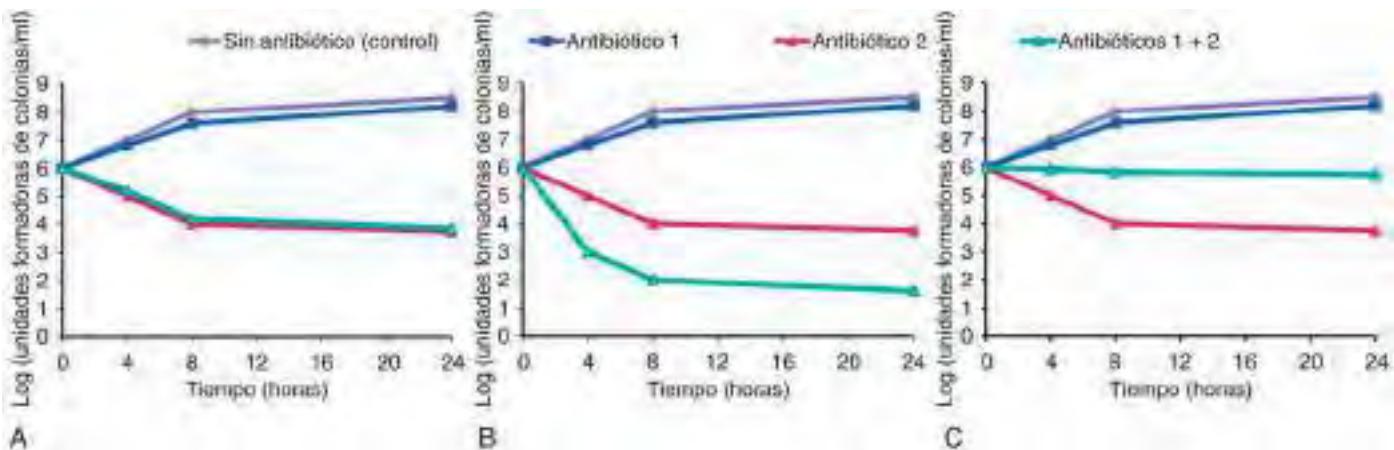


Fig. 207.2 Efectos antibacterianos de combinaciones de antibióticos. **A.** La combinación de los antibióticos 1 y 2 es *indiferente*; la destrucción de las bacterias por el antibiótico 2 no se modifica cuando se añade el antibiótico 1. **B.** La combinación de los antibióticos 1 y 2 produce *sinergismo*; la muerte de las bacterias por el antibiótico 2 aumenta significativamente cuando se añade el antibiótico 1 a una concentración subinhibitoria. **C.** La combinación de los antibióticos 1 y 2 es *antagónica*; la muerte de bacterias por el antibiótico 2 disminuye cuando está presente el antibiótico 1. (De Eliopoulos GM, Moellering RC Jr: Principles of anti-infective therapy. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig 17-1.)

Niños mayores

La elección de antibióticos en niños pequeños y en niños mayores estaba orientada a la sensibilidad única de este grupo de edad a la enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b (*Hib*; v. cap. 221). Con el advenimiento de las vacunas conjugadas contra *Hib*, la incidencia de enfermedad invasiva ha disminuido de modo espectacular. Sin embargo, aún se producen brotes, que se han observado en el contexto del rechazo de las vacunas por parte de los padres. Así pues, sigue siendo importante utilizar antimicrobianos activos frente a *Hib* en muchas situaciones clínicas, especialmente si puede tratarse de una meningitis. Otros patógenos que hay que considerar en este grupo de edad son *E. coli*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *S. aureus*. En la práctica clínica es frecuente encontrar cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y cefalosporinas. De igual forma, SARM es muy prevalente en niños en el medio ambulatorio. La resistencia de *S. pneumoniae* y de SARM se debe a mutaciones que confieren alteraciones en las proteínas de unión a penicilinas, las dianas moleculares de la actividad de penicilinas y cefalosporinas (v. tabla 207.1).

Dependiendo del diagnóstico específico, otros patógenos que afectan a niños mayores son *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae* no tipificable (no encapsulado) y *Mycoplasma pneumoniae*, que pueden causar infecciones en el área otorrinolaringológica y neumonías; estreptococo del grupo A, que causa faringitis, infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis, artritis séptica y, rara vez, bacteriemia con síndrome de shock tóxico; *Kingella kingae*, que causa infecciones de huesos y articulaciones; estreptococo del grupo viridans y *Enterococcus*, que causan endocarditis; y el género *Salmonella*, que causa enteritis, bacteriemia, osteomielitis y artritis séptica. Las infecciones bacterianas transmitidas por vectores, como las causadas por *Borrelia burgdorferi*, *Rickettsia rickettsii* y *Anaplasma phagocytophilum*, se detectan con una frecuencia cada vez mayor en algunas regiones; los cambios en la epidemiología son desencadenados por el cambio climático. Esta complejidad pone de manifiesto la importancia de formular un diagnóstico diferencial completo en los niños en los que se sospechan infecciones bacterianas graves, incluyendo la evaluación de la gravedad de la infección en paralelo con la consideración de las tendencias epidemiológicas de la enfermedad a nivel local, y también el conocimiento de los patrones de sensibilidad a antimicrobianos en la comunidad.

Pacientes inmunodeprimidos y hospitalizados

Es importante considerar los riesgos asociados a enfermedades causantes de inmunosupresión (neoplasias, trasplante de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas) o a situaciones de hospitalización prolongada que predisponen a infecciones nosocomiales (cuidados intensivos, traumatismos, quemaduras). Las infecciones virales graves, sobre todo por el virus de la gripe, pueden predisponer también a infecciones bacterianas invasivas, sobre todo las causadas por *S. aureus*. Los niños inmunodeprimidos están predispuestos al desarrollo de una amplia gama de infecciones bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias. La hospitalización prolongada puede llevar a infecciones nosocomiales, a menudo asociadas con vías permanentes y catéteres y causadas por microorganismos gramnegativos entéricos con

elevados niveles de resistencia a antibióticos. Además de las bacterias que ya se han comentado, *Pseudomonas aeruginosa* y los microorganismos entéricos, como *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* y *Serratia*, son patógenos oportunistas importantes en esta situación. La elección del antimicrobiano adecuado supone un gran reto debido a las distintas causas y espectro de resistencia a antimicrobianos de estos patógenos. Muchas cepas de microorganismos entéricos presentan resistencia por BLEE (v. tabla 207.1). Las metalo-β-lactamasas de clase B (también conocidas como metalo-β-lactamasas de Nueva Delhi), que hidrolizan todos los antibióticos β-lactámicos excepto el aztreonam, se describen cada vez con mayor frecuencia, igual que las CKP que confieren resistencia a los carbapenemas. Cada vez hay más descripciones de carbapenemas en Enterobacteriaceae. Las Enterobacteriaceae productoras de carbapenemas son diferentes de otros microorganismos multirresistentes por el hecho de ser sensibles a pocos antibacterianos (si es que lo son a alguno).

Cada vez se reconocen más otras formas de resistencia a los antimicrobianos. *P. aeruginosa* codifica proteínas que funcionan bombeando múltiples clases de antibióticos desde el citoplasma o el espacio periplásmico. Además de estas bacterias gramnegativas, las infecciones causadas por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* son difíciles de tratar. Estos microorganismos pueden causar infección del tracto urinario (ITU) o endocarditis en niños inmunocompetentes y pueden ser las responsables de distintos síndromes en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en los ingresos prolongados en unidades de cuidados intensivos. La aparición de cepas de **enterococos resistentes a vancomicina (ERV)** ha complicado aún más la elección de antimicrobianos en pacientes de alto riesgo y ha potenciado el desarrollo de nuevos fármacos que actúen contra estas infecciones por bacterias grampositivas con alto nivel de resistencia.

Infecciones asociadas a dispositivos

La presencia de dispositivos médicos intracorporales, como catéteres venosos, derivaciones ventriculoperitoneales, endoprótesis u otros catéteres, es una situación especial que afecta a la antibioterapia (v. cap. 206). Además de *S. aureus*, hay que tener en cuenta a los estafilococos coagulasa-negativos. Los estafilococos coagulasa-negativos rara vez causan infecciones graves si no coexiste un factor de riesgo, como puede ser un catéter permanente. Los regímenes antibióticos empíricos deben tener en cuenta este riesgo. Para la curación, con frecuencia se precisa, además de un tratamiento antibiótico adecuado, la retirada del material protésico colonizado.

ANTIBIÓTICOS DE USO FRECUENTE EN LA PRÁCTICA PEDIÁTRICA

La tabla 207.3 muestra los antibióticos y sus indicaciones en pediatría.

Penicilinas

Aunque se ha producido una emergencia creciente de resistencia a las penicilinas, estos fármacos siguen siendo de utilidad y se emplean con frecuencia en el tratamiento de muchas infecciones pediátricas.

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas*

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Amikacina sulfato Inyección: 50 mg/ml, 250 mg/ml	Antibiótico aminoglucósido eficaz contra bacilos gramnegativos, especialmente <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> y <i>Pseudomonas</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg cada 12-18 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 10 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg cada 8-12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 10 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 15-25 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Adultos: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m.	Precauciones: los anaerobios y <i>Streptococcus</i> (incluido <i>S. pneumoniae</i>) son resistentes. Puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal. Administración i.v. durante 30-60 min Interacciones medicamentosas: puede potenciar otros ototóxicos o nefrotóxicos Concentraciones séricas objetivo: pico 25-40 mg/l; valle <10 mg/l
Amoxicilina Cápsulas: 250, 500 mg Comprimidos masticables: 125, 250 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml Gotas: 50 mg/ml	β-lactámico sensible a penicilinasa: patógenos grampositivos excepto <i>Staphylococcus</i> ; <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Neisseria</i> , <i>E. coli</i> y <i>Proteus mirabilis</i> Niños: 20-50 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Dosis más alta, 80-90 mg/kg/24 h v.o. para la otitis media Adultos: 250-500 mg cada 8-12 h v.o. Gonococia no complicada: 3 g con 1 g probenecid v.o.	Precauciones: erupción cutánea, diarrea, dolor cólico abdominal. Fármaco eliminado por vía renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Amoxicilina-ácido clavulánico Comprimidos: 250, 500, 875 mg Comprimidos masticables: 125, 200, 250, 400 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 200 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 400 mg/5 ml	β-lactámico (amoxicilina) con inhibidor de β-lactamasa (clavulanato) que facilita la acción de la amoxicilina contra las bacterias productoras de penicilinasa: <i>S. aureus</i> (no resistente a meticilina), <i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> Neonatos: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Niños: 20-45 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Dosis más alta, 80-90 mg/kg/24 h v.o. para la otitis media	Precauciones: el fármaco se dosifica según el componente de amoxicilina. Puede causar diarrea, erupción cutánea. Fármaco eliminado por vía renal Interacciones medicamentosas: probenecid Comentario: una dosis mayor puede ser eficaz contra <i>S. pneumoniae</i> tolerante/resistente a penicilina
Ampicilina Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml Inyecciones	β-lactámico con el mismo espectro de acción que la amoxicilina Neonatos: edad posnatal ≤7 días y ≤2.000 g: 50 mg/kg/24 h i.v. o i.m. cada 12 h (meningitis: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.); >2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.). Edad posnatal >7 días y <1.200 g: 50 mg/kg/24 h i.v. o i.m. cada 12 h (meningitis: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.); 1.200-2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.); >2.000 g: 100 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m. (meningitis: 200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m.) Niños: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v. o i.m. (meningitis: 200-400 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. o i.m.) Adultos: 250-500 mg cada 4-8 h i.v. o i.m.	Precauciones: menor biodisponibilidad que la amoxicilina y causa más diarrea Interacciones medicamentosas: probenecid
Ampicilina-sulbactam Inyecciones	β-lactámico (ampicilina) e inhibidor de β-lactamasa (sulbactam) que facilita la actividad de la ampicilina contra bacterias productoras de penicilinasa: <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>B. fragilis</i> Niños: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 4-8 h i.v. o i.m. Adultos: 1-2 g cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima diaria: 8 g)	Precauciones: el fármaco se dosifica según el componente de ampicilina. Puede causar diarrea, erupción cutánea. El fármaco se elimina por vía renal Nota: dosis mayores pueden ser eficaces contra <i>S. pneumoniae</i> tolerante/resistente a penicilina Interacciones medicamentosas: probenecid
Azitromicina Comprimidos: 250 mg Suspensión: 100 mg/5 ml, 200 mg/5 ml	Antibiótico azárido con actividad frente a <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Babesia microti</i> Niños: 10 mg/kg v.o. el día 1 (dosis máxima: 500 mg) seguidos de 5 mg/kg v.o. cada 24 h durante 4 días Faringitis por estreptococos del grupo A: 12 mg/kg/24 h v.o. (dosis máxima: 500 mg) durante 5 días Adultos: 500 mg v.o. el día 1 seguidos de 250 mg durante 4 días Infección no complicada por <i>C. trachomatis</i> : dosis única de 1 g v.o.	Nota: fármaco con semivida muy prolongada que permite una dosis única diaria. Carece de interacciones medicamentosas basadas en el metabolismo (a diferencia de la eritromicina y la claritromicina); molestias GI escasas. Se investigan pautas más cortas (p. ej., 1-3 días). Terapia de 3 días (10 mg/kg/24 h × 3 días) y terapia de dosis única (30 mg/kg): emplear con mayor frecuencia (no para la faringitis estreptocócica)
Aztreonam Inyecciones	β-lactámico (monobactam) con actividad contra bacterias gramnegativas aerobias, <i>Enterobacteriaceae</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y ≤2.000 g: 60 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 90 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y <1.200 g: 60 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; 1.200-2.000 g: 90 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 120 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Niños: 90-120 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Fibrosis quística: hasta 200 mg/kg/24 h i.v. Adultos: 1-2 g i.v. o i.m. cada 8-12 h (dosis máxima: 8 g/24 h)	Precauciones: erupción cutánea, tromboflebitis, eosinofilia. Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Cefadroxilo Cápsulas: 500 mg Comprimidos: 1.000 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml	Cefalosporina de 1. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 2 g) Adultos: 250-500 mg cada 8-12 h v.o.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. La prolongada semivida se adapta a la dosificación cada 12-24 h Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefalexina Cápsulas: 250, 500 mg Comprimidos: 500 mg, 1 g Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 100 mg/ml	Cefalosporina de 1. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Niños: 25-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 6 h v.o. (dosis máxima: 4 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefazolina Inyecciones	Cefalosporina de 1. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 40 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >7 días: 40-60 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Adultos: 0,5-2 g cada 8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefdinir Cápsulas: 300 mg Suspensión oral: 125 mg/5 ml	Cefalosporina semisintética de espectro extendido Niños 6 meses-12 años: 14 mg/kg/24 h en 1 o 2 dosis v.o. (dosis máxima: 600 mg/24 h) Adultos: 600 mg cada 24 h v.o.	Precauciones: disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <60 ml/min). Evitar el empleo concomitante de productos con hierro y antiácidos porque disminuyen bastante la absorción; tomar al menos con un intervalo de 2 h Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefepima Inyecciones	Cefalosporina de espectro extendido de 4. ^a generación activa contra muchos patógenos grampositivos y gramnegativos, incluidos muchos patógenos multirresistentes, como <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Niños: 100-150 mg/kg/24 h cada 8-12 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h cada 12 h i.v. o i.m.	Reacciones adversas: diarrea, náuseas, candidiasis vaginal Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefixima Comprimidos: 200, 400 mg Suspensión: 100 mg/5 ml	Cefalosporina de 3. ^a generación activa contra estreptococos, <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Serratia marcescens</i> y <i>Proteus vulgaris</i> . Carece de actividad antiestafilocócica o antipseudomonas Niños: 8 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. Adultos: 400 mg/24 h divididos cada 12-24 h v.o.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefoperazona sódica Inyecciones	Cefalosporina de 3. ^a generación activa contra muchos patógenos grampositivos y gramnegativos Neonatos: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. Niños: 100-150 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: cefalosporina muy ligada a proteínas con potencia limitada, que se refleja por una escasa actividad antipseudomonas. Actividad variable contra grampositivos. Se elimina fundamentalmente por la bilis Interacciones medicamentosas: con alcohol reacciones de tipo disulfiram
Cefotaxima sódica Inyecciones	Cefalosporina de 3. ^a generación activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos. Carece de actividad antipseudomonas Neonatos: ≤7 días: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >7 días y <1.200 g: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >1.200 g: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 150 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. (meningitis: 200 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v.) Adultos: 1-2 g cada 8-12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Cada gramo del fármaco contiene 2,2 mEq de sodio. Metabolito activo Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefotetán disódico Inyecciones	Cefalosporina de 2. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> y <i>Bacteroides</i> . Inactiva contra <i>Enterobacter</i> Niños: 40-80 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 6 g/24 h)	Precauciones: cefalosporina muy ligada a proteínas, escasa penetración en el SNC; perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); con alcohol reacciones de tipo disulfiram. Eliminación renal (~20% por la bilis)
Cefoxitina sódica Inyecciones	Cefalosporina de 2. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> y <i>Bacteroides</i> . Inactiva contra <i>Enterobacter</i> Niños: 70-100 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Niños: 80-160 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 1-2 g cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: escasa penetración en el SNC; perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. La inyección i.m. es dolorosa Interacciones medicamentosas: probenecid

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Cefpodoxima proxetilo Comprimidos: 100 mg, 200 mg Suspensión: 50 mg/5 ml, 100 mg/5 ml	Cefalosporina de 3. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> . Carece de actividad antipseudomonas Niños: 10 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Adultos: 200-800 mg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 800 mg/24 h) Gonococia no complicada: 200 mg v.o. como tratamiento de dosis única	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC. Aumento de la biodisponibilidad cuando se toma con alimento Interacciones medicamentosas: probenecid; los antiácidos y los antagonistas de los receptores H ₂ pueden disminuir la absorción
Cefprozilo Comprimidos: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	Cefalosporina de 2. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Adultos: 500-1.000 mg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 1,5 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Buena biodisponibilidad; el alimento no afecta a la biodisponibilidad Interacciones medicamentosas: probenecid
Cefradina Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	Cefalosporina de 1. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-12 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 6-12 h v.o. (dosis máxima: 4 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Ceftarolina fosamil Inyecciones	Cefalosporina de 5. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> (incluido SARM cuando se utiliza en las infecciones de la piel y los tejidos blandos), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> y <i>Klebsiella oxytoca</i> Niños: infecciones de piel/estructuras cutáneas o neumonía adquirida en la comunidad, 24 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. (2-23 meses de edad) × 5-14 días; 36 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. (peso ≤33 kg) × 5-14 días; 400 mg cada 8 h i.v. (peso >33 kg) Adultos: 600 mg cada 12 h i.v.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Interacciones medicamentosas: probenecid
Ceftazidima Inyecciones	Cefalosporina de 3. ^a generación activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos, incluida <i>P. aeruginosa</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >7 días y ≤1.200 g: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >1.200 g: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 8 h) Adultos: 1-2 g cada 8-12 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 8-12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Se está desarrollando un creciente aumento de las resistencias con el empleo prolongado y generalizado Interacciones medicamentosas: probenecid
Ceftizoxima Inyecciones	Cefalosporina de 3. ^a generación activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos. Carece de actividad antipseudomonas Niños: 150 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 1-2 g cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Ceftriaxona sódica Inyecciones	Cefalosporina de 3. ^a generación muy activa contra patógenos grampositivos y gramnegativos. Carece de actividad antipseudomonas Neonatos: 50-75 mg/kg cada 24 h i.v. o i.m. Niños: 50-75 mg/kg cada 24 h i.v. o i.m. (meningitis: 75 mg/kg dosis 1, luego 80-100 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h i.v. o i.m.) Adultos: 1-2 g cada 24 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 4 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación por el riñón (33-65%) y por la bilis; puede causar bilis espesa. La semivida prolongada y la unión a proteínas dependiente de la dosis favorecen la dosificación cada 24 h en lugar de cada 12 h. Se puede añadir lidocaína al 1% para la inyección intramuscular Interacciones medicamentosas: probenecid. En neonatos, la coadministración con productos que contengan calcio puede dar lugar a una importante precipitación y complicaciones embólicas acompañantes
Cefuroxima (cefuroxima axetilo para la administración oral) Inyecciones Suspensión: 125 mg/5 ml Comprimidos: 125, 250, 500 mg	Cefalosporina de 2. ^a generación activa contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Neonatos: 40-100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m. Niños: 200-240 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; administración v.o.: 20-30 mg/kg/24 h divididos cada 8 h Adultos: 750-1.500 mg cada 8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 6 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. El alimento aumenta la biodisponibilidad oral Interacciones medicamentosas: probenecid
Ciprofloxacino Comprimidos: 100, 250, 500, 750 mg Inyecciones Solución oftálmica y pomada Suspensión ótica Suspensión oral: 250 y 500 mg/5 ml	Quinolona activa contra <i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , algunos <i>S. aureus</i> y algunos <i>Streptococcus</i> Neonatos: 10 mg/kg cada 12 h v.o. o i.v. Niños: 15-30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v.; fibrosis quística: 20-40 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. o i.v. Adultos: 250-750 mg cada 12 h; 200-400 mg i.v. cada 12 h v.o. (dosis máxima: 1,5 g/24 h)	Precauciones: las preocupaciones respecto a la destrucción articular en animales jóvenes no se han observado en los seres humanos; tendinitis, sobreinfección, mareo, confusión, cristaluria, cierta fotosensibilidad Interacciones medicamentosas: teofilina; antiácidos con contenido en Mg, Al, Ca; sucralfato; probenecid; warfarina; ciclosporina

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Clarithromicina Comprimidos: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	Macrólido con actividad contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> y <i>C. trachomatis</i> Niños: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 12 h v.o. (dosis máxima: 1 g/24 h)	Precauciones: menos efectos adversos que la eritromicina; irritación GI, dispepsia, náuseas, espasmos Interacciones medicamentosas: igual que la eritromicina: astemizol, carbamazepina, terfenadina, ciclosporina, teofilina, digoxina, tacrolimus
Clindamicina Cápsulas: 75, 150, 300 mg Suspensión: 75 mg/5 ml Inyecciones Solución tópica, loción y gel Crema vaginal	Inhibidor de la síntesis proteica activo contra la mayoría de los cocos grampositivos aerobios y anaerobios excepto <i>Enterococcus</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y <200 g: 10 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; >7 días y <1.200 g: 10 mg/kg/24 h i.v. o i.m. divididos cada 12 h; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 20 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 10-40 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v., i.m. o v.o. Adultos: 150-600 mg cada 6-8 h i.v., i.m. o v.o. (dosis máxima: 5 g/24 h i.v. o i.m. o 2 g/24 h v.o.)	Precauciones: diarrea, náuseas, colitis asociada a <i>Clostridium difficile</i> , erupción cutánea. Administrar lentamente i.v. durante 30-60 min. Tópicamente activo como tratamiento del acné
Cloxacilina sódica Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml	Penicilina resistente a penicilinasa activa contra <i>S. aureus</i> y otros cocos grampositivos excepto <i>Enterococcus</i> y estafilococos coagulasa-negativos Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Adultos: 250-500 mg cada 6 h v.o. (dosis máxima: 4 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminada principalmente por el hígado; requiere reducción de la dosis en insuficiencia renal. El alimento disminuye la biodisponibilidad Interacciones medicamentosas: probenecid
Colistina (colistimeta- sódico; polimixina E) Inyecciones Inhalación	Tratamiento de microorganismos gramnegativos multirresistentes (<i>Enterobacteriaceae</i> , incluidas las cepas productoras de betalactamasa y carbapenemasa de espectro extendido) Niños: 2,5-5 mg/kg/día en 2-4 dosis divididas i.v. Adultos: 300 mg/día en 2-4 dosis divididas i.v.	Precauciones: nefotoxicidad (~3% en niños jóvenes; tasas más elevadas en adolescentes y adultos); ajustar la dosis en la insuficiencia renal; neurotoxicidad (cefaleas, parestesias, ataxia) Interacciones medicamentosas: no debe administrarse de modo simultáneo con polimixinas o aminoglucósidos
Cotrimoxazol (trimetoprima-sulfametoxyzol) Comprimidos: SMX 400 mg y TMP 80 mg Comprimidos forte: SMX 800 mg y TMP 160 mg Suspensión: SMX 200 mg y TMP 40 mg/5 ml Inyecciones	Combinación antibiótica con antagonismo secuencial de la síntesis del folato bacteriana con amplia actividad antibacteriana: <i>Shigella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> . La dosis se basa en el componente TMP Niños: 6-20 mg TMP/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v. Neumonía por <i>P. jirovecii</i> : 15-20 mg TMP/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v. Profilaxis frente a <i>P. jirovecii</i> : 5 mg TMP/kg/24 h o 3 veces/semana v.o. Adultos: 160 mg TMP cada 12 h v.o.	Precauciones: dosificación basada en el componente TMP (trimetoprima). Reacciones cutáneas a la sulfamida: erupción cutánea, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia. Eliminación renal y hepática; reducir la dosis en la insuficiencia renal Interacciones medicamentosas: desplazamiento de las proteínas con warfarina, posiblemente fenitoína, ciclosporina
Daptomicina	Desestructura la función de la membrana celular bacteriana, causando despolarización que lleva a inhibición de la síntesis de proteínas, ADN y ARN, lo que da lugar a la muerte de la célula bacteriana. Activa contra enterococos (incluidas cepas resistentes a glucopéptidos), estafilococos (incluidos SARM), estreptococos y corinebacterias. Aprobada para el tratamiento de infecciones de la piel y los tejidos blandos. Aceptable para la bacteriemia y la endocarditis derecha por cepas sensibles Adultos: en infecciones de la piel y los tejidos blandos, 4 mg/kg de daptomicina i.v. una vez al día. En la bacteriemia por <i>S. aureus</i> o la endocarditis derecha, 6 mg/kg i.v. una vez al día Niños: en infecciones de piel/estructuras cutáneas, 12-23 meses, 10 mg/kg i.v. cada 24 h; 2-6 años, 9 mg/kg i.v. cada 24 h; 7-11 años, 7 mg/kg cada 24 h; 12-17 años, 5 mg/kg cada 24 h, todos durante hasta 14 días. En bacteriemia estafilocócica, 1-6 años, 12 mg/kg cada 24 h; 7-11 años, 9 mg/kg cada 24 h; 12-17 años, 7 mg/kg cada 24 h; todos durante hasta 42 días. En la endocarditis estafilocócica, 1-5 años, 10 mg/kg i.v. cada 24 h durante al menos 6 semanas; ≥6 años, 6 mg/kg i.v. cada 24 h durante al menos 6 semanas	Precauciones: no debe utilizarse en neumonía, ya que el fármaco se inactiva por tensioactivos. Asociada con erupción cutánea, insuficiencia renal, anemia y cefalea. Se ha señalado que causa miopatía, rhabdomiolisis y neumonía eosinofílica Interacciones medicamentosas: no debe administrarse con estatinas

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Demeclociclina Comprimidos: 150, 300 mg Cápsulas: 150 mg	Tetraciclina activa contra la mayoría de los cocos grampositivos excepto <i>Enterococcus</i> , muchos bacilos gramnegativos, anaerobios, <i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme), <i>Mycoplasma</i> y <i>Chlamydia</i> Niños: 8-12 mg/kg/24 h divididos cada 6-12 h v.o. Adultos: 150 mg v.o. cada 6-8 h Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética: 900-1.200 mg/24 h o 13-15 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. con reducción de la dosis basada en la respuesta a 600-900 mg/24 h	Precauciones: tinción de los dientes, posiblemente permanente (<8 años de edad) con empleo prolongado; fotosensibilidad, diabetes insípida, náuseas, vómitos, diarrea, sobreinfecciones Interacciones medicamentosas: alimentos con contenido en Al, Ca, Mg, Zn y Fe, leche y productos lácteos pueden disminuir la absorción
Dicloxacilina Cápsulas: 125, 250, 500 mg Suspensión: 62,5 mg/5 ml	Penicilina resistente a penicilinasa activa contra <i>S. aureus</i> y otros cocos grampositivos excepto <i>Enterococcus</i> y estafilococos coagulasa-negativos Niños: 12,5-100 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Adultos: 125-500 mg cada 6 h v.o.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos. Eliminación principalmente renal (65%) y biliar (30%). El alimento puede disminuir la biodisponibilidad Interacciones medicamentosas: probenecid
Doripenem Inyecciones	Carbapenem con amplio espectro de actividad contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluidos <i>P. aeruginosa</i> y anaerobios Niños: dosis desconocida Adultos: 500 mg cada 8 h i.v.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos; no sufre metabolismo hepático. Eliminación renal (70-75%); ajuste de la dosis en la insuficiencia renal Interacciones medicamentosas: ácido valproico, probenecid
Doxiciclina Inyecciones Cápsulas: 50, 100 mg Comprimidos: 50, 100 mg Suspensión: 25 mg/5 ml Jarabe: 50 mg/5 ml	Tetraciclina activa contra la mayoría de los cocos grampositivos excepto <i>Enterococcus</i> , muchos bacilos gramnegativos, anaerobios, <i>B. burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme), <i>Mycoplasma</i> y <i>Chlamydia</i> Niños: 2-5 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. o i.v. (dosis máxima: 200 mg/24 h) Adultos: 100-200 mg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. o i.v.	Precauciones: tinción de los dientes, posiblemente permanente (<8 años de edad) con empleo prolongado; fotosensibilidad, náuseas, vómitos, diarrea, sobreinfecciones Interacciones medicamentosas: productos con contenido en Al, Ca, Mg, Zn, Fe, caolín y pectina, leche y productos lácteos pueden disminuir la absorción. Carbamazepina, rifampicina y barbitúricos pueden disminuir la semivida
Eritromicina Estolato 125, 500 mg Comprimidos EES: 200 mg Comprimidos base: 250, 333, 500 mg Suspensión: estolato 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, EES 200 mg/5 ml, 400 mg/5 ml Gotas de estolato: 100 mg/ml Gotas de EES: 100 mg/2,5 ml Disponible en combinación con sulfisoxazol, dosificado en el contenido de eritromicina	Macrólido bacteriostático más activo contra microorganismos grampositivos, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> y <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 20 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o.; >7 días y <1.200 g: 20 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o.; >1.200 g: 30 mg/kg/24 h divididos cada 8 h v.o. (administrar 5 mg/kg/dosis cada 6 h para mejorar la intolerancia a la alimentación) Niños: dosis máxima habitual, 2 g/24 h Base: 30-50 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Estolato: 30-50 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h v.o. Esterarato: 20-40 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Lactobionato: 20-40 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. Glucosulfato: 20-50 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v.; dosis máxima habitual, 4 g/24 h i.v. Adultos: base: 333 mg v.o. cada 8 h; estolato/esterarato/base: 250-500 mg cada 6 h v.o.	Precauciones: agonista de la motilina que produce dolor cólico abdominal, náuseas, vómitos y diarrea acusados. Asociado con estenosis pilórica hipertrófica en lactantes pequeños. Muchas sales diferentes que de forma cuestionable atemperan los efectos adversos GI. Toxicidad cardiaca rara con empleo i.v. Las dosis de sal son diferentes. Preparado tópico para tratar el acné Interacciones medicamentosas: antagoniza la actividad de CYP 3A4: astemizol, carbamazepina, terfenadina, ciclosporina, teofilina, digoxina, tacrolimus
Gentamicina Inyecciones Solución oftálmica, pomada crema tópica	Aminoglucósido activo contra bacilos gramnegativos, especialmente <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> y <i>Pseudomonas</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12-18 h i.v. o i.m.; < 2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8-12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 2,5 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Como alternativa pueden administrarse 5-7,5 mg/kg/24 h i.v. una vez al día Intratecal: preparado sin conservantes para empleo intraventricular o intratecal: neonatos: 1 mg/24 h; niños: 1-2 mg/24 h intratecal; adultos: 4-8 mg/24 h Adultos: 3-6 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.	Precauciones: los anaerobios, <i>S. pneumoniae</i> y otros <i>Streptococcus</i> son resistentes. Puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal. Administrado i.v. durante 30-60 min Interacciones medicamentosas: puede potenciar otros fármacos ototóxicos y nefrotóxicos Concentración sérica objetivo: pico 6-12 mg/l; valle >2 mg/l con protocolos solo a días alternos

(Continúa)

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Imipenem-cilastatina Inyecciones	Carbapenem con amplio espectro de actividad contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluyendo <i>P. aeruginosa</i> y anaerobios. Sin actividad frente a <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Neonatos: edad posnatal ≤ 7 días y <1.200 g: 20 mg/kg cada 18-24 h i.v. o i.m.; >1.200 g: 40 mg/kg divididos cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 40 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 60 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 60-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 2-4 g/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 4 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), náuseas, crisis convulsivas. La cilastatina no posee actividad antibacteriana; reduce el metabolismo renal del imipenem. Se elimina fundamentalmente por vía renal Interacciones medicamentosas: posiblemente ganciclovir
Linezolid Comprimidos: 400, 600 mg Suspensión oral: 100 mg/5 ml Inyecciones: 100 mg/5 ml	Oxazolidinona activa contra cocos grampositivos (especialmente microorganismos resistentes), incluyendo <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> . Interfiere en la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S del ribosoma Niños: 10 mg/kg cada 12 h i.v. o v.o. Adultos: neumonía: 600 mg cada 12 h i.v. o v.o.; infecciones cutáneas: 400 mg cada 12 h i.v. o v.o.	Efectos adversos: mielosupresión, colitis pseudomembranosa, náuseas, diarrea, cefalea. Interacciones medicamentosas: probenecid
Loracarbef Cápsulas: 200 mg Suspensión: 100 mg/5 ml, 200 mg/5 ml	Carbacefem estrechamente emparentado con el cefaclor (cefalosporina de 2.ª generación) activo contra <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. (dosis máxima: 2 g) Adultos: 200-400 mg cada 12 h v.o. (dosis máxima: 800 mg/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Meropenem Inyecciones	Carbapenem con amplio espectro de actividad contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, incluyendo <i>P. aeruginosa</i> y anaerobios. Sin actividad contra <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Niños: 60 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v.; meningitis: 120 mg/kg/24 h (dosis máxima: 6 g/24 h) cada 8 h i.v. Adultos: 1,5-3 g cada 8 h i.v.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos; parece causar menos excitación del SNC que el imipenem. Eliminación renal en un 80% Interacciones medicamentosas: probenecid
Metronidazol Gel tópico, gel vaginal Inyecciones Comprimidos: 250, 500 mg	Muy eficaz en el tratamiento de las infecciones por anaerobios. Tratamiento oral de la colitis por <i>C. difficile</i> Neonatos: <1.200 g: 7,5 mg/kg/48 h v.o. o i.v.; edad posnatal ≤ 7 días y 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg/24 h cada 24 h v.o. o i.v.; 2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v.; edad posnatal <7 días y 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v.; >2.000 g: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. o i.v. Niños: 30 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. o i.v. Adultos: 30 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. o i.v. (dosis máxima: 4 g/24 h)	Precauciones: mareo, crisis convulsivas, sabor metálico, náuseas, reacción de tipo disulfiram con el alcohol. Administrar por vía i.v. lentamente durante 30-60 min. Ajustar la dosis en caso de patología hepática Interacciones medicamentosas: carbamazepina, rifampicina y fenobarbital pueden aumentar el metabolismo; puede elevar los niveles de warfarina, fenitoína, litio
Mezlocilina sódica Inyecciones	Penicilina de espectro extendido activa contra <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> y <i>Bacteroides</i> ; actividad antipseudomonas limitada Neonatos: edad posnatal ≤ 7 días: 150 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v.; >7 días: 225 mg/kg divididos cada 8 h i.v. Niños: 200-300 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v.; fibrosis quística: 300-450 mg/kg/24 h i.v. Adultos: 2-4 g/dosis cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa administrada por vía i.m.; cada gramo contiene 1,8 mEq de sodio. En dosis altas interfiere en la agregación plaquetaria; se han observado aumentos en los resultados de las pruebas de función hepática. Eliminación renal. Inactivada por la enzima β-lactamasa Interacciones medicamentosas: probenecid
Mupirocina Pomada	Antibiótico tópico activo contra <i>Staphylococcus</i> y <i>Streptococcus</i> Aplicación tópica: nasal (elimina el estado de portador nasal) y en la piel 2-4 veces al día	Precauciones: absorción sistémica mínima porque el fármaco se metaboliza en el interior de la piel
Nafcilina sódica Inyecciones Cápsulas: 250 mg Comprimidos: 500 mg	Penicilina resistente a penicilinasa activa contra <i>S. aureus</i> y otros cocos grampositivos, excepto <i>Enterococcus</i> y <i>estafilococos coagulasa-negativos</i> Neonatos: edad posnatal ≤ 7 días y 1.200-2.000 g: 50 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 75 mg/kg cada 8 h; >2.000 g: 100 mg/kg divididos cada 6-8 h i.v. (meningitis: 200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h i.v.) Niños: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. Adultos: 4-12 g/24 h divididos cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; absorción oral muy variable y errática (no recomendada) Efectos adversos: neutropenia

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Nalidixico, ácido Comprimidos: 250, 500, 1.000 mg Suspensión: 250 mg/5 ml	Quinolona de 1. ^a generación eficaz para el tratamiento a corto plazo de ITU bajas causadas por <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> y <i>Proteus</i> Niños: 50-55 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o.; tratamiento supresor: 25-33 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Adultos: 1 g cada 6 h v.o.; tratamiento supresor: 500 mg cada 6 h v.o.	Precauciones: vértigo, mareo, erupción cutánea. No adecuado su empleo en infecciones sistémicas Interacciones medicamentosas: antiácidos líquidos
Neomicina, sulfato Comprimidos: 500 mg Crema tópica, pomada Solución: 125 mg/5 ml	Antibiótico aminoglucósido empleado para uso tópico o v.o. antes de la cirugía para disminuir la flora GI (no absorbible) y la hiperamonemia Lactantes: 50 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o. Adultos: 500-2.000 mg/dosis cada 6-8 h v.o.	Precauciones: en pacientes con disfunción renal porque las pequeñas cantidades absorbidas pueden acumularse Efectos adversos: fundamentalmente relacionados con la aplicación tópica, dolor cólico abdominal, diarrea, erupción cutánea. Ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos si se absorbe
Nitrofurantoína Cápsulas: 50, 100 mg Cápsulas de liberación prolongada: 100 mg Macrocrystal: 50, 100 mg Suspensión: 25 mg/5 ml	Eficaz en el tratamiento de las ITU bajas causadas por patógenos grampositivos y gramnegativos Niños: 5-7 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. (dosis máxima: 400 mg/24 h); tratamiento supresor: 1-2,5 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h v.o. (dosis máxima: 100 mg/24 h) Adultos: 50-100 mg/24 h divididos cada 6 h v.o.	Precauciones: vértigo, mareo, erupción cutánea, ictericia, neumonitis intersticial. No emplear con disfunción renal de moderada a intensa Interacciones medicamentosas: antiácidos líquidos
Ofloxacino Solución oftálmica al 0,3%: 1, 5, 10 ml Solución ótica al 0,3%: 5, 10 ml	Quinolona para el tratamiento de la conjuntivitis y las úlceras corneales (solución oftálmica) y la otitis externa o la otitis media supurativa crónica media (solución ótica) causadas por bacterias sensibles grampositivas, gramnegativas, anaerobias o <i>Chlamydia trachomatis</i> Niño > 1-12 años: Conjuntivitis: 1-2 gotas en cada ojo afectado cada 2-4 h durante 2 días, luego 1-2 gotas cada 6 h durante 5 días Úlceras corneales: 1-2 gotas cada 30 min durante el día y cada 4 h por la noche durante 2 días, luego 1-2 gotas cada hora durante 5 días por el día, luego 1-2 gotas cada 6 h durante 2 días Otitis externa (solución ótica): 5 gotas en el oído afectado dos veces al día durante 10 días Otitis media supurativa crónica: tratar durante 14 días Niño > 12 años y adultos: dosis en solución oftálmica igual que para los niños más pequeños. Otitis externa (solución ótica): 10 gotas dos veces al día durante 10 o 14 días igual que para los niños más pequeños	Efectos adversos: quemaduras, escozor, enrojecimiento de ojos (solución oftálmica), mareo con la solución ótica si no se calienta antes
Oxacilina sódica Inyecciones Cápsulas: 250, 500 mg Suspensión: 250 mg/5 ml	Penicilina resistente a penicilinasa activa contra <i>S. aureus</i> y otros cocos grampositivos, excepto <i>Enterococcus</i> y <i>estafilococos coagulasa-negativos</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 50 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v.; >2.000 g: 75 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 8 h i.v.; edad posnatal >7 días y <1.200 g: 50 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 12 h i.v.; 1.200-2.000 g: 75 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v.; >2.000 g: 100 mg/kg/24 h i.v. divididos cada 6 h i.v. Lactantes: 100-200 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. Niños: 50-100 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v. Adultos: 2-12 g/24 h divididos cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 12 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Moderada biodisponibilidad oral (35-65%). Eliminación renal fundamentalmente Interacciones medicamentosas: probenecid Efectos adversos: neutropenia
Penicilina G Inyecciones Comprimidos	Penicilina activa contra la mayoría de los cocos grampositivos; <i>S. pneumoniae</i> (resistencia en aumento), estreptococos del grupo A y algunas bacterias gramnegativas (p. ej., <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i>) Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g: 50.000 U/kg/24 h divididas cada 12 h i.v. o i.m. (meningitis: 100.000 U/kg/24 h divididas cada 12 h i.v. o i.m.); >2.000 g: 75.000 U/kg/24 h divididas cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis: 150.000 U/kg/24 h divididas cada 8 h i.v. o i.m.); edad posnatal >7 días y ≤1.200 g: 50.000 U/kg/24 h divididas cada 12 h i.v. (meningitis: 100.000 U/kg/24 h divididas cada 12 h i.v.); 1.200-2.000 g: 75.000 U/kg/24 h cada 8 h i.v. (meningitis: 225.000 U/kg/24 h divididas cada 8 h i.v.); >2.000 g: 100.000 U/kg/24 h divididas cada 6 h i.v. (meningitis: 200.000 U/kg/24 h divididas cada 6 h i.v.) Niños: 100.000-250.000 U/kg/24 h divididas cada 4-6 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 400.000 U/kg/24 h) Adultos: 2-24 millones de U/24 h divididas cada 4-6 h i.v. o i.m.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia, crisis convulsivas con dosis excesivas, sobre todo en pacientes con enfermedad renal importante. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente Interacciones medicamentosas: probenecid

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Penicilina G, benzatina Inyecciones	Penicilina de acción prolongada (forma de depósito) eficaz en el tratamiento de infecciones que responden a concentraciones persistentes y bajas de penicilina (1-4 semanas), p. ej., faringitis por estreptococos del grupo A, profilaxis de la fiebre reumática Neonatos >1.200 g: 50.000 unidades/kg i.m. una vez Niños: 300.000-1,2 millones de unidades/kg cada 3-4 semanas i.m. (dosis máxima: 1,2-2,4 millones de unidades/dosis) Adultos: 1,2 millones de unidades i.m. cada 3-4 semanas	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia. Administrar por inyección i.m. solamente. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente Interacciones medicamentosas: probenecid
Penicilina G, procaína Inyecciones	Forma de depósito de penicilina que suministra concentraciones bajas de penicilina durante unas 12 h Neonatos >1.200 g: 50.000 unidades/kg/24 h i.m. Niños: 25.000-50.000 unidades/kg/24 h i.m. durante 10 días (dosis máxima: 4,8 millones de unidades/dosis) Gonococia: 100.000 unidades/kg (dosis máxima: 4,8 millones de unidades/24 h) i.m. una vez con probenecid 25 mg/kg (dosis máxima: 1 g) Adultos: 0,6-4,8 millones de unidades cada 12-24 h i.m.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia. Administrar por inyección i.m. solamente. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente Interacciones medicamentosas: probenecid
Penicilina V Comprimidos: 125, 250, 500 mg Suspensión: 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml	Forma preferida de dosificación oral de penicilina, activa contra la mayoría de los cocos grampositivos; <i>S. pneumoniae</i> (resistencia en aumento), otros <i>Streptococcus</i> y algunas bacterias gramnegativas (p. ej., <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>N. meningitidis</i>) Niños: 25-50 mg/kg/24 h divididos cada 4-8 h v.o. Adultos: 125-500 mg cada 6-8 h v.o. (dosis máxima: 3 g/24 h)	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia, crisis convulsivas con dosis excesivas, sobre todo en pacientes con enfermedad renal. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente. Inactivada por penicilinasa Interacciones medicamentosas: probenecid
Piperacilina Inyecciones	Penicilina de espectro extendido activa contra <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>Bacteroides</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días: 150 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v.; >7 días: 200 mg/kg divididos cada 6-8 h i.v. Niños: 200-300 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h i.v.; fibrosis quística: 350-500 mg/kg/24 h i.v. Adultos: 2-4 g/dosis cada 4-6 h (dosis máxima: 24 g/24 h) i.v.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 1,9 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria, reacción tipo enfermedad del suero con dosis elevadas; elevación de las pruebas de función hepática. Eliminación renal. Inactivada por penicilinasa Interacciones medicamentosas: probenecid
Piperacilina-tazobactam Inyecciones	Penicilina de espectro extendido (piperacilina) combinada con un inhibidor de β-lactamasa (tazobactam) activa contra <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>Bacteroides</i> Niños: 300-400 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h i.v. o i.m. Adultos: 3,375 g cada 6-8 h i.v. o i.m.	Precauciones: perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 1,9 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria, reacción tipo enfermedad del suero con dosis elevadas; elevación de las pruebas de función hepática. Eliminación renal Interacciones medicamentosas: probenecid
Quinupristina/dalfopristina Inyecciones i.v.: polvo para reconstitución, 10 ml contiene 150 mg quinupristina, 350 mg dalfopristina	Esteptogramina (quinupristina) activa contra <i>E. faecium</i> S. aureus resistente a meticilina (SARM). No activa contra <i>E. faecalis</i> Niños y adultos: ERV: 7,5 mg/kg cada 8 h i.v.; para infecciones cutáneas por ERV: 7,5 mg/kg cada 12 h i.v.	Efectos adversos: dolor, edema o flebitis en el sitio de inyección, náuseas, diarrea Interacciones medicamentosas: potente inhibidor de CYP 3A4
Sulfadiazina Comprimidos: 500 mg	Sulfamida indicada fundamentalmente para el tratamiento de ITU bajas debidas a <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> y <i>Klebsiella</i> Toxoplasmosis: Neonatos: 100 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. con pirimetamina 1 mg/kg/24 h v.o. (con ácido folínico) Niños: 120-200 mg/kg/24 h divididos cada 6 h v.o. con pirimetamina 2 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. ≥3 días, luego 1 mg/kg/24 h (dosis máxima: 25 mg/24 h) con ácido folínico Profilaxis de la fiebre reumática: ≤30 kg: 500 mg/24 h cada 24 h v.o.; >30 kg: 1 g/24 h cada 24 h v.o.	Precauciones: erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristaluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso en enfermedad renal. Semivida: ~10 h Interacciones medicamentosas: desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína, metotrexato
Sulfametoxzazol Comprimidos: 500 mg Suspensión: 500 mg/5 ml	Sulfamida empleada para el tratamiento de la otitis media, la bronquitis crónica y las ITU bajas debidas a bacterias sensibles Niños: 50-60 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Adultos: 1 g/dosis cada 12 h v.o. (dosis máxima: 3 g/24 h)	Precauciones: erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristaluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso en enfermedad renal. Semivida: 12 h. Dosis inicial a menudo como dosis de carga (doble) Interacciones medicamentosas: desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína, metotrexato

Tabla 207.3 Medicaciones antibacterianas (antibióticos) seleccionadas (cont.)

FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)	INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y DOSIS	COMENTARIOS
Sulfisoxazol Comprimidos: 500 mg Suspensión: 500 mg/5 ml Solución oftálmica, pomada	Sulfamida empleada en el tratamiento de la otitis media, la bronquitis crónica y las ITU bajas debidas a bacterias sensibles Niños: 120-150 mg/kg/24 h divididos cada 4-6 h v.o. (dosis máxima: 6 g/24 h) Adultos: 4-8 g/24 h divididos cada 4-6 h v.o.	Precauciones: erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristaluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso en enfermedad renal. Semivida: ~7-12 h. Dosis inicial a menudo como dosis de carga (doble) Interacciones medicamentosas: desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína, metotrexato
Tigeciclina Inyecciones	Antibiótico de la clase de las tetraciclinas (glicilciclina) activo contra Enterobacteriaceae, incluidas las productoras de BLEE; estreptococos (incluidos ERV); estafilococos (incluidos SARM) y anaerobios Niños: desconocido Adultos: 100 mg dosis de carga seguidos de 50 mg cada 12 h i.v.	Precauciones: embarazo; niños <8 años de edad; fotosensibilidad; hipersensibilidad a las tetraciclinas; trastorno hepático (~60% aclaramiento hepático) Interacciones medicamentosas: warfarina; micofenolato mofetilo
Tobramicina Inyecciones Solución oftálmica, pomada	Antibiótico aminoglucósido activo contra bacilos gramnegativos, especialmente <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Proteus</i> y <i>Pseudomonas</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y 1.200-2.000 g; 2,5 mg/kg cada 12-18 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12 h i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días y 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8-12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8 h i.v. o i.m. Niños: 2,5 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v. o i.m. Como alternativa se pueden administrar 5-7,5 mg/kg/24 h i.v. Preparación sin conservantes para empleo intraventricular o intratecal: neonatos: 1 mg/24 h; niños: 1-2 mg/24 h; adultos: 4-8 mg/24 h Adultos: 3-6 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. o i.m.	Precauciones: los anaerobios, neumocos y estreptococos son resistentes. Puede causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal. Administrado por vía i.v. durante 30-60 min Interacciones medicamentosas: puede potenciar otros ototóxicos y nefrotóxicos Concentración sérica objetivo: pico 6-12 mg/l; valle <2 mg/l
Trimetoprima Comprimidos: 100, 200 mg	Antagonista del ácido fólico eficaz en la profilaxis y el tratamiento de ITU por <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>P. mirabilis</i> y <i>Enterobacter</i> ; neumonía por <i>P. jirovecii</i> Niños: para ITU: 4-6 mg/kg/24 h divididos cada 12 h v.o. Niños >12 años y adultos: 100-200 mg cada 12 h v.o. Neumonía por <i>P. jirovecii</i> (con dapsona): 15-20 mg/kg/24 h divididos cada 6 h durante 21 días v.o.	Precauciones: anemia megaloblástica, suspresión de la médula ósea, náuseas, malestar epigástrico, erupción cutánea Interacciones medicamentosas: posibles interacciones con fenitoína, ciclosporina, rifampicina, warfarina
Vancomicina Inyecciones Cápsulas: 125, 250 mg Suspensión	Antibiótico glucopéptido activo contra la mayoría de los patógenos grampositivos, incluidos <i>Staphylococcus</i> (SARM y estafilococos coagulasa-negativos), <i>S. pneumoniae</i> , incluidas cepas resistentes a penicilina, <i>Enterococcus</i> (resistencia en aumento) y colitis asociada a <i>C. difficile</i> Neonatos: edad posnatal ≤7 días y <1.200 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 24 h i.v.; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 12-18 h i.v.; >2.000 g: 30 mg/kg/24 h divididos cada 12 h i.v.; edad posnatal >7 días y <1.200 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 24 h i.v.; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v.; >2.000 g: 45 mg/kg/24 h divididos cada 8 h i.v. Niños: 45-60 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h i.v.; colitis asociada a <i>C. difficile</i> : 40-50 mg/kg/24 h divididos cada 6-8 h v.o.	Precauciones: ototoxicidad y nefrotoxicidad, especialmente cuando se administra con otras ototoxinas y nefrotoxinas Realizar la infusión i.v. en 45-60 min. Rubefacción (síndrome del hombre rojo) asociada con infusiones i.v. rápidas, fiebre, escalofríos, flebitis (preferible vía central). Eliminación renal Concentraciones séricas objetivo: pico (1 h después de la infusión) 30-40 mg/l; valle 5-10 mg/l

GI, gastrointestinal; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; ITU, infecciones urinarias; SNC, sistema nervioso central; v.o., vía oral.

*En la columna de las indicaciones, la negrita indica los microorganismos principales a los que se dirige el fármaco y los mecanismos de acción.

Las penicilinas siguen siendo los fármacos de elección de muchas infecciones pediátricas causadas por estreptococos de los grupos A y B, *Treponema pallidum* (sífilis), *L. monocytogenes* y *N. meningitidis*. Las **penicilinas semi-sintéticas** (nafcilina, cloxacilina, dicloxacilina) son útiles en el tratamiento de infecciones por estafilococos sensibles (no SARM). Las **aminopenicilinas** (ampicilina, amoxicilina) se desarrollaron para proporcionar un espectro amplio de actividad contra gramnegativos, incluyendo *E. coli* y *H. influenzae*, pero la emergencia de resistencia (habitualmente mediada por una β-lactamasa) ha limitado también su uso en muchas situaciones. Las **carboxipenicilinas** (ticarcilina) y las **ureidopenicilinas** (piperacilina, mezlocilina, azlocilina) también tienen actividad bactericida contra muchas cepas de *P. aeruginosa*.

La resistencia a la penicilina está mediada por una variedad de mecanismos (v. tabla 207.1). La producción de β-lactamasa es un mecanismo frecuente empleado por muchos microorganismos que puede superarse,

con éxito variable, añadiendo un inhibidor de β-lactamasa en la formulación terapéutica a la penicilina. Estos productos combinados (ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulánico, ticarcilina-ácido clavulánico [ya no está disponible en Estados Unidos], piperacilina-tazobactam) son muy útiles en el tratamiento de infecciones por aislados resistentes si la resistencia está mediada por β-lactamasa. En particular, SARM y *S. pneumoniae* presentan resistencia a las penicilinas por mecanismos distintos a la producción de β-lactamasa, por lo que estos fármacos combinados son de poco valor en el tratamiento de estas infecciones.

Las reacciones adversas a las penicilinas se muestran en la tabla 207.4.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas se diferencian estructuralmente de las penicilinas porque el anillo β-lactámico tiene 6 componentes y no 5. Se usan mucho

Tabla 207.4 Reacciones adversas a las penicilinas*

TIPO DE REACCIÓN	FRECUENCIA (%)	SE PRESENTA MÁS FRECUENTEMENTE CON
ALÉRGICA		
Anticuerpos IgE Anafilaxia*	0,04-0,015	Penicilina G
Urticaria precoz* (<72 h)	Raro	Penicilina G
Anticuerpos citotóxicos Anemia hemolítica*	Raro	Penicilina G
Enfermedad por complejos antígeno-anticuerpo	Raro	Penicilina G
Enfermedad del suero*		
Hipersensibilidad retardada	2-5	Ampicilina, amoxicilina
Dermatitis de contacto*	2-5	Ampicilina
Idiopática		
Exantema		
Fiebre		
Urticaria de inicio tardío		
GASTROINTESTINAL		
Diarrea	3-11	Ampicilina
Colitis asociada a <i>C. difficile</i>	Raro	Ampicilina
HEMATOLÓGICA		
Anemia hemolítica	Raro	Penicilina G
Neutropenia	10-17	Penicilina G, nafcilina, oxacilina [†]
Disfunción plaquetaria	43-73	Piperacilina
HEPÁTICA		
Elevación de aspartato transaminasa	0,01-22	Flucloxacilina, oxacilina
ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS		
Hipopotasemia	Raro	Nafcilina, oxacilina
Hiperpotasemia aguda	Raro	Penicilina G
NEUROLÓGICA		
Convulsiones	Raro	Penicilina G
Sensaciones anómalias	Raro	Penicilina procaína
RENAL		
Nefritis intersticial*	Variable	Cualquier penicilina

*La reacción puede darse con cualquiera de las penicilinas.

†Con el tratamiento prolongado.

Adaptada de Doi Y, Chambers HF: Penicillins and β-lactamase inhibitors. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 20-7).

en pediatría, tanto en formulación oral como parenteral (tabla 207.5). Las de **primera generación** (cefazolina, parenteral, y cefalexina, oral) se emplean en el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por cepas sensibles de *S. aureus* y estreptococos del grupo A. Las de **segunda generación** (cefuroxima, cefoxitina) tienen más actividad contra las infecciones por gramnegativos que las de primera generación y se emplean en infecciones respiratorias, ITU e infecciones de los tejidos blandos. En el tratamiento ambulatorio de las infecciones sinopulmonares se usa una gran variedad de cefalosporinas de segunda generación de administración oral (cefaclor, cefprozilo, loracarbef, cefpodoxima). Las de **tercera generación** (ceftazidima [ya no está disponible], ceftriaxona y ceftazidima) se emplean en infecciones pediátricas graves, como meningitis y sepsis. La ceftazidima es muy eficaz contra muchas cepas de *P. aeruginosa*, lo que la convierte en un fármaco útil en la neutropenia febril del paciente oncológico. La U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó en 2015 la combinación de ceftazidima con el nuevo inhibidor de β-lactamasa *avibactam*. Las indicaciones actuales incluyen infecciones intraabdominales e ITU complicadas. La combinación también puede ser útil en el tratamiento de la infección causada por CKP. La experiencia pediátrica es escasa. La ceftriaxona no debe mezclarse o reconstituirse con un producto que contenga calcio, como la solución de Ringer o de Hartmann o nutrición parenteral que contenga calcio, porque puede producirse la formación de partículas. Se han descrito casos de reacciones fatales con precipitados

de ceftriaxona-calcio en pulmones y riñones en neonatos. Una cefalosporina de **cuarta generación**, la *cefpipima*, tiene actividad contra *P. aeruginosa* y mantiene buena actividad en las infecciones por estafilococos sensibles a la meticilina. Se ha autorizado una cefalosporina de **quinta generación**, llamada *ceftarolina*, que es el metabolito activo del profármaco ceftarolina fosamil (que es el fármaco que se administra al paciente). Se trata de una cefalosporina de amplio espectro con actividad bactericida frente a microorganismos grampositivos resistentes, como SARM, y patógenos gramnegativos comunes. Ha sido autorizada por la FDA, también para su empleo en niños. La ceftarolina está indicada en las infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por SARM. También está autorizada para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, aunque no está indicada en la neumonía por SARM. Su actividad se atribuye a su capacidad para unirse a la proteína 2a de unión a penicilinas con mayor afinidad que otros β-lactámicos. Otra cefalosporina de quinta generación con un espectro de actividad similar, el *ceftobiprol*, ha sido aprobada para su empleo en Canadá y la Unión Europea.

Otra cefalosporina de quinta generación, el *ceftolozano*, es un derivado de la ceftazidima con actividad mejorada frente al género *Pseudomonas*. No es estable frente a la mayor parte de las BLEE o las carbapenemas. Se comercializa con el inhibidor de β-lactamasas tazobactam para mejorar su actividad contra Enterobacteriaceae productores de β-lactamasas. La experiencia en pediatría es escasa.

Las reacciones adversas a las cefalosporinas se muestran en la tabla 207.6.

Carbapenemes

Entre los carbapenemes se incluyen el imipenem formulado en combinación con cilastatina, el meropenem, el ertapenem y el doripenem. La estructura básica de estos agentes es similar a la de los antibióticos β-lactámicos y estos fármacos tienen un mecanismo de acción similar. Los carbapenemes presentan el espectro de actividad antibacteriana más amplio de todos los antibióticos actualmente comercializados y son activos contra microorganismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios. Entre los carbapenemes, el **meropenem** es el único fármaco autorizado para el tratamiento de la meningitis pediátrica. En la actualidad no están aprobados para su empleo en pediatría el ertapenem y el doripenem. Es importante señalar que *E. faecium* y SARM son resistentes. Los carbapenemes también tienden a ser poco activos contra *Stenotrophomonas maltophilia*, lo que complica su uso en el tratamiento de pacientes con fibrosis quística colonizadas con este microorganismo problemático. El ertapenem es poco activo frente a *P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter* y debe evitarse cuando se encuentran estos microorganismos. Aunque el imipenem-cilastatina es el primer carbapenem aprobado para uso clínico y del que se dispone de la mayor experiencia, por desgracia este antibiótico tiene tendencia a causar convulsiones en niños, sobre todo en el contexto de meningitis intercurrente. Así, el meropenem suele ser más adecuado para empleo pediátrico, en cuya práctica la meningitis constituye una consideración. Se ha autorizado un nuevo fármaco denominado **meropenem-vaborbactam**. La adición del inhibidor de β-lactamasa vaborbactam extiende el espectro de actividad del meropenem para incluir algunas bacterias productoras de BLEE y carbapenemasa. Todavía no hay recomendaciones posológicas para pediatría.

Otros carbapenemes en varios estadios de ensayos clínicos son el panipenem, el biapenem, el razupenem, el tomopenem y el tebipenem/pivoxilo (primer carbapenem oral). El panipenem y el biapenem están autorizados en Japón, pero hay una mínima experiencia en relación con la dosificación en pediatría.

Glucopéptidos

Entre los glucopéptidos se incluyen la **vancomicina** y la **teicoplanina**, el análogo de menor disponibilidad. Son bactericidas y actúan por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. La actividad antimicrobiana de los glucopéptidos se limita a los grampositivos, incluyendo *S. aureus*, estafilococos coagulasa-negativos, nemococos, enterococos, *Bacillus* y *Corynebacterium*. La vancomicina se utiliza con frecuencia en pediatría y es de especial valor en infecciones graves como la meningitis causada por SARM y por *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas. La vancomicina también se emplea con frecuencia en el contexto de fiebre con neutropenia en el paciente oncológico, en combinación con otros antibióticos (v. cap. 206) y en infecciones asociadas a dispositivos intracorporales (cap. 207). Las formulaciones orales de vancomicina se usan ocasionalmente para tratar la colitis seudomembranosa por *Clostridium difficile*; la administración intratecal también se puede emplear en algunas infecciones del SNC. Se debe administrar con precaución por la posibilidad de desencadenar un **síndrome del hombre rojo**, que es un efecto secundario reversible raro en

Tabla 207.5 Clasificación de las cefalosporinas parenterales y orales

CEFALOSPORINAS	PRIMERA GENERACIÓN	SEGUNDA GENERACIÓN	CEFAMICINAS	TERCERA GENERACIÓN	CUARTA GENERACIÓN	QUINTA GENERACIÓN	ACTIVA FRENTE A SARM
Parenterales	Cefazolina Cefalotina* Cefapirina* Cefradina*	Cefamandol* Cefonicida* Cefuroxima	Cefmetazol* Cefotetán Cefoxitina	Cefoperazona* Cefotaxima* Ceftazidima Ceftizoxima* Ceftriaxona Moxolactam*	Cefepima Cefpiroma* Ceftolozano (combinada con tazobactam; CXA-101)	Ceftarolina Ceftobiprol*	Ceftarolina Ceftobiprol*
Orales	Cefadroxilo Cefalexina Cefradina*	Cefaclor* Cefprozilo Cefuroxima-axetilo Loracarbef*		Cefdinir Cefditoren Cefixima Cefpodoxima Ceftibuteno			

*Actualmente no disponible en Estados Unidos.

Adaptada de Craig WA, Andes DR: Cephalosporins. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 21-1).

Tabla 207.6 Efectos adversos potenciales de las cefalosporinas

TIPO	ESPECÍFICOS	FRECUENCIA
Hipersensibilidad	Eritema Urticaria Enfermedad del suero Anafilaxia	1-3% <1% <1% 0,01%
Gastrointestinales	Diarrea Náuseas, vómitos Elevación transitoria de las transaminasas Barro biliar	1-19% 1-6% 1-7% 20-46%*
Hematológicos	Eosinofilia Neutropenia Trombocitopenia Hipoproptrombinemia Alteración de la agregación plaquetaria Anemia hemolítica	1-10% <1% <1-3% <1% <1% <1%
Renales	Nefritis intersticial	<1%
Sistema nervioso central	Convulsiones Encefalopatía	<1% <1%
Falsos positivos	Coombs positivo Glucosuria Creatinina sérica	3% Rara Rara
Otros	Fiebre medicamentosa Reacción de tipo disulfiram†* Sobreinfección Flebitis Precipitación de antibiótico-calcio*	Rara Rara Rara Rara Desconocida; puede asociarse a fenómenos embólicos

*Ceftriaxona.

†Cefalosporinas con cadena lateral anillo tiometil tetrazol (MTT).

Adaptada de Craig WA, Andes DR: Cephalosporins. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 21-6).

niños pequeños y que característicamente puede tratarse enlenteciendo la velocidad de infusión.

Los nuevos antibióticos glucopeptídicos autorizados por la FDA son telavancina, dalbavancina y oritavancina; hay poca experiencia en pediatría. La **telavancina** está indicada para infecciones de la piel y las estructuras cutáneas causadas por *S. aureus* (incluyendo SARM), estreptococos del grupo A y *E. faecalis* (solamente aislados sensibles a vancomicina). También está autorizada para la neumonía nosocomial (incluyendo la neumonía asociada al respirador) causada por *S. aureus*. La dosis recomendada en el adulto es 10 mg/kg por vía intravenosa (i.v.) cada 24 horas durante 7-21 días. Parece que la telavancina es más nefrotóxica que la vancomicina, y se ha asociado a prolongación del intervalo QT. La característica específica de la **dalbavancina** es su semivida prolongada, de 150-250 horas. En adultos con un funcionamiento renal normal la dosis es de 1.000 mg i.v., seguidos una semana después por 500 mg i.v. Se puede plantear el uso de este fármaco cuando se confirma o se sospecha firmemente una infección por SARM. La dalbavancina no es activa frente a *S. aureus* resistente a vancomicina. Ha sido aprobada por la FDA para las infecciones bacterianas de la piel y los tejidos blandos. La **oritavancina** es un derivado de la vancomicina con indicaciones similares a las de la dalbavancina. Tiene una semivida de aproximadamente 250 horas. La dosis en adultos es una única dosis de 1.200 mg por vía i.v. a lo largo de 3 horas. La FDA ha autorizado la dalbavancina y la oritavancina para el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de la piel y las estructuras cutáneas causadas por bacterias grampositivas, entre ellas SARM.

Aminoglucósidos

Entre los aminoglucósidos se incluyen la estreptomicina, la kanamicina, la gentamicina, la tobramicina, la netilmicina y la amikacina. Los más usados en pediatría son la **gentamicina** y la **tobramicina**. Ejercen su mecanismo de acción a través de la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas. Aunque se usan habitualmente para tratar infecciones por gramnegativos, son fármacos de amplio espectro y tienen actividad contra *S. aureus* y actividad sinérgica contra EGB, *L. monocytogenes*, estreptococos del grupo viridans, corinebacteria JK, *Pseudomonas*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus* cuando se administran junto a β-lactámicos. El empleo de estos fármacos ha disminuido con el desarrollo de otras alternativas terapéuticas, pero aún desempeñan un papel importante en pediatría en el manejo de la sepsis neonatal, de las ITU, de la sepsis bacteriana por gramnegativos y de las infecciones intraabdominales complicadas, en las infecciones en pacientes con fibrosis quística (incluyendo las formas parenterales y en aerosol), y en oncología en el tratamiento de la neutropenia febril. Los aminoglucósidos, en particular la estreptomicina, son también importantes en el tratamiento de la infección por *Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis* e infecciones por micobacterias atípicas. Estos

fármacos pueden provocar nefrotoxicidad y ototoxicidad (coclear y/o vestibular), por lo que en los tratamientos a largo plazo deben controlarse los niveles séricos y las funciones renal y auditiva.

La toxicidad de los aminoglucósidos puede reducirse utilizando regímenes de una sola dosis diaria basados en la monitorización de los niveles plasmáticos. La hipopotasemia, la depleción de volumen, la hipomagnesemia y otros nefrotóxicos pueden aumentar la toxicidad renal de los aminoglucósidos. Una complicación rara es el **bloqueo neuromuscular**, que puede producirse en presencia de otros agentes bloqueantes neuromusculares y en el botulismo infantil.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas (hidrocloruro de tetraciclina, doxiciclina, minociclina) son bacteriostáticos y ejercen su actividad uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma, inhibiendo la transducción proteica. Estos fármacos tienen un espectro amplio de actividad contra grampositivos y gramnegativos, rickettsias y algunos parásitos. Su biodisponibilidad oral facilita su administración por esta vía en muchas infecciones, como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la anaplasmosis, la ehrlichiosis, la enfermedad de Lyme y el paludismo. Las tetraciclinas se deben prescribir con mucha precaución en niños de <9 años de edad porque pueden teñir los dientes y causar hipoplasia del esmalte y crecimiento óseo alterado en este grupo de edad.

La **tigeciclina**, un derivado semisintético de la minociclina, es un fármaco de uso parenteral perteneciente a una nueva clase de antibióticos (**glicicilciclinas**) y ha sido autorizada en Estados Unidos. Tiene un espectro de actividad (bacteriostática) más amplio que las tetraciclinas tradicionales, pero sigue teniendo el perfil de efectos secundarios de las tetraciclinas. La tigeciclina es activa frente a patógenos grampositivos y gramnegativos resistentes a tetraciclina, como SARM y posiblemente ERV, pero no frente a *Pseudomonas*. Se han realizado estudios de fase 3 con un nuevo derivado de tetraciclina, la **eravaciclina** (una fluorociclina), aunque todavía no está autorizado su uso.

Las complicaciones de las tetraciclinas comprenden eosinofilia, leucopenia y trombocitopenia (tetraciclina), seudotumor cerebral, anorexia, náuseas y vómitos, sobreinfección candidiásica, hepatitis, fotosensibilidad y reacción de hipersensibilidad (urticaria, reagudización asmática, edema facial, dermatitis), así como el síndrome tipo lupus eritematoso (minociclina). La FDA ha publicado un aviso de recuadro negro en relación con la tigeciclina en 2013 a tenor de un metaanálisis de 10 estudios que mostró una mayor mortalidad en los pacientes que recibieron este fármaco.

Se ha identificado un efecto secundario saludable de la **demeclicina**: en ocasiones se utiliza como tratamiento extraoficial de la hipotremia resultante del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Sulfamidas

La trimetoprima y las sulfamidas son fármacos bacteriostáticos que inhiben la síntesis del folato bacteriano, impidiendo la síntesis tanto de ácidos nucleicos como de proteínas. Las sulfamidas interfieren en la síntesis del ácido dihidropteroico desde el ácido paraaminobenzoico, mientras que la trimetoprima actúa en otra localización más adelante en la cadena, interfiriendo en la síntesis del ácido tetrahidrofólico desde el ácido dihidrófólico. Las sulfamidas están disponibles en formulación parenteral y oral. Aunque se han desarrollado muchos antibióticos de esta clase, pocos están disponibles para uso pediátrico. El fármaco más importante es la combinación de **trimetoprima-sulfametoxzazol** (TMP-SMX), usado frecuentemente en las ITU. También es un fármaco que se prescribe comúnmente para infecciones estafilocócicas de la piel y los tejidos blandos, ya que este antibiótico retiene actividad frente a SARM. También desempeña un papel único en los pacientes inmunodeprimidos, como profiláctico y terapéutico en la infección por *Pneumocystis jirovecii*. Otras sulfamidas de uso frecuente son el **sulfisoxazol**, útil en el tratamiento de las ITU, y la **sulfadiazina**, que es el fármaco de elección en el tratamiento de la toxoplasmosis.

Macrólidos

Los antibióticos macrólidos más utilizados en pediatría son **eritromicina**, **claritromicina** y **azitromicina**. Esta clase de antimicrobianos ejerce su efecto antibiótico al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y bloquear la elongación del polipéptido bacteriano. La claritromicina es metabolizada a 14-hidroxi-claritromicina y, lo que es interesante, este metabolito tiene también una potente actividad antimicrobiana. El espectro de actividad comprende muchas bacterias grampositivas. Por desgracia, está bastante generalizada la resistencia a estos agentes entre *S. aureus*

y estreptococos del grupo A, lo que limita la utilidad de los macrólidos para muchas infecciones de la piel y los tejidos blandos y para la faringitis estreptocócica. La azitromicina y la claritromicina han demostrado ser eficaces en la otitis media. Todos los macrólidos desempeñan un papel importante en el tratamiento de las infecciones respiratorias pediátricas, incluyendo la neumonía atípica por *M. pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* y *Legionella pneumophila*, así como las infecciones causadas por *Bordetella pertussis*.

La **telitromicina** es un antibiótico cetólido derivado de la eritromicina. Fue aprobada inicialmente por la FDA para el tratamiento en adultos de la neumonía adquirida de leve a moderada, las reagudizaciones de la bronquitis crónica y la sinusitis aguda, y mantiene buena actividad contra los agentes causantes de estas infecciones (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* y *L. pneumophila* en las neumonías adquiridas en la comunidad; *M. catarrhalis* y *H. influenzae* en las sinusitis). Informes de insuficiencia hepática y miastenia grave por la telitromicina en particular han movido a la retirada del fármaco del mercado. La **soltromicina** es un fluorocetólido relacionado de siguiente generación, administrado por v.o. e i.v., que está en la fase 3 del desarrollo clínico para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

Las interacciones medicamentosas son frecuentes con eritromicina y menos habituales con claritromicina. Estos agentes pueden inhibir el sistema enzimático CYP 3A4, aumentando los niveles de fármacos como el astemizol, la cisaprida, las estatinas, el pimozide y la teofilina. El itraconazol puede aumentar los niveles de los macrólidos, mientras que la rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína pueden disminuirlos. Hay pocas interacciones con la azitromicina. Puede desarrollarse resistencia cruzada entre un macrólido y el subsiguiente uso de clindamicina.

Lincosamidas

El prototipo de fármaco de esta clase es la **clindamicina**, que actúa en el ribosoma bacteriano para ejercer su efecto antimicrobiano. La subunidad 50S del ribosoma bacteriano es la diana molecular de este agente. Su espectro de actividad abarca grampositivos aerobios y anaerobios. No tiene actividad significativa frente a gramnegativos. En la actualidad desempeña un papel importante en el tratamiento de las infecciones por SARM. Debido a su gran penetración en los fluidos corporales (excepto en el SNC), en los tejidos y en el hueso, se puede emplear en las infecciones graves por SARM. También es útil, generalmente en combinación con un β-lactámico, en las infecciones invasoras por estreptococos del grupo A y en muchas infecciones por anaerobios. Existe una forma de **resistencia a clindamicina inducible** presente en algunas cepas de SARM; por ello, se debe consultar al laboratorio de microbiología antes de tratar infecciones graves por SARM con clindamicina. La colitis seudomembranosa, una complicación frecuente en adultos, apenas se presenta en niños. La clindamicina desempeña también un papel importante en el tratamiento del paludismo y la babesiosis (cuando se administra junto con quinina), la neumonía por *P. jirovecii* (cuando se administra junto con primaquina) y la toxoplasmosis.

Quinolonas

Las **fluoroquinolonas** (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino, besifloxacino [suspensión oftálmica] y delafloxacino) son antibióticos que inhiben la replicación del ADN bacteriano mediante la unión a la topoisomerasa del patógeno diana, inhibiendo la enzima ADN girasa. Esta clase farmacológica tiene un espectro de actividad amplio frente a grampositivos y gramnegativos. Algunas fluoroquinolonas muestran actividad frente a *S. pneumoniae* resistente a penicilina y SARM. Estos fármacos muestran de manera uniforme una actividad excelente frente a gramnegativos, incluidas las Enterobacteriaceae y patógenos respiratorios como *M. catarrhalis* y *H. influenzae*. También son muy activas frente a los patógenos asociados a neumonía atípica, especialmente *M. pneumoniae* y *L. pneumophila*.

Aunque no están aprobados para uso pediátrico, hay bastante evidencia científica que apoya su seguridad, eficacia y tolerancia en general en una gran variedad de infecciones bacterianas en niños. Las quinolonas parenterales son adecuadas en el paciente crítico con infección por gramnegativos. El empleo de quinolonas orales en pacientes estables ambulatorios puede ser también razonable en el caso de infecciones que, de otra forma, requerirían antibioterapia parenteral (p. ej., infecciones de tejidos blandos por *P. aeruginosa*, como la osteocondritis) o en determinadas infecciones genitourinarias. Sin embargo, estos fármacos deben reservarse para situaciones en las que no existe otra alternativa por v.o. En 2013, la FDA cambió los avisos de advertencia de las fluoroquinolonas para describir mejor el riesgo asociado de neuropatía periférica permanente.

Entre otros riesgos figuran tendinitis, arritmias y desprendimiento de retina. Además, en contextos en los que se han empleado con frecuencia (p. ej., fiebre tifoidea e infección gonocócica), se ha demostrado que los microorganismos pueden desarrollar resistencia con rapidez. La FDA ha desaconsejado el uso de quinolonas en infecciones no complicadas, como sinusitis y bronquitis. Así pues, el empleo de fluoroquinolonas en la práctica pediátrica debe aún plantearse con precaución vigilante y se recomienda consultar con un experto.

Estreptograminas y oxazolidinonas

La emergencia de microorganismos grampositivos muy resistentes, en particular ERV, ha forzado el desarrollo de nuevas clases de antibióticos. Una de estas clases son las estreptograminas. El fármaco actualmente aprobado en esta clase es la **dalfopristina-quinupristina** en formulación parenteral. Se ha aprobado para el tratamiento de las infecciones por SARM, estafilococos coagulasa-negativos, neumococos sensibles o resistentes a penicilina y *E. faecium* resistente a vancomicina, pero no para *E. faecalis*.

Otra clase farmacológica aprobada para tratar infecciones por gram-positivos resistentes son las oxazolidinonas. El prototipo es el **linezolid**, disponible en formulación oral y parenteral y aprobado para uso pediátrico. Su mecanismo de acción tiene lugar mediante la inhibición de la síntesis de proteínas ribosomales. Está indicado en infecciones por SARM, ERV, estafilococos coagulasa-negativos y neumococos resistentes a penicilina. Un fármaco relacionado, el **tedizolid fosfato**, ha sido autorizado también por la FDA para las infecciones bacterianas agudas de la piel y las estructuras cutáneas. Es más potente *in vitro* que el linezolid frente al SARM y se puede asociar a menos mielodepresión. Está disponible en formulaciones i.v. y v.o.

Existe poca información sobre el tratamiento de las infecciones del SNC con estreptograminas y oxazolidinonas, y ninguna de estas clases está aprobada para el uso en meningitis pediátrica. El linezolid puede causar anemia y trombocitopenia significativas y es un inhibidor de la monoaminoxidasa.

Daptomicina

La daptomicina es un miembro nuevo de la clase de lipopéptidos cíclicos. Su espectro de actividad abarca prácticamente todos los microorganismos grampositivos, incluyendo *E. faecalis* y *E. faecium* (también ERV) y *S. aureus* (también SARM). La estructura de la daptomicina es un péptido de 13 aminoácidos unido a una cola lipofílica de 10 carbonos, lo que resulta en un nuevo mecanismo de acción de disruptión de la membrana bacteriana mediante la formación de canales transmembrana. Estos canales provocan la salida de iones intracelulares, lo que da lugar a la despolarización de la membrana celular y la inhibición de la síntesis de macromoléculas. Una ventaja teórica de este fármaco en las infecciones graves es su actividad bactericida frente a SARM y *Enterococcus*. Se administra por vía i.v.; la experiencia en niños es limitada. Se ha descrito miopatía y elevaciones de la creatina fosfocinasa. Se ha publicado una advertencia de la FDA en la que el empleo de daptomicina se relaciona con algunos casos de neumonitis eosinofílica. La daptomicina se inactiva por tensioactivos y no debe utilizarse en el tratamiento de la neumonía.

Otros fármacos

El **metronidazol**, que actúa interrumpiendo la síntesis de ADN, mantiene un papel único en el tratamiento de las infecciones por anaerobios y tiene actividad antihelmíntica y antiparasitaria. En 2017 se aprobó un fármaco relacionado, el **benznidazol**, a través de la vía de aprobación acelerada de fármacos huérfanos de la FDA. Este antiprotozoario inhibe la síntesis del ADN, el ARN y las proteínas de *Trypanosoma cruzi* y está autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en adultos y niños. La **rifampicina**, un antibiótico rifamicínico que inhibe la ARN polimerasa bacteriana, es clave en el tratamiento de la tuberculosis y también es importante en otras infecciones pediátricas, generalmente como segundo fármaco (sinérgico) en el caso de *S. aureus* o para eliminar la colonización nasofaringea por Hib y *N. meningitidis*. La **rifaxutina** es un fármaco relacionado que tiene una indicación no incluida en ficha técnica para el tratamiento de la tuberculosis, una indicación de fármaco huérfano en la enfermedad de Crohn, y una indicación para la prevención y el tratamiento de la enfermedad diseminada por el complejo de *Mycobacterium avium* en pacientes con infección por el VIH o inmunodeficiencia. La **rifaximina** es una rifamicina no absorbible que se ha utilizado como fármaco auxiliar en el tratamiento de pacientes con múltiples recurrencias de infección por *C. difficile*. La **fidaxomicina** es el primer miembro de una nueva clase de antibióticos macrocíclicos de espectro estrecho. Es un inhibidor de la ARN polimerasa con actividad contra la infección por *C. difficile*.

La crisis emergente en la resistencia a antimicrobianos ha necesitado igualmente del «redescubrimiento» de agentes antimicrobianos rara vez utilizados en la práctica clínica en las últimas décadas, como la **colistina** (colistimato de sodio), un miembro de la familia de antibióticos de las polimixinas (polimixina E). La estructura general de las polimixinas consta de un péptido cíclico con colas hidrófobas. Después de unirse al lipopolisacárido de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, las polimixinas desestructuran las membranas externa e interna, lo que lleva a la muerte celular. La colistina es ampliamente activa frente a la familia Enterobacteriaceae, incluyendo también a *P. aeruginosa*. Es activa también frente a cepas productoras de BLEE y carbapenemasas. Las manifestaciones toxicológicas son principalmente renales y neurológicas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 4

Infecciones por bacterias grampositivas

Capítulo 208

Staphylococcus

James T. Gaensbauer y James K. Todd

Los estafilococos son bacterias aerobias grampositivas que crecen en parejas y racimos; son ubicuos como flora normal en los seres humanos y están presentes en los fómites y en el polvo. Son resistentes al calor y a la desecación y pueden encontrarse en ambientes no biológicos semanas o meses después de la contaminación. Las cepas se clasifican en *Staphylococcus aureus*, si son coagulasa-positivos, o en alguna de las múltiples especies de **estafilococos coagulasa-negativos** (p. ej., *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus haemolyticus*). *S. aureus* tiene muchos factores de virulencia que median en varias enfermedades graves, mientras que los estafilococos coagulasa-negativos no son tan patogénicos, a menos que existan cuerpos extraños intracorporales (p. ej., catéter intravascular). Las cepas de *S. aureus* resistentes a los antibióticos β-lactámicos, comúnmente denominadas ***S. aureus* resistentes a la meticilina** (SARM), se han convertido en un problema importante en la comunidad y en el contexto hospitalario.

208.1 *Staphylococcus aureus*

James T. Gaensbauer y James K. Todd

Staphylococcus aureus es la causa más frecuente de infección piógena de la piel y los tejidos blandos. La **bacteriemia** (primaria o secundaria) es frecuente y puede asociarse con (o desembocar en) osteomielitis, artritis piógena, piomiositis, abscesos profundos, neumonía, empiema, endocarditis, pericarditis y, rara vez, meningitis. Las **enfermedades mediadas por toxinas**, incluidas la intoxicación alimentaria, la escarlataina estafilocócica, el síndrome de la piel escalada y el síndrome del shock tóxico (SST), están causadas por algunas cepas de *S. aureus*.

ETIOLOGÍA

Las cepas de *S. aureus* pueden ser identificadas y caracterizadas por los factores de virulencia que producen. Estos factores tienden a desempeñar uno o más de cuatro papeles patogénicos en las enfermedades humanas: *S. aureus* protege al microorganismo de las defensas del huésped, localiza la infección, causa daño tisular local y afecta a sitios no infectados a través de la elaboración de toxina.

La mayoría de las cepas de *S. aureus* poseen factores de protección contra las defensas del huésped. Muchos estafilococos producen una cápsula polisacárida laxa, o **biopelícula**, que puede interferir en la opsonofagocitosis. La producción del factor de agregación y **coagulasa** diferencia *S. aureus* de los estafilococos coagulasa-negativos. El **factor de agregación** interactúa con el fibrinógeno y origina grandes agregados de microorganismos, que interfieren en la fagocitosis. La coagulasa produce la coagulación del plasma al interactuar con el fibrinógeno; esto puede desempeñar un papel importante en la formación de abscesos. La **proteína A** se localiza en la capa más externa de la pared celular y puede absorber las inmunoglobulinas del suero, impidiendo la actuación de los anticuerpos antibacterianos como opsoninas y, por tanto, inhibiendo la fagocitosis. La enzima **catalasa** inactiva el peróxido de hidrógeno y promueve la supervivencia intracelular.

Muchas cepas de *S. aureus* producen sustancias que provocan destrucción tisular local. Se han identificado algunas **hemolisinas** inmunológicamente distintas que actúan sobre las membranas celulares y producen necrosis tisular (α -toxina, β -hemolisina, δ -hemolisina). Se ha prestado mucha atención a la **leucocidina de Panton-Valentine**, una proteína que *S. aureus* combina con fosfolípido de la membrana celular del leucocito, lo que produce una mayor permeabilidad y la muerte celular en último término. Las cepas de *S. aureus* productoras de la leucocidina de Panton-Valentine se asocian con enfermedad cutánea, neumonía y osteomielitis más graves e invasivas. Muchas de las cepas de *S. aureus* liberan una o varias exotoxinas. Las **exfoliatinas A y B** son dos proteínas serológicamente distintas que producen manifestaciones dermatológicas generalizadas (p. ej., síndrome de la piel escaldada, escarlata estafilocócica) o localizadas (p. ej., impétigo ampolloso) (v. cap. 685).

S. aureus puede producir más de 20 enterotoxinas (tipos A-V). La ingesta de enterotoxina preformada, sobre todo los tipos A o B, puede provocar **intoxicación alimentaria**, que da lugar a vómitos y diarrea y, en algunos casos, hipotensión profunda.

La **toxina del síndrome del shock tóxico 1 (TSST-1)** se asocia con el **síndrome del shock tóxico (SST)** relacionado con la menstruación y la infección estafilocócica focal (v. cap. 208.2). La TSST-1 es un superantígeno que induce la producción de interleucina (IL)-1 y de factor de necrosis tumoral (TNF), y provoca hipotensión, fiebre y afectación multisistémica. Infecciones focales asociadas con las enterotoxinas A y B también pueden asociarse con el SST no menstrual.

S. aureus posee también factores intrínsecos que pueden contribuir a la patogenia, como proteínas que promueven la adherencia al fibrinógeno, la fibronectina, el colágeno y otras proteínas humanas. También es de importancia crítica la expresión de las proteínas que median en la resistencia a los antibióticos. Aunque históricamente sensibles a la penicilina, los aislados de *S. aureus*, en la actualidad, producen de modo casi universal **penicilinasa**, o **β -lactamasa**, que inactiva muchas β -lactamasas a nivel molecular y supone el principal mecanismo de resistencia contra antibióticos de tipo penicilina y cefalosporina. Por ello, el tratamiento de la infección por *S. aureus* con antibióticos β -lactámicos requiere un anillo β -lactámico resistente a la penicilinasa o una combinación con un inhibidor β -lactámico. La producción de **proteínas de unión a la penicilina (PBP)** alteradas en la pared celular bacteriana media en la resistencia a los antibióticos resistentes a penicilinasa; una **PBP-2A alterada**, codificada por el gen *MECA*, es responsable de la resistencia a la meticilina y la cefalosporina de los aislados de SARM.

EPIDEMIOLOGÍA

Aproximadamente un 20-40% de los individuos normales portan al menos una cepa de *S. aureus* en las fosas nasales en cualquier momento, y esta colonización intermitente se produce hasta en el 70% de los individuos. Los microorganismos pueden ser transmitidos de las fosas nasales a la piel, donde la colonización es más transitoria. También pueden observarse en las zonas umbilical, vaginal y perianal de forma persistente. Muchos neonatos son colonizados en la primera semana de vida, generalmente por una cepa materna. Las tasas de colonización por SARM en la población general pediátrica suelen ser menores del 2%, pero pueden ser mayores en algunas localizaciones y en niños con exposición significativa al sistema sanitario y con enfermedades crónicas.

La exposición a *S. aureus* se produce generalmente por autoinoculación o contacto directo con las manos de otros individuos colonizados. Los portadores nasales intensamente colonizados (con frecuencia agravados por una infección viral del tracto respiratorio superior) son diseminadores eficaces. La diseminación por fómites es rara, aunque un brote producido en un equipo universitario de fútbol fue atribuido al hecho de compartir toallas. Se ha demostrado que las normas de control

de la infección en los centros sanitarios, sobre todo las que hacen hincapié en una buena higiene de manos, disminuyen las tasas de infección estafilocócica nosocomial.

Fuera del contexto hospitalario se han descrito brotes de enfermedad estafilocócica, en particular enfermedad debida a cepas resistentes a meticilina, en deportistas, militares, niños pequeños, veterinarios, consumidores de drogas e internos de centros correccionales. Se observa una mayor frecuencia de la enfermedad en los contactos de un individuo colonizado o infectado por SARM. Las infecciones cutáneas producidas por *S. aureus* son considerablemente más prevalentes en personas que viven en circunstancias socioeconómicas bajas y, sobre todo, en los que viven en climas tropicales.

La carga de la enfermedad estafilocócica es significativa. Es muy importante el papel de *S. aureus*, incluido el SARM, en las **infecciones contrádidas en hospitales**, incluidas las infecciones del torrente circulatorio, la infección de los sitios quirúrgicos y la neumonía asociada a respirador. *S. aureus* es una causa significativa de morbilidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Se estima que las infecciones estafilocócicas adquiridas en la comunidad dan lugar a 14 millones de visitas médicas ambulatorias anualmente. En 2005, unas 478.000 hospitalizaciones se asociaron con infección por *S. aureus* en EE.UU., y más de la mitad de ellas estuvieron causadas por SARM. Estudios recientes muestran una reducción de las tasas de infección invasiva por SARM en adultos, pero, en cambio, se ha observado una tendencia opuesta en pacientes pediátricos en EE.UU. en 2013.

PATOGENIA

Excepto en el caso de intoxicación alimentaria como consecuencia de la ingesta de enterotoxinas preformadas, lo típico es que la enfermedad asociada con *S. aureus* comience con colonización, como se ha descrito previamente. Las posteriores manifestaciones de la enfermedad en los individuos susceptibles son consecuencia directa de la invasión tisular o de la lesión causada por diversas toxinas y enzimas producidas por el microorganismo (fig. 208.1).

El factor de riesgo más significativo para el desarrollo de infección es la **desestructuración de la piel intacta**, que incluye brechas por heridas, afecciones de la piel como el ecema, epidermólisis ampollosa o quemaduras, derivaciones ventriculoperitoneales y catéteres intravasculares o intratecales permanentes. Otros factores de riesgo son el tratamiento con corticoides, la malnutrición y la azoemia. El tratamiento antibiótico con un fármaco al que *S. aureus* sea resistente favorece la colonización y el desarrollo de la infección. Las infecciones virales del tracto respiratorio, especialmente por el virus de la gripe, pueden predisponer a infección bacteriana secundaria por estafilococos en ciertos individuos.

Los defectos congénitos en la quimiotaxis (síndrome de Job, síndrome de Chédiak-Higashi y síndrome de Wiskott-Aldrich) y los defectos en la fagocitosis y la lisis bacteriana (neutropenia, enfermedad granulomatosa crónica) aumentan el riesgo de infección estafilocócica. Los pacientes con infección por VIH tienen neutrófilos con disminución de la capacidad para destruir a *S. aureus* *in vitro*. Se deben estudiar los posibles defectos inmunitarios en los pacientes con infecciones recurrentes, especialmente los

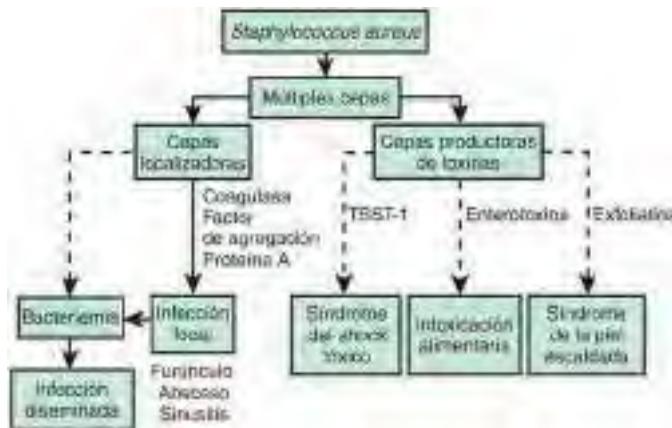


Fig. 208.1 Relación entre los factores virulentos y las enfermedades asociadas con *Staphylococcus aureus*. TSST-1, toxina del síndrome del shock tóxico 1.

que implican disfunción neutrófila. El aclaramiento deficiente de la mucosa en los niños con fibrosis quística también puede dar lugar con frecuencia a la colonización por estafilococo e inflamación persistente.

Los lactantes pueden adquirir inmunidad humoral tipo-específica a los estafilococos por vía transplacentaria. Los niños de mayor edad y los adultos producen anticuerpos frente a los estafilococos como consecuencia de la colonización o de infecciones menores. Parece que los anticuerpos frente a diversas toxinas de *S. aureus* protegen frente a estas enfermedades mediadas por toxinas específicas, pero la inmunidad humoral no necesariamente protege frente a la infección por *S. aureus* focal o diseminada por los mismos microorganismos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y los síntomas varían según la localización de la infección, que puede afectar a cualquier tejido, aunque con mayor frecuencia se sitúa en la piel. Los distintos grados de enfermedad son resultado, en general, de la supuración local, de la diseminación sistémica con infección metastásica o de los efectos sistémicos de la producción de toxinas.

Recién nacidos

S. aureus es una causa importante de infección neonatal (v. cap. 129).

Piel

S. aureus es una causa importante de infección cutánea **piógena**, como impétigo contagioso, ectima, impétigo ampolloso, foliculitis, hidradenitis, furúnculos, ántrax (múltiples furúnculos que confluyen) y paroniquia. Las formas **toxigénicas** con manifestación cutánea son el síndrome de la piel escalada estafilocócico y la escarlataña estafilocócica. La infección puede causar también sobreinfección de otra enfermedad cutánea no infecciosa (p. ej., ecema o picaduras de insectos). Los abscesos recurrentes cutáneos y de tejidos blandos se han observado en SARM asociado a la comunidad y afectan con frecuencia a las extremidades inferiores y las nalgas. *S. aureus* es también una causa importante de infecciones de heridas traumáticas y quirúrgicas y puede producir afectación de los tejidos blandos profundos, como celulitis y, rara vez, fascitis necrosante.

Tracto respiratorio

Las infecciones del tracto respiratorio superior (otitis media, sinusitis) causadas por *S. aureus* son raras si se considera la frecuencia con que esta área se coloniza. La sinusitis por *S. aureus* es bastante habitual en los niños con fibrosis quística o con defectos en la función leucocitaria, y puede ser el único foco de infección en algunos niños con SST. La **parotitis** supurativa es una infección rara, pero *S. aureus* suele ser su causa. La **traqueítis** membranosa que complica el crup viral puede ser el resultado de infección por *S. aureus*, pero también por otros microorganismos. Los pacientes suelen tener fiebre alta, leucocitosis y evidencia de obstrucción de la vía respiratoria superior. La laringoscopia o la broncoscopia directas muestran una epiglottis normal con estrechamiento subglótico, así como secreciones purulentas y densas en la tráquea. El tratamiento consiste en antibióticos y cuidado de la vía respiratoria.

La **neumonía** (v. cap. 428) debida a *S. aureus* puede ser primaria o secundaria a una infección viral como la gripe. La neumonía hematógena puede ser secundaria a émbolos sépticos desde una endocarditis derecha o tromboflebitis séptica, con o sin presencia de dispositivos intravasculares. La neumonía por inhalación se debe a alteraciones en el aclaramiento mucociliar, disfunción leucocitaria o adhesión bacteriana iniciada por una infección viral. Síntomas y signos comunes son fiebre alta, dolor abdominal, taquipnea, disnea y bronconeumonía localizada o difusa o afectación lobar. *S. aureus* suele producir una **neumonitis necrosante** que, con frecuencia, se asocia con un desarrollo temprano de empiema, neumatoceles, pionemotórax y fistulas broncopleurales. La infección pulmonar crónica por *S. aureus* contribuye a la disfunción pulmonar progresiva en los niños con fibrosis quística (v. cap. 432).

Septicemia

La bacteriemia y la septicemia por *S. aureus* pueden ser primarias o estar asociadas a cualquier infección localizada. El inicio puede ser agudo, con náuseas, vómitos, mialgias, fiebre y escalofríos. Los microorganismos se localizan en cualquier lugar (normalmente un foco único oculto), pero especialmente se encuentran en el pulmón, las válvulas cardíacas, las articulaciones, los huesos, los músculos y los abscesos de tejidos profundos.

En algunos casos, en especial en los hombres adolescentes, se produce enfermedad diseminada por *S. aureus*, caracterizada por fiebre, bacteriemia persistente a pesar de los antibióticos y afectación focal de dos o más tejidos

separados (p. ej., piel, hueso, articulación, riñón, pulmón, hígado, corazón). Estos pacientes suelen tener nidos endovasculares de infección, como las tromboflebitis venosas infectadas.

Músculo

Los abscesos estafilocócicos musculares localizados en ocasiones sin septicemia se han venido llamando **piomiositis**. Esta enfermedad se describe con más frecuencia en las áreas tropicales y se denomina piomiositis tropical, pero también ocurre en EE.UU. en niños sanos. En un 30-40% de los casos hay abscesos múltiples. Los antecedentes pueden incluir un traumatismo previo en el lugar del absceso. El drenaje quirúrgico y el tratamiento antibiótico adecuado son esenciales.

Huesos y articulaciones

S. aureus es la causa más frecuente de osteomielitis y de artritis supurativa en los niños (v. . 704 y 705).

Sistema nervioso central

La meningitis por *S. aureus* es rara; se asocia con traumatismo craneal penetrante y con procedimientos neuroquirúrgicos (p. ej., craneotomía, colocación de derivación de líquido cefalorraquídeo [LCR]) y, menos frecuentemente, con endocarditis, focos paramenígeos (p. ej., abscesos epidurales o cerebrales), sinusitis complicada, diabetes mellitus o neoplasias. Los resultados del LCR en la meningitis por *S. aureus* son indistinguibles de los de otras causas bacterianas de meningitis (v. cap. 621.1).

Corazón

S. aureus es una causa frecuente de endocarditis aguda en válvulas nativas y da lugar a tasas elevadas de morbilidad. Puede complicarse con perforación valvular, abscesos miocárdicos, insuficiencia cardiaca, alteraciones de la conducción, hemopericardio agudo, pericarditis purulenta y muerte súbita (v. cap. 464).

Riñón

S. aureus es una causa frecuente de abscesos renales y perirrenales, generalmente de origen hematogénico. La infección urinaria (pielonefritis y cistitis) por *S. aureus* es poco frecuente (v. cap. 553).

Síndrome del shock tóxico

S. aureus es la principal causa de SST, que debe sospecharse en cualquier persona con fiebre, shock y/o erupción de tipo escarlatiniforme (v. cap. 208.2).

Tracto intestinal

La enterocolitis estafilocócica rara vez sigue al sobrecimiento por *S. aureus* de la flora normal intestinal, que puede originarse tras el uso de antibióticos de amplio espectro por vía oral. La diarrea presenta sangre y moco. La peritonitis asociada con *S. aureus* en los pacientes en diálisis peritoneal a largo plazo suele afectar al túnel del catéter.

La **intoxicación alimentaria** puede deberse a la ingesta de enterotoxinas preformadas producidas por estafilococos en alimentos contaminados (v. cap. 366). El origen de la contaminación son, con frecuencia, los manipuladores de alimentos colonizados o infectados. Aproximadamente 2-7 horas tras la ingesta de la toxina aparecen vómitos súbitos e intensos. Puede presentarse una diarrea acuosa, pero no hay fiebre o es poco elevada. Los síntomas rara vez persisten más de 12-24 horas. En raras ocasiones se produce shock y muerte.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por *S. aureus* depende del aislamiento del microorganismo en cultivos de muestras de lugares no permisivos, como los aspirados de celulitis, las cavidades de los abscesos, la sangre, los aspirados de hueso o articulación, u otros sitios de infección. Los cultivos por torunda de las superficies no son de utilidad, ya que pueden reflejar contaminación de la superficie en vez de una causa verdadera de infección. Las muestras de tejidos o aspirados de líquidos en una jeringa proporcionan el mejor material para cultivo. En el caso de lesiones celulíticas, se puede realizar el cultivo empleando un aspirado por aguja a partir del área más inflamada, tras una limpieza exhaustiva de la piel, inoculado directamente en un frasco de hemocultivo; es menos eficaz el empleo de solución salina inyectada y apuntando al borde de avance. El aislamiento en la nariz o en la piel no implica necesariamente causalidad, ya que suelen ser lugares colonizados con frecuencia. Debido al incremento en la prevalencia de SARM, el aumento en la gravedad de las infecciones por *S. aureus* y el hecho de que la bacteriemia no se presenta de forma generalizada, incluso

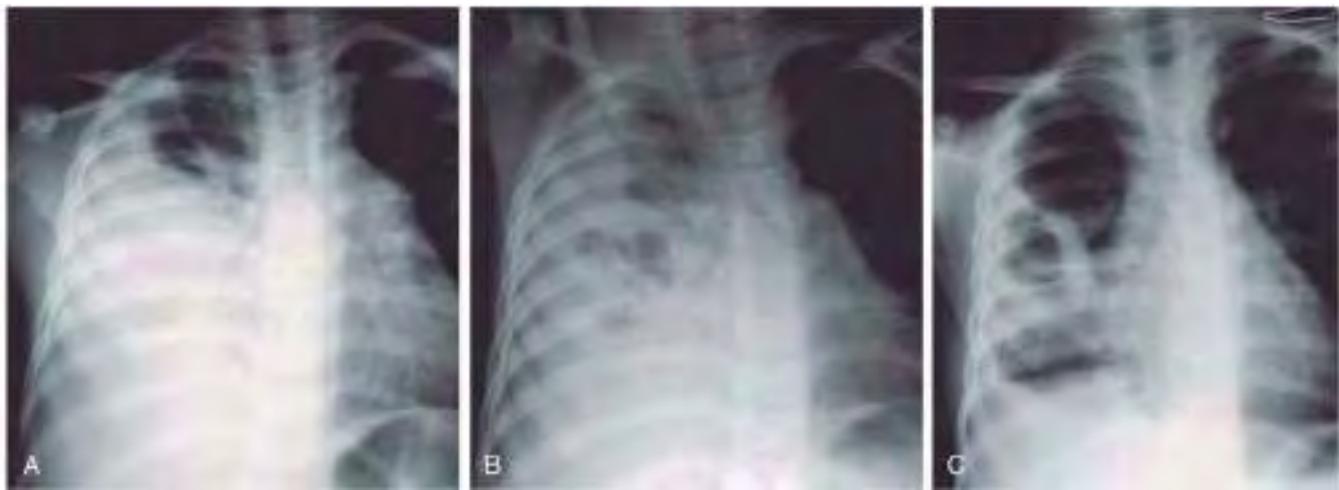


Fig. 208.2 Formación de neumatocele. **A**, Niño de 5 años con neumonía por *S. aureus* que mostró inicialmente consolidación de las zonas derecha media e inferior. **B**, Siete días después se observan múltiples zonas translúcidas al desarrollarse los neumatoceles. **C**, Dos semanas después, la resolución radiológica es evidente, con un neumatocele de pared gruesa persistente en la zona derecha media asociado a un engrosamiento pleural residual significativo. (De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 10, Philadelphia, 2004, Mosby, pp 1003-1004.)

en las infecciones graves por *S. aureus*, es importante obtener un cultivo de cualquier foco potencial de la infección, así como un hemocultivo antes de comenzar el tratamiento antibiótico. Los microorganismos pueden crecer en medios de cultivo líquidos y sólidos. Tras el aislamiento, la identificación se realiza a partir de la tinción de Gram y de la reactividad a la coagulasa, el factor agregante y la proteína A. Cada vez se utilizan más las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa, para completar los métodos de cultivo tradicional. Los sistemas automatizados de PCR permiten la identificación rápida de especies a partir de hemocultivos positivos e identifican simultáneamente los patrones genéticos asociados a la resistencia a la meticilina, como la expresión del gen *MECA* producido por SARM. La determinación por PCR de la colonización nasal por SARM en el momento del ingreso en hospitales o unidades de cuidados intensivos puede ayudar en los procedimientos de control de infecciones e identifica pacientes con riesgo alto de infección.

El diagnóstico de intoxicación alimentaria por *S. aureus* suele establecerse a partir de los datos epidemiológicos y clínicos. En los alimentos en los que se sospeche contaminación, es necesario realizar un cultivo y puede realizarse una prueba para enterotoxina.

Diagnóstico diferencial

Muchas de las entidades clínicas comentadas previamente pueden estar causadas también por otros patógenos bacterianos, y es particularmente importante la consideración del diagnóstico diferencial cuando se realizan elecciones de antibióticos utilizados empíricamente antes de la identificación definitiva del patógeno causal. Las lesiones cutáneas debidas a *S. aureus* y las causadas por los estreptococos del grupo A pueden ser indistinguibles, aunque las primeras suelen expandirse lentamente, mientras que las segundas son proclives a extenderse más rápidamente y pueden ser muy agresivas. Las lesiones fluctuantes de la piel y los tejidos blandos pueden deberse a muchos microorganismos, como *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias atípicas, *Bartonella henselae* (enfermedad por arañazo de gato), *Francisella tularensis* y varios hongos. La neumonía por *S. aureus* se sospecha con frecuencia en niños con impresión clínica de gravedad o después de un fracaso en la evolución clínica con tratamiento estándar que no cubre *Staphylococcus*, o bien a partir de las radiografías de tórax que revelan neumatoceles, pionemotórax o absceso pulmonar (fig. 208.2). Otras causas de neumonías cavitarias son *Klebsiella pneumoniae* y *M. tuberculosis*. En las infecciones óseas y articulares, el cultivo es el único modo fiable de diferenciar *S. aureus* de otras causas menos frecuentes, incluidos los estreptococos del grupo A y, en los niños pequeños, *Kingella kingae*.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico por sí solo rara vez es eficaz en los pacientes con abscesos no drenados o con cuerpos extraños infectados. Las colecciones loculadas de material purulento deben tratarse con incisión y

drenaje. Se deben retirar los cuerpos extraños si es posible. El tratamiento debería iniciarse siempre con un antibiótico acorde con los patrones de sensibilidad estafilocócica locales y la gravedad de la infección. En la mayoría de los pacientes con infección grave por *S. aureus* se recomienda tratamiento intravenoso (i.v.) hasta que el paciente permanezca afebril y hayan desaparecido los signos de infección. Se continúa con tratamiento oral durante un tiempo, especialmente en pacientes con infección crónica o defectos inmunitarios. Las infecciones graves por *S. aureus*, con o sin abscesos, tienden a persistir y recurrir, por lo que se requiere un tratamiento prolongado.

El tratamiento de la osteomielitis (v. cap. 704), la meningitis (v. cap. 621.1) y la endocarditis (v. cap. 464) por *S. aureus* se comenta en los respectivos capítulos sobre estos diagnósticos.

El tratamiento inicial de las infecciones graves producidas probablemente por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM) debe incluir una penicilina semisintética (p. ej., nafcilina) o una cefalosporina de primera generación (p. ej., cefazolina). La penicilina y la ampicilina no son apropiadas, porque más del 90% de todos los estafilococos aislados, con independencia del origen, son resistentes a estos agentes. Añadir un inhibidor de β-lactamasa (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) a una penicilina confiere también actividad antiestafilocócica, pero no tiene efecto sobre SARM. El espectro de estos agentes (que incluye bacterias gramnegativas) puede ser una ventaja cuando se requiere una cobertura empírica amplia, pero cuando se identifique *S. aureus* se debe seleccionar una cobertura más estrecha. *Las penicilinas antiestafilocócicas y la mayoría de las cefalosporinas no proporcionan actividad frente a SARM.*

Para el tratamiento inicial de los individuos alérgicos a penicilina y de los que se tenga sospecha de infecciones graves causadas por SARM, el antibiótico de elección es la **vancomicina**. Se deben monitorizar los niveles séricos de vancomicina, con unas concentraciones séricas valle de 10-20 µg/ml, dependiendo de la localización y la gravedad de la infección. Se han identificado, en raras ocasiones, cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia o con resistencia a la vancomicina, en general en pacientes que están siendo tratados con vancomicina. En pacientes en estado crítico en los que se sospecha una infección por *S. aureus* se puede empezar tratamiento empírico con vancomicina junto a nafcilina hasta que se disponga de resultados de cultivo. *El tratamiento inicial con clindamicina por vía i.v., seguido de una transición a clindamicina oral, ha sido eficaz en la infección de huesos, articulaciones y tejidos blandos, pero no todas las cepas de SASM o SARM son sensibles a la clindamicina.* La resistencia inducible a clindamicina en aislados descritos inicialmente como sensibles ha de descartarse mediante la prueba D o métodos moleculares. La clindamicina es bacteriostática y no debe utilizarse para tratar endocarditis, bacteriemia persistente o infección del SNC por *S. aureus*. Dado que el mecanismo de acción de la clindamicina implica la inhibición de la síntesis proteica, muchos expertos utilizan clindamicina para tratar las enfermedades

mediadas por toxinas de *S. aureus* (p. ej., SST) para inhibir la producción de toxinas.

Aunque los carbapenémicos de amplio espectro (meropenem, ertapenem, imipenem) tienen actividad contra SASM, no son activos frente a SARM. Como resultado, rara vez se usan los carbapenémicos para el tratamiento empírico de una infección estafilocócica y su espectro es demasiado amplio para usarlos cuando se identifica SASM como causante de la infección. Las quinolonas tienen una actividad impredecible frente a SASM y ninguna frente a SARM. Los antibióticos linezolid y daptomicina son útiles en el tratamiento de infecciones graves por *S. aureus*, en particular las causadas por SARM cuando el tratamiento con vancomicina no es eficaz o no se tolera (tabla 208.1). Han surgido una serie de nuevos antibióticos antiestafilocócicos para los casos de adultos con infección por SASM y SARM resistente o refractaria, que pueden emplearse en pediatría, en algunos pacientes y bajo la orientación de un especialista en enfermedades infecciosas. Estos antibióticos son la **ceftarolina**, una cefalosporina antiestafilocócica de amplio espectro; y la **oritavancina** y la **dalbavancina**, lipoglucopéptidos estructuralmente relacionados con la vancomicina, con vidas medias muy largas y amplia actividad frente a grampositivos. Puede añadirse **rifampicina** o **gentamicina** a un β-lactámico, o vancomicina para sinergia en infecciones graves como endocarditis, sobre todo cuando está afectado el material de la válvula protésica.

En muchas infecciones se puede realizar el paso a antimicrobianos orales para completar el ciclo de tratamiento después de un periodo inicial de tratamiento parenteral y la determinación de las sensibilidades antimicrobianas, o puede utilizarse el tratamiento oral como tratamiento inicial en infecciones graves. La **dicloxacilina** (50-100 mg/kg/24 horas v.o. divididos en cuatro tomas) y la **cefalexina** (25-100 mg/kg/24 horas v.o. divididos en tres o cuatro tomas) se absorben bien por vía oral y son eficaces frente a SASM. La **amoxicilina-ácido clavulánico** (40-80 mg de amoxicilina/kg/24 horas v.o. divididos en tres tomas) es también eficaz cuando se requiere un amplio espectro. La clindamicina (30-40 mg/kg/24 horas v.o. divididos en tres o cuatro tomas) se absorbe en alta proporción en el intestino y se emplea

para cubrir empíricamente la posibilidad de una infección tanto por SASM como por SARM, así como para tratar infecciones por SARM sensibles o en pacientes alérgicos a la penicilina/cefalosporinas infectados por SASM. El mal sabor de las formulaciones orales de clindamicina limita la adherencia al tratamiento en los niños. La **trimetoprima-sulfametoazol** (TMP-SMX) puede ser un antibiótico oral eficaz en el tratamiento de infecciones causadas por muchas cepas de SASM y SARM. El linezolid oral es una opción en los casos de SARM grave que han mejorado pero que requieren un tratamiento prolongado, cuando otras opciones no se toleran o son ineficaces según el patrón de resistencia. A pesar de la sensibilidad *in vitro* de *S. aureus* al ciprofloxacino y otros antibióticos quinolónicos, estos agentes no deben utilizarse en infecciones estafilocócicas graves, porque su empleo se asocia con un rápido desarrollo de resistencia.

La **duración** del tratamiento oral depende de la respuesta, que viene determinada por la respuesta clínica y, en algunos casos, por datos radiológicos y de laboratorio.

PRONÓSTICO

La septicemia por *S. aureus* no tratada tiene una elevada mortalidad, que se ha reducido de modo significativo con un tratamiento antibiótico adecuado. La neumonía por *S. aureus* puede ser fatal a cualquier edad, pero es más fácil que se asocie con una elevada morbilidad en los niños pequeños o en los pacientes cuyo tratamiento se ha retrasado. Varios factores dependientes del huésped pueden influir en el pronóstico, incluidos la nutrición, la competencia inmunológica y la presencia o ausencia de enfermedades debilitantes. En la mayoría de los casos con formación de abscesos es necesario el drenaje quirúrgico.

PREVENCIÓN

La infección por *S. aureus* se transmite principalmente por contacto directo. La medida más eficaz para la prevención de la transmisión de estafilococos de un individuo a otro es el **lavado de manos** (v. cap. 198). Se recomienda utilizar un detergente con clorhexidina o alcohol. En los hospitales y en

Tabla 208.1 Agentes antimicrobianos parenterales para el tratamiento de infecciones graves por *Staphylococcus aureus*

SENSIBILIDAD	ANTIMICROBIANOS	COMENTARIOS
I. TERAPIA INICIAL EMPÍRICA (MICROORGANISMO DE SENSIBILIDAD DESCONOCIDA)		
Fármacos recomendados	Vancomicina + nafticina u oxacilina	Para infecciones con riesgo vital (p. ej., septicemia, endocarditis, infecciones del SNC); puede sustituirse por linezolid si el paciente ha recibido recientemente varios ciclos de vancomicina
	Vancomicina	Para infecciones sin riesgo vital y sin signos de septicemia grave (p. ej., infección cutánea, celulitis, osteomielitis, pioartrosis), cuando las tasas de colonización e infección por SARM en la comunidad son sustanciales
	Cefazolina o nafticina	Para infecciones sin riesgo vital, cuando la probabilidad de SARM es baja
	Clindamicina	Para infecciones sin riesgo vital y sin signos de septicemia, cuando las tasas de colonización y de infección por SARM en la comunidad son sustanciales y la prevalencia de resistencia a la clindamicina es baja
II. S. AUREUS SENSIBLE A METICILINA Y RESISTENTE A PENICILINA		
Fármacos recomendados	Nafticina*	
Alternativas (dependiendo de los resultados de la sensibilidad)	Cefazolina Clindamicina	
	Vancomicina Ampicilina + sulfactam	Solo en pacientes con alergia grave a penicilina y cepa sensible a clindamicina Solo para pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas Cuando se requiere una cobertura amplia, que incluya gramnegativos
III. S. AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA (SARM)		
Fármacos recomendados	Vancomicina*	
Alternativas: previa disponibilidad de los resultados de las pruebas de sensibilidad	Clindamicina (si sensible) Daptomicina† Linezolid† Trimetoprima-sulfametoazol	

*Debe añadirse al régimen terapéutico uno de los agentes adyuvantes, gentamicina o rifampicina, para infecciones graves como la endocarditis o la infección del sistema nervioso central (SNC). Debe considerarse consultar con un especialista en enfermedades infecciosas para determinar qué agente emplear y la duración del tratamiento.

†El linezolid y la daptomicina son agentes con actividad *in vitro* y eficacia en microorganismos grampositivos multirresistentes, incluido *S. aureus*. Dado que la experiencia con estos fármacos en niños es limitada, debe considerarse consultar con un experto en enfermedades infecciosas antes de su uso. La daptomicina no es eficaz para tratar la neumonía.

otras instituciones afines, todas las personas con infecciones estafilococicas agudas deben aislarse hasta recibir el tratamiento adecuado. En los hospitales se debe controlar constantemente la infección nosocomial por *S. aureus*. Cuando se aísla SARM, se ha demostrado que el método más eficaz para controlar la transmisión nosocomial de la infección es el aislamiento estricto de los pacientes. Cuando se da una infección nosocomial, los agrupamientos de casos pueden definirse por tipificación molecular y, si se asocian con una cepa molecular singular, puede ser necesario identificar al personal hospitalario colonizado e intentar erradicar el estado de portador en los afectados.

Se dispone de varios protocolos para lograr la descolonización de pacientes con infección cutánea recurrente por *S. aureus*, sobre todo en individuos colonizados por SARM. Con frecuencia implican diversas combinaciones de baños de descontaminación (hipoclorito, una cucharadita de solución de lejía común por cada 3,8 l de agua o jabón de clorhexidina al 4%, semanalmente), un antibiótico oral apropiado y mupirocina nasal dos veces al día durante 1 semana, junto con limpieza de la ropa de cama con agua caliente. Aunque el éxito no es universal, se puede reducir el número de infecciones recurrentes, sobre todo cuando la erradicación se realiza tanto en el paciente como en los contactos frecuentes o domiciliarios. La mayoría de los casos de enfermedad leve y recurrente se resuelven con el tiempo sin estas medidas.

Dada la potencial gravedad de las infecciones por *S. aureus* y la preocupación en torno a la aparición de resistencias, se ha trabajado mucho en el desarrollo de una vacuna estafilococica para pacientes de alto riesgo, pero, hasta la fecha, los resultados de los ensayos clínicos no han sido alentadores. Como *S. aureus* es una coinfeción frecuente de la gripe grave, se puede esperar un impacto preventivo indirecto sobre la neumonía y la traqueítis estafilococica a través de la vacunación anual contra la gripe.

La intoxicación alimentaria puede prevenirse excluyendo a los individuos con infecciones estafilococicas cutáneas de la preparación de las comidas. Los alimentos preparados deben consumirse inmediatamente o refrigerarse de manera adecuada para prevenir la multiplicación de los estafilococos que pueden haber contaminado los alimentos (v. cap. 366).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

208.2 Síndrome del shock tóxico

James T. Gaensbauer y James K. Todd

El síndrome del shock tóxico (SST) es una enfermedad aguda y potencialmente grave que se caracteriza por fiebre elevada, hipotensión y erupción eritematosa, con subsiguiente descamación en manos y pies y afectación multisistémica que incluye vómitos, diarrea, mialgias, anomalías neurológicas no focales, hiperemia conjuntival y lengua aframbuesada.

ETIOLOGÍA

El SST está provocado por cepas de *S. aureus* productoras de TSST-1 y por algunas productoras de enterotoxina, que pueden colonizar la vagina o producir focos de infección estafilococica.

EPIDEMIOLOGÍA

El SST continua produciéndose en EE.UU. en hombres, mujeres y niños; las mayores tasas se dan en mujeres de 15-25 años durante la menstruación. El **SST no menstrual** se asocia con *S. aureus* en infecciones de taponamientos nasales y heridas, sinusitis, traqueítis, neumonía, empiema, abscesos, quemaduras, osteomielitis y bacteriemia primaria. La mayoría de las cepas de *S. aureus* asociadas con SST son sensibles a meticilina porque el aislado USA300, el SARM predominante adquirido en la comunidad en EE.UU., no contiene genes que expresen los superantígenos SST más comunes.

PATOGENIA

La toxina primaria asociada con el SST es la TSST-1, aunque una proporción significativa de SST no menstrual está causada por una o más enterotoxinas estafilococicas. Estas toxinas actúan como **superantígenos**, que desencadenan la liberación de citocinas, lo que causa una pérdida masiva de líquido del espacio intravascular y lesión celular en el órgano diana. Los estudios epidemiológicos e *in vitro* sugieren que estas toxinas son producidas de modo selectivo en un ambiente clínico con un pH neutro, una alta PCO₂ y una PO₂ aeróbica, que son las condiciones que se encuentran en abscesos y en la vagina con el empleo de tampones durante la menstruación. Los factores de riesgo para la producción de enfermedad sintomática comprenden un huésped no inmune colonizado por un microorganismo productor de toxina, expuesto a condiciones de crecimiento focal (menstruación más empleo de tampones o abscesos) que inducen la producción de toxina. Algunos huéspedes pueden tener una respuesta citocinética variada a la exposición a TSST-1, lo que ayuda a explicar el espectro de la gravedad del SST, que puede incluir la fiebre escarlíniforme estafilococica. La mortalidad global de los pacientes tratados es del 3-5% con tratamiento precoz.

Aproximadamente el 90% de los adultos tienen anticuerpos contra TSST-1 sin historia de SST clínico, lo que sugiere que la mayoría de los individuos son colonizados en algún momento por un microorganismo productor de toxina en una localización (parte anterior de la nariz) donde la exposición a una toxina de bajo grado o inactiva da lugar a una respuesta inmunitaria sin enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El diagnóstico de SST se basa en las manifestaciones clínicas (tabla 208.2). Los casos leves y aquellos con características clínicas incompletas son bastante frecuentes, particularmente si el foco de infección se trata rápido (p. ej., retirada del tampón). El inicio del SST clásico es súbito, con fiebre elevada, vómitos y diarrea, y se acompaña de dolor de garganta, cefalea y mialgias. A las 24 horas aparece una erupción macular eritematosa (tipo quemadura solar o escarlíniforme) que puede asociarse con hiperemia de las mucosas faríngea, conjuntival y vaginal. La lengua aframbuesada es común. El cuadro clínico puede incluir alteraciones del nivel de conciencia, oliguria e hipotensión que, en los casos graves, puede progresar a *shock* y coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones, como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), disfunción cardiaca e insuficiencia renal, son paralelas al grado de *shock*. La recuperación se produce al cabo de 7-10 días y se asocia con descamación, en particular de las palmas y de las plantas; también se ha observado pérdida de pelo y de uñas al cabo de 1-2 meses. La inmunidad a estas toxinas tiene un desarrollo lento, en especial si hay un tratamiento antibiótico insuficiente y/o empleo recurrente de tampones. Muchos de los presuntos casos de escarlata sin *shock* podrían deberse a cepas de *S. aureus* productoras de TSST-1.

DIAGNÓSTICO

No existen pruebas de laboratorio específicas, y el diagnóstico depende de la reunión de ciertos criterios clínicos y de laboratorio en ausencia de un diagnóstico alternativo (fig. 208.2). Las pruebas apropiadas revelan afectación de múltiples órganos, incluidos el hígado, el riñón, los músculos,

Tabla 208.2 Criterios diagnósticos del síndrome de shock tóxico estafilococico

CRITERIOS MAYORES (SE REQUIEREN TODOS)

Fiebre aguda; temperatura >38,8 °C
Hipotensión (ortostática, *shock*; hipotensión según normas adecuadas a la edad)
Erupción (eritrodermia con descamación en la convalecencia)

CRITERIOS MENORES (TRES O MÁS)

Inflamación de mucosas (hiperemia vaginal, orofaríngea o conjuntival; lengua aframbuesada)
Vómitos, diarrea
Alteraciones hepáticas (bilirrubina o transaminasas >2 veces por encima de lo normal)
Alteraciones renales (BUN o creatinina >2 veces por encima de lo normal, o >5 leucocitos por campo de gran aumento)
Alteraciones musculares (mialgias o CPK >2 veces por encima de lo normal)
Alteraciones del sistema nervioso central (alteraciones del nivel de conciencia sin signos focales)
Trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Ausencia de otra explicación
Hemocultivos negativos (excepto en ocasiones para *Staphylococcus aureus*)

De Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: *Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics.

el aparato gastrointestinal, el sistema cardiopulmonar y el sistema nervioso central. Los cultivos bacterianos de los focos asociados (p. ej., vagina, absceso) obtenidos antes de la administración de antibióticos suelen revelar la presencia de *S. aureus*, aunque este no es un dato necesario para la definición del síndrome.

Diagnóstico diferencial

Los estreptococos del grupo A pueden causar un síndrome similar denominado **SST estreptocócico** (v. cap. 210), que frecuentemente se asocia con septicemia estreptocócica grave o con infección estreptocócica focal, como la celulitis, la fascitis necrosante o la neumonía.

La **enfermedad de Kawasaki** se asemeja mucho clínicamente al SST, pero, en general, no es tan grave ni progresa de forma tan rápida. Ambos trastornos se asocian con fiebre que no responde a antibióticos, hiperemia de mucosas y erupción eritematosa, con la subsiguiente descamación. Sin embargo, muchas de las características clínicas del SST normalmente no están presentes en la enfermedad de Kawasaki, incluidos la mialgia difusa, los vómitos, el dolor abdominal, la diarrea, la azoemia, la hipotensión, el SDRA y el shock (v. cap. 191). La enfermedad de Kawasaki suele darse en niños de menos de 5 años de edad. La escarlatina, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la leptospirosis, la necrólisis epidérmica tóxica, la septicemia y el sarampión deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO

Es esencial la retirada/drenaje de cualquier foco de infección (p. ej., absceso, tampón, taponamiento nasal). El tratamiento antibiótico recomendado para el SST debe incluir la combinación de un antibiótico antiestafilocócico resistente a β -lactamasa (p. ej., nafcicina, oxacilina o cefazolina) más clindamicina para reducir la producción de toxina. Aunque el SST está causado sobre todo por SASM, los profesionales clínicos deben considerar el empleo de vancomicina en lugar del β -lactámico en áreas en las que la tasa de SARM es muy elevada, cuando se sospeche SARM adquirido en el hospital y cuando el cuadro clínico se superponga con septicemia estafilocócica.

El SST requiere con frecuencia cuidados intensivos de soporte, como una energética reposición hídrica, con el fin de prevenir o tratar la hipotensión, el fallo renal y el colapso cardiovascular. Puede ser necesario emplear fármacos inotrópicos para tratar el shock; en los casos graves, puede ser útil el uso de corticoides e inmunoglobulina intravenosa.

PREVENCIÓN

El riesgo de adquisición del SST (1-2 casos/100.000 mujeres menstruantes) es bajo. Se recomienda cambiar los tampones al menos cada 8 h. Si durante la menstruación se produce fiebre, erupción o mareo, se debe retirar el tampón inmediatamente y solicitar atención médica. El riesgo de SST recurrente se puede reducir evitando usar tampones en las menstruaciones posteriores y empleando tratamiento antiestafilocócico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

208.3 Estafilococos coagulasa-negativos

James T. Gaensbauer y James K. Todd

En el momento presente hay aproximadamente 30 especies de estafilococos coagulasa-negativos (SCoN) que afectan o colonizan a los seres humanos. *Staphylococcus epidermidis* y, con menor frecuencia, *Staphylococcus hominis*, *S. haemolyticus* y otros, se hallan ampliamente distribuidos en la piel y son causas significativas de infección nosocomial, sobre todo en el torrente circulatorio de neonatos y huéspedes immunocomprometidos, en pacientes quirúrgicos y en aquellos con catéteres permanentes y otros dispositivos médicos. *Staphylococcus saprophyticus* es una causa común de infección del tracto urinario (ITU). *Staphylococcus lugdunensis* viene siendo reconocido, cada vez más, como causa de infección potencialmente grave.

EPIDEMIOLOGÍA

En EE.UU., los SCoN son la causa más común de infección hospitalaria, sobre todo en las UCIN. En muchos casos, el crecimiento de SCoN a partir de muestras clínicas representa contaminación de la piel más que causa de verdadera enfermedad, lo que plantea importantes desafíos a los

profesionales clínicos y a los especialistas en el control de la infección. Los SCoN son habitantes habituales de la piel, la faringe, la boca, la vagina y la uretra humanas. *S. epidermidis* es la especie más frecuente y persistente, y representa el 65-90% de los estafilococos presentes en la piel y las mucosas. La colonización, en ocasiones con cepas adquiridas del personal sanitario, precede a la infección. Alternativamente, la inoculación directa durante la cirugía puede iniciar la infección de las derivaciones del LCR, de las válvulas protésicas o de los dispositivos vasculares permanentes. Por motivos epidemiológicos, los SCoN pueden identificarse con métodos moleculares.

PATOGENIA

Los SCoN producen una biopelícula protectora, o biopelícula de exopolisacárido, especialmente en dispositivos permanentes, que rodea al microorganismo y que puede potenciar la adhesión a cuerpos extraños, resistir la fagocitosis e impedir la penetración de los antibióticos. Sin embargo, la baja virulencia de los SCoN suele requerir la presencia de otro factor para el desarrollo de enfermedad clínica. Entre estos factores, el más significativo es la presencia de catéteres o dispositivos médicos permanentes, como los catéteres venosos centrales (CVC), las derivaciones de hemodiálisis e injertos, las derivaciones del LCR (meningitis), los catéteres de diálisis peritoneal (peritonitis), los cables de marcapasos y electrodos (infección local), las válvulas cardíacas protésicas (endocarditis) y las prótesis articulares (artritis). Otros factores de riesgo para el desarrollo de infección son una inmunidad inmadura o comprometida y una exposición significativa a antibióticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Bacteriemia

Los SCoN, en particular *S. epidermidis*, son la causa más frecuente de bacteriemia nosocomial, normalmente asociada a catéteres vasculares centrales. En los neonatos, la bacteriemia por SCoN, con o sin CVC, puede manifestarse como apnea, bradicardia, inestabilidad térmica, distensión abdominal, hematoquecia, meningitis en ausencia de pleocitos del LCR y abscesos cutáneos. La persistencia de hemocultivos positivos hasta 2 semanas a pesar del tratamiento antibiótico adecuado es común, sobre todo cuando no se retiran los catéteres. En la mayoría de los casos, la bacteriemia por SCoN es indolora y no se acompaña de shock séptico grave.

Endocarditis

La infección de una válvula cardíaca nativa o de la pared auricular secundariamente a un trombo infectado al final de una vía venosa central puede producir endocarditis. *S. epidermidis* y otros SCoN raramente provocan endocarditis subaguda de válvula nativa en pacientes previamente sanos sin CVC. Los SCoN son causa frecuente de endocarditis de válvula protésica, presumiblemente debido a la inoculación durante la cirugía. La infección del anillo de sutura de la válvula, con formación de absceso y disección, produce disfunción valvular, dehiscencia, arritmias u obstrucción de la válvula (v. cap. 464). *S. lugdunensis* se ha asociado cada vez con mayor frecuencia con infección grave del endocardio en adultos, pero no está claro su papel como patógeno significativo en pediatría.

Infección del catéter venoso central

Las vías venosas centrales se infectan a través del orificio de salida y del túnel subcutáneo, que proporcionan una vía directa hacia el torrente sanguíneo. *S. epidermidis* es el patógeno más frecuente, en parte debido a su elevada tasa de colonización cutánea. La septicemia de origen en la vía normalmente se manifiesta como fiebre y leucocitosis; puede haber inflamación y eritema en el lugar de salida o a lo largo del túnel subcutáneo. Pueden surgir complicaciones por trombosis del catéter. La gravedad de la enfermedad por SCoN, con frecuencia, es menor que en otras etiologías de infección del catéter.

Derivaciones del LCR

Los SCoN, introducidos durante la cirugía, son los patógenos que con más frecuencia se asocian con meningitis por derivación del LCR. La mayoría de las infecciones (70-80%) se dan en los 2 meses que siguen a la intervención y se manifiestan como signos meníngeos, fiebre, aumento de la presión intracranal (cefalea) o peritonitis, por la posición intraabdominal del extremo distal del tubo de derivación.

Infecciones urinarias

S. saprophyticus es una de las causas más frecuentes de ITU primaria en las mujeres sexualmente activas. Las manifestaciones clínicas son simi-

lares a las características de la infección por *Escherichia coli* (v. cap. 553). Los SCoN causan también ITU asintomáticas en los pacientes hospitalizados con catéteres urinarios y tras cirugía del tracto urinario o trasplante.

DIAGNÓSTICO

Debido a que *S. epidermidis* es un saprofita cutáneo habitual que puede contaminar hemocultivos mal obtenidos, en ocasiones resulta difícil diferenciar entre bacteriemia y contaminación. Se debe sospechar bacteriemia verdadera cuando los hemocultivos crecen rápidamente (en menos de 24 horas), cuando más de un hemocultivo es positivo para la misma cepa de SCoN, cuando los cultivos tanto de la vía como de sitios periféricos son positivos y cuando se presentan signos y síntomas clínicos y analíticos compatibles con septicemia por SCoN, que se resuelven con el tratamiento adecuado. Ningún hemocultivo positivo para SCoN en un neonato o paciente con catéter intravascular debe considerarse contaminado sin valorar previamente los criterios expuestos y sin la exploración clínica del paciente. Antes de iniciar el tratamiento empírico en estos pacientes, es prudente obtener dos hemocultivos separados para facilitar la interpretación subsiguiente si crecen SCoN. Cada vez más, las técnicas de PCR permiten identificar rápidamente SCoN en hemocultivos positivos; su uso podría limitar la exposición innecesaria a antibióticos.

TRATAMIENTO

Como la mayoría de las cepas de SCoN son resistentes a meticilina, la vancomicina es el fármaco de elección inicial. La asociación de rifampicina a la vancomicina puede aumentar la eficacia antimicrobiana debido a la buena penetración de este antibiótico en los biopelículas de los dispositivos médicos implantados. En ciertas circunstancias, se puede considerar el empleo de otros antibióticos con buena actividad *in vitro* frente a SCoN, como linezolid, quinupristina-dalfopristina y daptomicina. Entre los antibióticos con potencial actividad se incluyen teicoplanina, clindamicina, levofloxacin y TMP-SMX. Lo ideal es retirar el catéter infectado. Sin embargo, esto no siempre es posible debido a las necesidades terapéuticas de la causa subyacente (p. ej., nutrición para el síndrome de intestino corto, quimioterapia para las neoplasias). Está indicado realizar una prueba con vancomicina i.v. (potencialmente añadiendo rifampicina) para intentar preservar la vía central si las manifestaciones sistémicas de infección no son graves. El tratamiento antibiótico administrado a través de un CVC infectado (alternando luces si es multiluz) y el empleo de sellado antibiótico junto con un tratamiento sistémico pueden aumentar la probabilidad de curar la septicemia de la vía con SCoN sin retirarla. Por lo general, hay que retirar las válvulas protésicas cardíacas y las derivaciones de LCR para tratar la infección de modo adecuado.

La peritonitis causada por *S. epidermidis* en pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua es otra infección que puede tratarse con antibióticos i.v. o intraperitoneales sin retirar el catéter de diálisis. Si el microorganismo es resistente a meticilina, la vancomicina ajustada a la función renal constituye un tratamiento adecuado. A diferencia de la mayoría de los SCoN, *S. saprophyticus* suele ser sensible a la meticilina y, por lo general, se puede tratar la ITU con una cefalosporina de primera generación (cefalexina), amoxicilina-ácido clavulánico o TMP-SMX.

PRONÓSTICO

La mayoría de los episodios de bacteriemia por SCoN responden bien a los antibióticos y a la retirada de los cuerpos extraños. Las neoplasias, la neutropenia y la infección de válvulas cardíacas nativas o protésicas se asocian con mal pronóstico. Los SCoN aumentan la morbilidad, el tiempo de hospitalización y la mortalidad en los pacientes con patología subyacente complicada.

PREVENCIÓN

Puede reducirse la morbilidad iatrogénica y la utilización de recursos debidas a hemocultivos contaminados con el empleo de guantes, con buenas técnicas de preparación de la piel y con la participación de personal bien preparado y específico para extraer los hemocultivos. La prevención de la infección por SCoN de las vías permanentes incluye unas técnicas básicas, como los «paquetes» de cuidados de vías centrales, que incorporan una buena higiene de manos, descontaminación de los centros conectores y los puertos antes del acceso, minimización de la frecuencia de acceso y recambio frecuente de las conexiones externas y materiales de infusión. Un ensayo clínico aleatorizado reciente, realizado en niños, observó que el empleo de catéteres impregnados con antibióticos reduce significativamente las bacteriemias asociadas a vía central.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 209

Streptococcus pneumoniae (neumococo)

Kacy A. Ramirez y Timothy R. Peters

Streptococcus pneumoniae (neumococo) es un patógeno muy importante que mata a más de 1 millón de niños cada año. La enfermedad neumocócica en la infancia es prevalente y generalmente grave, origina numerosos síndromes clínicos y es una causa importante de cuadros graves de neumonía, bacteriemia y meningitis. La resistencia antimicrobiana en el neumococo es un importante problema de salud pública, con un 15-30% de aislados en todo el mundo clasificados como **múltirresistentes (MDR; resistentes a tres o más clases de antibióticos)**. Las vacunas conjugadas de polisacáridos-proteínas de neumococo (VPC) elaboradas para los lactantes han tenido un gran éxito en el control de la enfermedad causada por los serotipos virulentos específicos de las vacunas. La vigilancia epidemiológica revela una ecología neumocócica dinámica con aparición de serotipos MDR muy virulentos. Nuestro mejor planteamiento para controlar esta amenaza a la salud infantil sigue siendo el esfuerzo en el desarrollo activo y la distribución de vacunas.

ETIOLOGÍA

S. pneumoniae es un diplococo grampositivo, con cápsula polisacárida y con forma de lanceta, que en ocasiones se presenta como cocos individuales o como cocos en cadenas. Se han identificado más de 90 serotipos, según los polisacáridos capsulares específicos. Los antisueros contra algunos polisacáridos neumocócicos presentan reacción cruzada con los de otros tipos neumocócicos, y definen serogrupos (p. ej., 6A y 6B). Las cepas encapsuladas producen las enfermedades más graves en los seres humanos. El material polisacárido capsular impide la fagocitosis. La virulencia se relaciona en parte con el tamaño capsular; sin embargo, puede variar notablemente entre distintos tipos neumocócicos con el mismo tamaño capsular.

En los medios sólidos, *S. pneumoniae* forma colonias umbilikadas no pigmentadas, rodeadas por una zona de hemólisis (α) incompleta. *S. pneumoniae* es soluble en bilis (10% desoxicolato) y es sensible a la optoquina. *S. pneumoniae* está íntimamente relacionado con los grupos viridans de *Streptococcus mitis*, que se solapan fenotípicamente con los neumococos. La definición de laboratorio convencional de los neumococos sigue dependiendo de la sensibilidad a bilis y optoquina, aunque existe una confusión considerable en la distinción entre neumococos y otros estreptococos α -hemolíticos. Las cápsulas neumocócicas pueden visualizarse en el microscopio y puede determinarse su grupo al exponer los microorganismos a antisueros tipo-específicos, que se combinan con su único polisacárido capsular, haciendo que la cápsula se vuelva refráctil (reacción de Quellung). Los anticuerpos específicos contra polisacáridos capsulares confieren protección en el huésped, ya que promueven la opsonización y la fagocitosis. Además, las células T CD4 $^{+}$ tienen un papel directo en la inmunidad independiente de anticuerpos a la colonización neumocócica de la nasofaringe. Las vacunas conjugadas promueven la inmunidad mediada por células T y protegen frente a la colonización neumocócica, a diferencia de la vacuna polisacárida del neumococo (PPSV23) utilizada en adultos y ciertas poblaciones pediátricas de alto riesgo, que no afecta a la colonización nasofaringea.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los individuos sanos son portadores de varios serotipos de *S. pneumoniae* en la vía respiratoria superior; más del 90% de los niños entre los 6 meses y los 5 años de edad son portadores de *S. pneumoniae* en la nasofaringe en algún momento en esa etapa de su vida. Generalmente, un individuo dado porta un único serotipo durante un largo periodo (45 días hasta 6 meses). El estado de portador no induce una inmunidad sistémica o local suficiente como para prevenir la readquisición posterior del mismo serotipo. El pico de estado de portador neumocócico se alcanza durante los dos primeros años de vida y disminuye de forma gradual a partir de ese momento. Los porcentajes de portadores son mayores en el contexto de una institución y durante el invierno; los menores porcentajes se alcanzan en verano. El estado de portador nasofaringeo es habitual en los niños pequeños cuidados fuera de casa, con porcentajes del 21-59% en las estimaciones de prevalencia puntuales.

Antes de la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VPC7) en el año 2000, los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F causaban la mayoría de las infecciones neumocócicas invasivas pediátricas en EE.UU. La introducción de las VPC dio lugar a una acusada disminución de las **infecciones neumocócicas invasivas (INI)** en niños. Sin embargo, en 2005, las INI comenzaron a aumentar ligeramente como consecuencia de un aumento de los serotipos no incluidos en las VPC7, sobre todo el serotipo 19A. La sustitución de serotipos puede ser el resultado de la expansión de unos serotipos no vacunales existentes, así como de tipos de neumocos de la vacuna que adquieren la cápsula polisacárida de un serotipo no vacunal (**cambio de serotipo**). Desde la introducción de la VPC13 en 2010 en EE.UU., ha habido un descenso en las INI causadas por los nuevos serotipos vacunales, incluido el 19A. Aún así, el serotipo 19A sigue siendo una causa importante de meningitis. Se ha producido una protección indirecta de las personas no vacunadas desde la introducción de las VPC, y esta protección grupal probablemente es el resultado de disminuciones en el estado de portador de serotipos virulentos de las vacunas neumocócicas.

S. pneumoniae es la causa más frecuente de bacteriemia, neumonía bacteriana, otitis media y meningitis bacteriana en niños. La menor capacidad de los niños menores de 2 años para producir anticuerpos contra los antígenos polisacáridos independientes de células T y la elevada prevalencia de colonización podrían explicar una mayor sensibilidad a la infección neumocócica y una menor eficacia de las vacunas polisacáridas. Los niños con mayor riesgo de infecciones neumocócicas son los que presentan anemia falciforme; asplenia; deficiencias en la inmunidad humoral (células B) y en el complemento; infección por VIH; algunas neoplasias (p. ej., leucemia, linfoma); trastornos cardíacos, pulmonares o renales crónicos (en particular el síndrome nefrótico); fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR) e implantes cocleares. En la **tabla 209.1** se indican otros grupos de alto riesgo. Algunos indios americanos, nativos de Alaska y niños afroamericanos pueden tener también un mayor riesgo. Los niños menores de 5 años de edad en guarderías tienen un mayor riesgo (aproximadamente el doble) de padecer INI que otros niños. Los niños se ven afectados con más frecuencia que las niñas. Como los niños vacunados inmunocompetentes han tenido menos episodios de INI, la proporción de niños infectados con factores de riesgo inmunológico ha aumentado (se estima en un 20%).

La enfermedad neumocócica suele producirse de modo esporádico, pero puede diseminarse de persona a persona por la transmisión a través de gotitas del tracto respiratorio. *S. pneumoniae* es una causa importante de neumonía bacteriana secundaria en los pacientes con gripe. Durante las epidemias y las pandemias de gripe, la mayoría de las muertes son consecuencia de neumonía bacteriana, y el neumococo es el patógeno bacteriano predominante aislado en este contexto. La copatogenicidad neumocócica puede ser también importante en la enfermedad causada por otros virus respiratorios.

PATOGENIA

La invasión del huésped se ve afectada por numerosos factores. Mecanismos de defensa inespecíficos, como la presencia de otras bacterias en la nasofaringe, pueden limitar la multiplicación de los neumocos. La aspiración de secreciones con neumocos se ve impedita por el reflejo epiglótico y por los cilios de las células del epitelio respiratorio, que dirigen el moco infectado hacia la faringe. De la misma forma, el flujo ciliar normal de líquido desde el oído medio, a través de la trompa de Eustaquio y los senos paranasales, hasta la nasofaringe suele prevenir la infección con flora nasofaríngea, incluidos los neumocos. La interferencia de estos mecanismos normales de aclaramiento por procesos alérgicos, infecciones virales o irritantes (p. ej., humo) puede permitir la colonización y la subsiguiente infección por estos microorganismos en localizaciones normalmente estériles.

Los neumocos virulentos presentan resistencia intrínseca a la fagocitosis por macrófagos alveolares. La enfermedad neumocócica se ve facilitada por la infección viral de la vía respiratoria, que lesiona la mucosa, altera la actividad ciliar de las células epiteliales y deprime la función de los macrófagos y los neutrófilos alveolares. La fagocitosis puede verse alterada por las secreciones respiratorias y el exudado alveolar. En el pulmón y otros tejidos, la diseminación de la infección se ve facilitada por las propiedades antifagocitarias de la cápsula neumocócica. Los líquidos de la superficie del tracto respiratorio contienen solo pequeñas cantidades de inmunoglobulina G y son deficientes en complemento. Durante la inflamación, hay una entrada limitada de inmunoglobulina G, complemento y neutrófilos. Puede producirse fagocitosis de bacterias por los neutrófilos, pero el suero humano normal puede no opsonizar los neumocos y facilitar la fagocitosis por los macrófagos alveolares. En los

GRUPO DE RIESGO	AFFECCIÓN
Niños inmunocompetentes	Cardiopatía crónica* Neumopatía crónica† Diabetes mellitus Fugas de líquido cefalorraquídeo Implante coclear
Niños con asplenia funcional o anatómica	Anemia falciforme y otras hemoglobinopatías Asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica
Niños con inmunodepresión	Infección por VIH Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico Enfermedades asociadas con tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia, incluidas neoplasias malignas, leucemia, linfoma y enfermedad de Hodgkin; o trasplante de órgano sólido y médula ósea Inmunodeficiencia congénita‡ Defectos en la señal del receptor Toll-like (IRAK-4, IKBKG, MyD88) Defecto del gen NEMO

*Sobre todo cardiopatía congénita cianótica e insuficiencia cardiaca.

†Incluido el asma si se trata con dosis altas de corticoides por vía oral.

‡Incluye deficiencia de linfocitos B (humoral) o linfocitos T; deficiencias del complemento, sobre todo deficiencia de C1, C2, C3 y C4; y trastornos de la fagocitosis (se excluye la enfermedad granulomatosa crónica).

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR 59(RR-11):1-18, 2010 (Table 2).

tejidos, los neumocos se multiplican y se extienden por los linfáticos o por el torrente sanguíneo; o, con menos frecuencia, por extensión directa desde un foco de infección (p. ej., senos paranasales). En la bacteriemia, la gravedad de la enfermedad se relaciona con el número de microorganismos en el torrente circulatorio y con la integridad de las defensas del huésped. Un número alto de neumocos y concentraciones elevadas de polisacárido capsular en la sangre y en el LCR se relacionan con mal pronóstico.

La enfermedad neumocócica invasiva es 30-100 veces más frecuente en los niños con anemia falciforme y otras hemoglobinopatías y en los niños con asplenia congénita o quirúrgica que en la población general. Este riesgo aumenta en los niños menores de 2 años, ya que, a dicha edad, la producción de anticuerpos contra la mayoría de los serotipos es muy escasa. La mayor frecuencia de enfermedad neumocócica en las personas asplénicas se relaciona con una opsonización deficiente de los neumocos y con la ausencia de depuración en el bazo de bacterias circulantes. Los niños con anemia falciforme presentan también déficit de la vía de la propriedad independiente de anticuerpos, vía (alternativa) de la activación del complemento, además de asplenia funcional. Ambas vías del complemento contribuyen a la **opsonofagocitosis** neumocócica dependiente e independiente de anticuerpos. Con el transcurso de los años (p. ej., pasados los 5 años de edad), los niños con anemia falciforme producen anticuerpos anticapsulares, lo que aumenta la opsonofagocitosis dependiente de anticuerpos y reduce notablemente, pero no elimina, el riesgo de enfermedad neumocócica grave. La deficiencia de muchos componentes del complemento (p. ej., C2 y C3) se asocia con infección piógena recurrente, incluida la infección por *S. pneumoniae*. La eficacia de la fagocitosis también está disminuida en los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia de células B y T (p. ej., agammaglobulinemia o inmunodeficiencia combinada grave) o pérdida de inmunoglobulina (p. ej., síndrome nefrótico), y su causa principal es un defecto en el anticuerpo anticapsular opsonómico. Estas observaciones sugieren que la opsonización del neumoco depende de la vía alternativa del complemento en los pacientes con déficit de anticuerpos, y que la recuperación en la enfermedad neumocócica depende del desarrollo de anticuerpos anticapsulares que actúan como opsoninas, promoviendo la fagocitosis y la muerte de los neumocos. Los niños con infección por VIH también presentan una elevada tasa de INI,

similar o mayor de la que presentan los niños con anemia falciforme, aunque las tasas de enfermedad neumocócica invasiva disminuyeron después de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y los síntomas de la enfermedad neumocócica están relacionados con el foco anatómico de infección. Los síndromes más frecuentes son otitis media (v. capítulo 658), sinusitis (v. cap. 408), neumonía (fig. 209.1) (v. cap. 428) y septicemia (v. cap. 88). Antes del empleo rutinario de las VPC, el neumococo era responsable de más del 80% de los episodios de bacteriemia en niños de 3-36 meses con fiebre sin foco identificable (es decir, bacteriemia oculta). La bacteriemia puede seguirse de meningitis (v. cap. 621), osteomielitis (v. cap. 704), artritis supurativa o séptica (v. cap. 705), endocarditis (v. cap. 464) y, rara vez, abscesos cerebrales (v. cap. 622). La peritonitis primaria (v. cap. 398) puede darse en niños con derrames peritoneales debidos a síndrome nefrótico y otras afecciones que producen ascitis. En ocasiones, se desarrollan complicaciones locales de la infección, que pueden causar empiema, pericarditis, mastoiditis, absceso epidural, celulitis periorbitaria o meningitis. Puede producirse el síndrome hemolítico-urémico (v. cap. 511.4) y coagulación intravascular diseminada como complicaciones raras de infecciones neumocócicas. También se produce conjuntivitis epidémica causada por neumococos encapsulados o no encapsulados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección neumocócica se establece a partir de la obtención de *S. pneumoniae* en el lugar de la infección, en la sangre o en líquido orgánico estéril. Aunque los neumococos pueden encontrarse en la nariz o en la garganta de los pacientes con otitis media, neumonía, septicemia o meningitis, los cultivos de estas localizaciones no son generalmente de utilidad para el diagnóstico, ya que no son indicativos de infección. Se deben obtener hemocultivos en los casos de niños con neumonía, meningitis, artritis, osteomielitis, peritonitis, pericarditis o lesiones cutáneas gangrenosas. Debido a la implantación universal de la vacunación con las VPC, ha habido un descenso sustancial en la incidencia de bacteriemia oculta, pero aún deben considerarse los hemocultivos en los pacientes febriles con toxicidad clínica o leucocitosis significativa. Con frecuencia, la leucocitosis es pronunciada, con unos recuentos leucocitarios totales por encima de 15.000/ μ l. En los casos graves de enfermedad neumocócica, el recuento leucocitario puede ser bajo.

Los neumococos se identifican en los fluidos orgánicos como diplococos grampositivos con forma de lanceta. En los primeros momentos de la meningitis neumocócica se pueden observar múltiples bacterias en un LCR relativamente acelular. Con los actuales métodos de sistemas de monitorización continua de hemocultivos, el tiempo medio para aislar neumococos es de 14-15 horas. Las pruebas neumocócicas de aglutinación en látex disponibles en el mercado para detectar neumococo en orina o en otras localizaciones tienen baja sensibilidad y añaden poco a los resultados obtenidos con la tinción de Gram y los cultivos estándar de los fluidos. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex es más específica y sensible que el cultivo pleural de LCR y de sangre, particularmente en pacientes que ya han recibido tratamiento antibiótico. Otras pruebas, como la detección de antígeno urinario específico de serotipo, no han sido validadas.

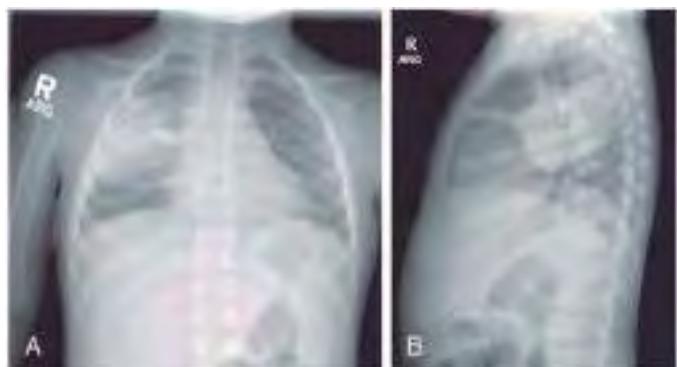


Fig. 209.1 Neumonía bacteriana. Neumonía «redonda» causada por *Streptococcus pneumoniae* en una niña de 2 años de edad con historia de 2 días de tos, fiebre alta, leucocitosis y dolor en la región lumbar.

TRATAMIENTO

La resistencia antimicrobiana en *S. pneumoniae* continúa siendo un importante problema sanitario, en especial en relación con el amplio uso de los β -lactámicos, los macrólidos y las fluoroquinolonas. Los serotipos 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F y 23F son los que más comúnmente se asocian con resistencia a la penicilina. Por tanto, la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas heptavalente y 13-valente (**VPC7** y **VPC13**) ha alterado los patrones de resistencia antimicrobiana.

La resistencia neumocócica a la penicilina y a las cefalosporinas de espectro extendido cefotaxima y ceftriaxona viene definida por la concentración mínima inhibitoria (CMI), así como por el síndrome clínico. Los neumococos se consideran *sensibles*, *intermedios* o *resistentes* a diversos agentes antibacterianos, en función de los puntos de corte de las CMI. Para los pacientes con meningitis neumocócica, las cepas sensibles a penicilina tienen una CMI igual o mayor de 0,06 μ g/ml, y las cepas resistentes a penicilina, una CMI de 0,12 μ g/ml o más. En los pacientes con infecciones neumocócicas no meníngeas, los puntos de corte son mayores; en particular, las cepas sensibles a penicilina tienen una CMI de 2 μ g/ml o más, y las cepas resistentes a penicilina de 8 μ g/ml o más. En los pacientes con meningitis, las cepas sensibles a cefotaxima y ceftriaxona tienen una CMI de 0,5 μ g/ml o menos, y las cepas resistentes de 2 μ g/ml o menos. En los pacientes con enfermedad neumocócica no meníngea, los puntos de corte son mayores, y las cepas sensibles a cefotaxima y ceftriaxona tienen una CMI de 1 μ g/ml o menos, y las cepas resistentes de 4 μ g/ml o más. En los casos en los que el neumococo es resistente a la eritromicina pero sensible a la clindamicina, *debe realizarse la prueba D* para determinar si la resistencia a la clindamicina puede inducirse. Si la prueba D es positiva, no debe emplearse clindamicina para completar el tratamiento del paciente. Más del 30% de los aislados neumocócicos son resistentes a la trimetoprima-sulfametoazol (TMP-SMX); la resistencia a levofloxacino es baja, pero también se ha descrito. Todos los aislados en los niños con infección grave se someterán a pruebas de sensibilidad antibiótica, dada la diseminación generalizada de cepas neumocócicas MDR. Hasta la fecha, no se ha observado resistencia a la vancomicina, pero se han descrito neumococos tolerantes a la vancomicina que son eliminados a un ritmo más lento y que pueden estar asociados con una peor evolución clínica. El linezolid es una oxazolidinona con actividad contra microorganismos grampositivos MDR, incluido *Pneumococcus*, y se ha utilizado en el tratamiento de neumonías, meningitis y otitis graves por neumococos MDR. A pesar de los estudios iniciales favorables, el empleo de este fármaco se ve limitado por la mielosupresión y por su elevado coste, y se ha descrito resistencia a linezolid en *Pneumococcus*.

Los niños de 1 mes de edad o mayores con sospecha de meningitis neumocócica deben ser tratados con **vancomicina** (60 mg/kg/24 horas i.v., divididos cada 6 horas) y dosis altas de **cefotaxima** (300 mg/kg/24 horas i.v., divididos cada 8 horas) o **ceftriaxona** (100 mg/kg/24 horas i.v., divididos cada 12 horas). La meningitis neumocócica demostrada puede tratarse con penicilina sola o cefotaxima o ceftriaxona sola si el aislado es sensible. Si el microorganismo no es sensible (es decir, intermedio o completamente resistente) a penicilina pero es sensible a cefotaxima y ceftriaxona, la meningitis neumocócica puede tratarse con cefotaxima o ceftriaxona sola. Sin embargo, si el microorganismo no es sensible a la penicilina ni a la cefotaxima o ceftriaxona, la meningitis neumocócica debe tratarse con una combinación de vancomicina más cefotaxima o ceftriaxona, no con vancomicina sola, y se debe considerar añadir **rifampicina**. Algunos expertos recomiendan emplear corticoides en la meningitis neumocócica en el comienzo de la enfermedad, pero no se dispone de datos que demuestren un claro beneficio en niños.

La guía de la Infectious Diseases Society of America publicada en 2011 recomendaba **amoxicilina** como tratamiento de primera línea de la neumonía adquirida en la comunidad en lactantes y niños preescolares previamente sanos y con inmunizaciones apropiadas con neumonía de leve a moderada. Se puede administrar **ampicilina** o **penicilina G** al lactante o al niño en edad escolar plenamente inmunizado ingresado en una sala hospitalaria con neumonía adquirida en la comunidad no complicada, cuando los datos epidemiológicos locales demuestren una ausencia de altos niveles de resistencia a penicilina en *S. pneumoniae* invasivo. Debe prescribirse tratamiento empírico con una **cefalosporina de tercera generación** (ceftriaxona o cefotaxima) parenteral en lactantes y niños no plenamente inmunizados que se encuentren hospitalizados, en regiones en las que la epidemiología local de las cepas neumocócicas invasivas documente una resistencia generalizada a penicilina, o en lactantes y niños con infección grave, incluidos los que tengan empiema. No se ha demostrado que agentes no β -lactámicos, como la vancomicina, sean más eficaces que las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de

Tabla 209.2 Comparación de las vacunas neumocócicas aprobadas en EE.UU.*

PROTEÍNA PORTADORA	POLISACÁRIDOS CAPSULARES NEUMOCÓCICOS	CASA FABRICANTE
Proteína CRM ₁₉₇ de difteria	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Wyeth Lederle (PCV7, Prevnar)
Proteína CRM ₁₉₇ de difteria	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	Wyeth Lederle (PCV13, Prevnar 13)
Ninguna	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	Sanofi Pasteur MSD (PPSV23, Pneumovax II)

*En negrita los serotipos VPC7.

la neumonía neumocócica, dado el grado de resistencia antimicrobiana observado en la actualidad en EE.UU.

Las dosis más altas de amoxicilina (80-100 mg/kg/24 horas) han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la otitis media causada por cepas no sensibles a penicilina. Si el paciente no mejora con el tratamiento antibiótico inicial, los fármacos alternativos deben ser activos contra neumococos no sensibles a la penicilina así como contra *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* productores de β-lactamasa. Estos antibióticos incluyen amoxicilina-ácido clavulánico oral a dosis altas (en la formulación 14:1 para reducir el riesgo de diarrea), cefdinir y cefpodoxima o cefuroxima orales; o un ciclo de 3 días de ceftriaxona intramuscular (i.m.) si el paciente no tolera el tratamiento por vía oral. El tratamiento empírico de la enfermedad neumocócica debe basarse en los patrones de sensibilidad en las comunidades específicas.

En el caso de individuos con reacciones alérgicas a la penicilina no tipo 1, se pueden usar cefalosporinas (a dosis estándar). En el caso de reacciones alérgicas tipo 1 (inmediatas, anafilácticas) a antibióticos β-lactámicos, las alternativas son clindamicina y levofloxacino, dependiendo del sitio de infección (p. ej., clindamicina en infecciones neumocócicas no meningitis). La TMP-SMX también se puede usar en cepas sensibles, pero la eritromicina (o macrólidos relacionados, como la azitromicina y la claritromicina) deben evitarse por sus altas tasas de resistencia.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la integridad de las defensas del huésped, de la virulencia y el número de microorganismos infectantes, de la edad del huésped, del lugar y la extensión de la infección y del inicio oportuno y adecuado del tratamiento. La tasa de mortalidad en la meningitis neumocócica es de aproximadamente un 10% en la mayoría de los estudios. La meningitis neumocócica da lugar a hipoacusia neurosensitiva en el 20-30% de los pacientes y puede producir otras secuelas neurológicas importantes, como parálisis, epilepsia, ceguera y déficits intelectuales.

PREVENCIÓN

Las VPC han dado lugar a una notable disminución de las INI en niños. Las VPC producen respuestas de anticuerpos protectoras en el 90% de los lactantes cuando se administran a los 2, 4 y 6 meses de edad, y se observan respuestas potenciadas manifestadas (p. ej., memoria inmunológica) cuando se administran dosis de las vacunas a los 12-15 meses de edad (tabla 209.2). En un gran estudio clínico se demostró que la VPC7 reduce la enfermedad invasiva causada por serotipos vacunales hasta en un 97%, y que reduce la enfermedad invasiva causada por todos los serotipos, incluidos los que no se hallan en la vacuna, en un 89%. Los niños que recibieron VPC7 tuvieron un 7% menos de episodios de otitis media aguda y se sometieron un 20% menos a la colocación de tubos de timpanostomía que los niños que no habían sido vacunados. Tras la vacunación con la VPC13, se ha observado una reducción del 64% en las INI causadas por serotipos vacunales, particularmente en niños menores de 5 años. El número de aislados neumocócicos y el porcentaje de aislados con alto nivel de resistencia a penicilina en cultivos de niños con otitis media o mastoiditis ha disminuido enormemente, fundamentalmente relacionado con la reducción de las infecciones por serotipo 19A. Tras la introducción de la VPC13 en EE.UU., se han reducido las tasas de hospitalización por neumonía neumocócica. El número de casos de meningitis neumocócica en niños no ha variado, pero la proporción de serotipos VPC13 ha disminuido. Además, las vacunas neumocócicas conjugadas reducen significativamente el estado de portador nasofaríngeo de los serotipos de las vacunas. Las VPC han disminuido significativamente las tasas de enfermedad neumocócica invasiva en niños con enfermedad de células falciformes, y los estudios sugieren una protección sustancial de los niños infectados por VIH y en los adultos esplenectomizados. Entre

Tabla 209.3

Calendario de vacunación de rutina recomendado para la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VPC13) en lactantes y niños que no hayan recibido dosis previas de la vacuna heptavalente (VPC7) o VPC13, por edad en la primera dosis; EE.UU., 2010

EDAD EN LA PRIMERA DOSIS (MESES)	SERIE PRIMARIA DE VPC13*	DOSIS DE RECUERDO DE VPC13†
2-6	3 dosis	1 dosis a los 12-15 meses de edad
7-11	2 dosis	1 dosis a los 12-15 meses de edad
12-23	2 dosis	—
24-59 (niños sanos)	1 dosis	—
24-71 (niños con ciertas enfermedades crónicas o inmunodepresión‡)	2 dosis	—

*El intervalo mínimo entre dosis es de 8 semanas, excepto en niños vacunados antes de los 12 meses de edad, en los que el intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. La edad mínima para la administración de la primera dosis es de 6 semanas.

†Administrada al menos 8 semanas después de la dosis previa.

‡Véase la tabla 209.1.

De Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR 59(RR-11):1-18 (Table 8); 59:258-261, 2010 (Table 3).

los efectos secundarios descritos tras la administración de la VPC, se incluyen inflamación y eritema local y ligero aumento de la tasa de fiebre cuando se utiliza junto con otras vacunas infantiles.

Es impredecible la respuesta inmunitaria y la eficacia después de la administración de vacunas neumocócicas polisacáridas (PPSV23) en niños menores de 2 años de edad. La PPSV23 contiene polisacárido purificado de 23 serotipos neumocócicos, responsables de más del 95% de los casos de enfermedad invasiva. Es controvertida la eficacia clínica de la PPSV23 y los resultados han aportado resultados contradictorios.

Se recomienda la inmunización de todos los lactantes con la VPC13 en un calendario de inmunización primaria, de los lactantes previamente no vacunados y para la transición de los parcialmente vacunados con VPC7 (tabla 209.3). Los niños de alto riesgo de 2 años de edad o menores, como aquellos con asplenia; anemia falciforme; algunos tipos de inmunodeficiencia (p. ej., déficit de anticuerpos); infección por VIH; implante coclear; filtrado de LCR; diabetes mellitus y enfermedad pulmonar, cardiaca o renal crónica (incluido el síndrome nefrótico) también se benefician de la PPSV23 administrada después de los 2 años de edad tras una estimulación previa con las dosis pautadas de VPC13. Así, se recomienda que los niños mayores de 2 años con estas enfermedades de base reciban una vacunación suplementaria con PPSV23. Se recomienda una segunda dosis de PPSV23 5 años después de la primera en las personas mayores de 2 años inmunocomprometidas, con enfermedad de células falciformes o con asplenia funcional o anatómica. Se han realizado unas recomendaciones adicionales para niños de alto riesgo de edades comprendidas entre los 6 y los 18 años (tabla 209.4).

Tabla 209.4

Afecciones médicas u otras indicaciones para la administración de VPC13* e indicaciones para la administración de PPSV23† y revacunación en niños de edades comprendidas entre los 6 y los 18 años‡

GRUPO DE RIESGO	AFECCIÓN MÉDICA SUBYACENTE	VPC13 RECOMENDADA	PPSV23 RECOMENDADA	REVACUNACIÓN 5 AÑOS DESPUÉS DE LA PRIMERA DOSIS
Personas inmunocompetentes	Cardiopatía crónica§		✓	
	Neumopatía crónica		✓	
	Diabetes mellitus		✓	
	Fugas de líquido cefalorraquídeo	✓	✓	
	Implantes cocleares	✓	✓	
	Alcoholismo		✓	
	Hepatopatía crónica		✓	
Personas con asplenia anatómica o funcional	Fumadores de cigarrillos		✓	
	Enfermedad de células falciformes/otras hemoglobinas patológicas	✓	✓	✓
Personas inmunocomprometidas	Asplenia congénita o adquirida	✓	✓	✓
	Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas¶	✓	✓	✓
	Infección por el VIH	✓	✓	✓
	Insuficiencia renal crónica	✓	✓	✓
	Síndrome nefrótico	✓	✓	✓
	Leucemia	✓	✓	✓
	Linfoma	✓	✓	✓
	Enfermedad de Hodgkin	✓	✓	✓
	Neoplasia generalizada	✓	✓	✓
	Inmunosupresión iatrogénica**	✓	✓	✓
Trasplante de órgano sólido	Trasplante de órgano sólido	✓	✓	✓
	Mieloma múltiple	✓	✓	✓

*Vacuna neumocócica conjugada 13-valente.

†Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente.

‡Desde 2010 se ha recomendado que reciban la VPC13 los niños de 2-5 años de edad con afecciones crónicas (p. ej., cardiopatía, diabetes), afecciones con inmunocompromiso (p. ej., VIH), asplenia funcional o anatómica (incluida la enfermedad de células falciformes), fugas de líquido cefalorraquídeo o implantes cocleares, y que previamente no han recibido VPC13.

§Incluidas la insuficiencia cardiaca congestiva y miocardiopatías.

||Incluidos la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema y el asma.

¶Incluye deficiencia de linfocitos B (humoral) o de linfocitos T, deficiencias del complemento (sobre todo deficiencias de C1, C2, C3 y C4) y trastornos de la fagocitosis (excepto la enfermedad granulomatosa crónica).

**Enfermedades que requieren tratamiento con fármacos inmunosupresores, incluidos los corticoides sistémicos a largo plazo y la radioterapia.

De Centers for Disease Control and Prevention: Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 62:521-524, 2013.

La inmunización con las vacunas neumocócicas también previene la enfermedad neumocócica causada por los serotipos no vacunales que están serotípicamente relacionados con una cepa vacunal. Sin embargo, como las vacunas actuales no eliminan todas las infecciones neumocócicas invasivas, se recomienda la profilaxis con penicilina en los niños con alto riesgo de enfermedad invasiva, incluidos los que padecen asplenia o anemia falciforme. La penicilina V potásica oral (125 mg dos veces al día en niños menores de 3 años; 250 mg dos veces al día en niños de 3 años o mayores) disminuye la incidencia de septicemia neumocócica en los niños con anemia falciforme. La penicilina G benzatina i.m. una vez al mes (600.000 U cada 3-4 semanas en los niños que pesan menos de 27 kg; 1.200.000 U cada 3-4 semanas en los niños de 27 kg o más) también confiere una profilaxis adecuada. La eritromicina puede emplearse en los niños con alergia a la penicilina, pero su eficacia no está probada. La profilaxis en la anemia falciforme se ha interrumpido con seguridad a la edad de 5 años en los niños que han recibido todas las dosis vacunales recomendadas y que no han sufrido enfermedad neumocócica invasiva. La profilaxis suele administrarse al menos 2 años después de la esplenectomía o hasta los 5 años de edad. No se ha demostrado su eficacia en los niños mayores de 5 años ni en los adolescentes. Si se emplea profilaxis antibiótica por vía oral, hay que potenciar el buen cumplimiento terapéutico.

Dado el rápido surgimiento de neumocos resistentes a penicilina, sobre todo en los niños bajo tratamiento a largo plazo con dosis bajas, la profilaxis no resulta fiable para prevenir la enfermedad. Los niños de alto riesgo con fiebre deben ser evaluados de forma rápida y tratados, independientemente de su historia vacunal o de la profilaxis con penicilina.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 210

Estreptococo del grupo A

Stanford T. Shulman y Caroline H. Reuter

El estreptococo del grupo A (EGA), también conocido como *Streptococcus pyogenes*, es una causa frecuente de infección de la vía respiratoria superior (faringitis) y de la piel (impétigo, pioderma) en los niños; con menor frecuencia, causa celulitis perianal, vaginitis, septicemia, neumonía, endocarditis, pericarditis, osteomielitis, artritis infecciosa, miositis, celulitis, onfalitis y otras infecciones. Este microorganismo causa también entidades clínicas distintivas (la escarlatina y la erisipela), así como el síndrome del shock tóxico estreptocócico y la fascitis necrosante monomicrobiana. El EGA también origina dos complicaciones no supurativas potencialmente graves: la fiebre reumática (v. caps. 210.1 y 465) y la glomerulonefritis aguda (v. cap. 537.4).

ETIOLOGÍA

Los estreptococos del grupo A son bacterias grampositivas con forma cocoide que tienden a crecer en cadenas. Se clasifican de forma amplia, según su actividad hemolítica en los hemáticos de mamífero (típicamente de carnero). La zona de hemólisis completa que rodea a las colonias crecidas en agar sangre distingue las especies β-hemolíticas (hemólisis completa) de las α-hemolíticas (hemólisis parcial o verde) y las γ (no hemolíticas). Los

estreptococos β -hemolíticos pueden dividirse en grupos según el polisacárido específico de grupo (**hidrato de carbono C de Lancefield**), que se localiza en la pared celular de la bacteria. Se han identificado más de 20 grupos serológicos, designados con las letras A-V. El grupaje serológico con el método de Lancefield es muy preciso, pero los microorganismos del grupo A se pueden identificar más rápidamente por cualquiera de los muchos procedimientos de aglutinación en látex, coaglutinación, pruebas moleculares o enzimoinmunoanálisis. Las cepas del grupo A también pueden diferenciarse de los otros grupos por su diferente sensibilidad a bacitracina. Un disco con 0,04 unidades de bacitracina inhibe el crecimiento de la mayoría de las cepas del grupo A, mientras que los otros grupos, en general, son resistentes a este antibiótico. Este método tiene una exactitud de aproximadamente el 95%. Los EGA pueden subdividirse en más de 220 serotipos en función del antígeno **proteína M**, que se localiza en la superficie celular y en las fibrillas que se proyectan desde el borde externo de la célula. En la actualidad, un planteamiento molecular de tipificación de la proteína M de los aislados de EGA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se basa en la secuenciación de la porción terminal del gen *emm* del EGA que codifica la proteína M. Empleando la tipificación *emm*, se han identificado más de 220 tipos M distintos, con una excelente correlación entre los serotipos conocidos y los tipos *emm*. Los tipos *emm* pueden agruparse en *clusters* de *emm* que comparten propiedades estructurales y de unión. La inmunidad se basa en gran medida en la actividad opsónica tipo-específica de los anticuerpos anti-M.

La serotipificación M/*emm* es de gran valor en los estudios epidemiológicos; de hecho, algunas enfermedades específicas por estreptococo del grupo A tienden a asociarse con ciertos tipos M. Los tipos 1, 12, 28, 4, 3 y 2 (en este orden) son las causas más comunes de faringitis estreptocócicas no complicadas en EE.UU. Los tipos M habitualmente asociados con faringitis rara vez son causa de infección cutánea, y los tipos M que se asocian con infecciones cutáneas rara vez son causa de faringitis. Unas pocas cepas **faríngeas** (p. ej., tipo M 12) se asocian con glomerulonefritis, pero muchas más cepas **cutáneas** (p. ej., tipos M 49, 55, 57 y 60) se consideran nefritogénicas. Varios serotipos faríngeos (p. ej., tipos M 1, 3, 5, 6, 18 y 29), pero ninguna de las cepas cutáneas, se asocian con **fiebre reumática aguda** en Norteamérica. El potencial reumatógeno no depende únicamente del serotipo, sino que es probablemente una característica de cepas específicas dentro de varios serotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos constituyos el reservorio natural de EGA. Estas bacterias son muy transmisibles y pueden ocasionar enfermedad en individuos normales de todas las edades que no tengan inmunidad tipo-específica contra el serotipo implicado. En los neonatos es una enfermedad rara en los países desarrollados, probablemente debido a los anticuerpos maternos adquiridos. La incidencia de infecciones faríngeas es mayor entre los niños de 5-15 años, especialmente en los escolares más pequeños. Estas infecciones son más frecuentes en las regiones del norte de EE.UU., en particular durante el invierno y el principio de la primavera. Los niños con faringitis aguda no tratada diseminan el EGA a través de las gotitas de saliva de la vía respiratoria y de las secreciones nasales. La transmisión se ve favorecida por el contacto estrecho, por lo que el colegio, los barracones militares y el hogar constituyen ambientes de importante diseminación. El periodo de incubación de la faringitis es de 2-5 días. Los últimos datos sugieren que el EGA tiene potencial para convertirse en un patógeno importante de la vía respiratoria superior y para producir brotes de enfermedad en guarderías. Los alimentos contaminados con EGA ocasionalmente pueden producir brotes agudos de faringoamigdalitis. Los niños dejan de ser infectivos, en general, 24 horas después del inicio del tratamiento antibiótico adecuado. Los portadores faríngeos crónicos del EGA rara vez transmiten ese microorganismo a los demás.

El **pioderma estreptocócico (impétigo)** se produce con mayor frecuencia durante el verano y en climas templados, o durante todo el año en climas cálidos, cuando se expone la piel y se producen abrasiones y picaduras de insectos (v. cap. 685). La colonización de la piel sana por el EGA suele preceder al desarrollo del impétigo. Debido a que el EGA no puede penetrar la piel intacta, las lesiones impetiginosas y otras infecciones cutáneas se suelen dar en las localizaciones de lesiones abiertas (p. ej., picaduras de insectos, heridas traumáticas o quemaduras). Aunque los serotipos que causan el impétigo pueden colonizar la faringe, la diseminación se produce, por lo general, de piel a piel, no por vía respiratoria. Las uñas de las manos y la región perianal pueden ser asiento de EGA y desempeñar un papel en la diseminación del impétigo. Es frecuente encontrar casos múltiples de impétigo en la misma familia. Tanto el impétigo

como la faringitis se producen con más frecuencia en niños que viven en condiciones de hacinamiento y falta de higiene.

En las últimas décadas ha aumentado la incidencia de infecciones estreptocócicas del grupo A **invasivas graves**, como la bacteriemia, el síndrome del shock tóxico estreptocócico y la fascitis necrosante. La incidencia parece ser mayor en los más pequeños y en los ancianos. Antes del empleo de rutina de la vacuna de la varicela, el factor de riesgo de infección invasiva por EGA identificado con más frecuencia en los niños era la varicela. Otros factores de riesgo son la diabetes mellitus, la infección por VIH, el consumo de drogas por vía intravenosa y la enfermedad pulmonar o cardíaca crónica. En casi un 50% de los casos de infección invasiva grave por EGA se desconoce la puerta de entrada; en la mayoría de ellos se cree que es la piel o, con mucha menor frecuencia, las membranas mucosas. Rara vez una faringitis por EGA clínicamente manifiesta se sigue de una enfermedad invasiva grave.

PATOGENIA

La virulencia de los estreptococos del grupo A depende principalmente de la proteína M; las cepas ricas en esta proteína resisten a la fagocitosis en sangre humana fresca, mientras que las cepas M-negativas no son resistentes. La proteína M estimula la producción de anticuerpos opsonofagocíticos protectores que son tipo-específicos y protegen frente a la infección por un tipo M homólogo pero mucho menos frente a otros tipos M. Por tanto, durante la infancia y la adolescencia son frecuentes las infecciones por múltiples estreptococos del grupo A atribuibles a tipos M distintos. En la edad adulta, los individuos probablemente son inmunes a muchos de los tipos M frecuentes en el medio ambiente.

El EGA produce una gran variedad de enzimas extracelulares y toxinas, incluidas las toxinas eritrogénicas (conocidas como *exotoxinas pirogénicas estreptocócicas*). Las **exotoxinas pirogénicas estreptocócicas A, C y SSA**, solas o en combinación, son responsables del **exantema de la escarlatina** y son elaboradas por estreptococos que contienen un bacteriófago particular. Estas exotoxinas estimulan la formación de anticuerpos antitoxina específicos, que proporcionan inmunidad contra el exantema escarlatiniforme pero no contra otras infecciones estreptocócicas. Los EGA pueden producir hasta 12 exotoxinas pirogénicas diferentes y son posibles brotes repetidos de escarlatina. Las mutaciones en genes promotoras de varios genes de virulencia, incluidas las exotoxinas pirogénicas, así como algunas exotoxinas recientemente descubiertas, parecen estar implicadas en la patogenia de la enfermedad estreptocócica del grupo A invasiva, incluido el síndrome del *shock tóxico estreptocócico*.

Aún no se ha establecido la importancia de otras toxinas y enzimas estreptocócicas en las enfermedades humanas. Muchas de estas sustancias extracelulares también son antigenicas y estimulan la producción de anticuerpos tras la infección. Sin embargo, estos anticuerpos no confieren inmunidad. Es útil medirlos para establecer evidencia de una infección estreptocócica reciente, con el fin de ayudar a realizar el diagnóstico de enfermedades postinfecciosas. Las pruebas de anticuerpos antiestreptolisin O y anti-ADNase B son las determinaciones de anticuerpos que se utilizan con más frecuencia. Debido a que la respuesta inmunitaria a los antígenos extracelulares varía entre los individuos, así como con el lugar de infección, a veces es necesario medir otros anticuerpos estreptocócicos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por EGA más frecuentes afectan a la vía respiratoria, la piel y los tejidos blandos.

Infecciones de la vía respiratoria

El EGA es una causa importante de **faringitis aguda** (v. cap. 409) y neumonía (v. cap. 428).

Escarlatina

La escarlatina es una faringitis asociada a un exantema característico causada por EGA productor de **exotoxina pirogénica** (toxina eritrogénica) en individuos que no disponen de anticuerpos antitoxina. Esta enfermedad aparece con menos frecuencia y es menos virulenta que en el pasado, pero su incidencia es cíclica y depende de la prevalencia de las cepas productoras de toxinas y del estado inmunitario de la población. Las vías de transmisión, la distribución por edades y otras características epidemiológicas son similares a las de la faringitis por estreptococo del grupo A.

El exantema aparece a las 24-48 horas tras el inicio de los síntomas, pero también puede constituir uno de los primeros signos de la enfermedad (fig. 210.1A). Habitualmente, empieza alrededor del cuello y se extiende por el tronco y las extremidades. Se trata de una erupción difusa,



Fig. 210.1 Escarlatina. **A**, Exantema punteado, eritematoso (segundo día). **B**, Lengua blanca aframbuesada (primer día). **C**, Lengua roja aframbuesada (tercer día). (Por cortesía del Dr. Franklin H. Top, Professor and Head of the Department of Hygiene and Preventive Medicine, State University of Iowa, College of Medicine, Iowa City, IA; y Parke, Davis & Company's Therapeutic Notes. De Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL: Krugman's infectious diseases of children, ed 11, Philadelphia, 2004, Mosby, Plate 53.)

eritematosa, papular, que produce una coloración roja intensa de la piel, que se blanquea a la presión. En general, es más intensa a lo largo del pliegue del codo, las axilas y las ingles (líneas de Pastia). La piel adquiere un aspecto anserino y se vuelve áspera al tacto. Las mejillas están con frecuencia eritematosas y se observa palidez alrededor de la boca. Al cabo de 3-4 días, el exantema empieza a apagarse y aparece una **descamación**, primero en la cara y que luego progresó caudalmente, con un aspecto similar a la descamación que se produce tras una quemadura solar leve. En ocasiones puede producirse una descamación en sábana alrededor de los márgenes libres de las uñas, las palmas y las plantas. La exploración faríngea de un paciente con escarlatina muestra los mismos hallazgos que en las faringitis por estreptococos del grupo A. Además, la lengua suele ser saburral y presentar papillas engrosadas (fig. 210.1B). Tras la descamación, las papillas enrojecidas se hacen prominentes y la lengua adquiere un aspecto aframbuesado (fig. 210.1C).

La escarlatina típica no resulta difícil de diagnosticar; sin embargo, la forma leve, con hallazgos faríngeos equívocos, puede confundirse con exantemas virales, enfermedad de Kawasaki y erupciones relacionadas con fármacos. Las infecciones estafilocócicas a veces se asocian con un exantema escarlatiniforme. Suele resultar de bastante ayuda el antecedente de exposición reciente a una infección por EGA. La identificación de un EGA en la faringe confirma el diagnóstico.

Impétigo

Tradicionalmente, el impétigo (o pioderma) se ha clasificado en dos formas clínicas: ampolloso y no ampolloso (v. cap. 685). La forma más frecuente es el **impétigo no ampolloso**. Se trata de una infección superficial de la piel que, en un principio, aparece como una lesión papulovesicular discreta rodeada por un área localizada de eritema. Rápidamente, las vesículas se vuelven purulentas y se cubren de una costra gruesa confluyente de color ambar que da la impresión de estar adherida a la piel. Las lesiones pueden aparecer en cualquier localización, pero son más frecuentes en la cara y las extremidades. Sin tratamiento, el impétigo no ampolloso se comporta como una enfermedad leve pero crónica; se extiende con frecuencia a otras partes del cuerpo, aunque en ocasiones es autolimitada. Es habitual encontrar **linfadenitis** regional. No suele acompañarse de fiebre ni otros síntomas o signos sistémicos. En las infecciones activas por EGA de la nasofaringe se observan excoriaciones impetiginizadas alrededor de la nariz, sobre todo en los niños pequeños. No obstante, el impétigo rara vez se asocia a una infección estreptocócica clara de las vías respiratorias superiores.

El **impétigo ampolloso** es menos frecuente y se suele producir en neonatos y en lactantes pequeños. Se caracteriza por ampollas flácidas transparentes, en general de menos de 3 cm de diámetro, que aparecen sobre

Tabla 210.1 Definición del síndrome del shock tóxico estreptocócico

CRITERIOS CLÍNICOS

Hipotensión y dos o más de los siguientes:

- Disfunción renal
- Coagulopatía
- Afectación hepática
- Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
- Exantema eritematoso macular generalizado
- Necrosis de tejidos blandos

DIAGNÓSTICO DEFINITIVO

Criterios clínicos más estreptococo del grupo A aislado en una localización normalmente estéril

DIAGNÓSTICO PROBABLE

Criterios clínicos más estreptococo del grupo A aislado en una localización normalmente no estéril

piel previamente sana. La distribución habitual incluye la cara, las nalgas, el tronco y el perineo.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que *Staphylococcus aureus* era el único patógeno responsable del impétigo ampolloso, ha existido cierta confusión en torno a los microorganismos responsables del impétigo no ampolloso. En la mayoría de los casos de este tipo de impétigo, se aíslla EGA o *S. aureus*, o bien una combinación de ambos microorganismos. Los primeros estudios sugerían que el EGA era el agente causal de la mayoría de los casos de impétigo no ampolloso, y que *S. aureus* no era más que un invasor secundario. Sin embargo, *S. aureus* ha aparecido recientemente como agente causal en la mayoría de los casos de impétigo no ampolloso. La única forma de distinguir el impétigo no ampolloso por *S. aureus* del causado por EGA es el cultivo de las lesiones.

Erisipela

La erisipela es, en la actualidad, una infección aguda por EGA relativamente rara que afecta a las capas profundas de la piel y al tejido conjuntivo subyacente. La piel sobre la zona afectada presenta inflamación y enrojecimiento, y es dolorosa. A veces hay ampollas superficiales. El signo más característico es un borde claramente definido y ligeramente elevado. En ocasiones, desde los márgenes de la lesión, se proyectan líneas rojizas de linfangitis. El comienzo es súbito y suele presentar signos y síntomas de infección sistémica, como fiebre alta. Los cultivos obtenidos por medio de aspirado con aguja del borde de avance de la lesión suelen revelar el agente causal.

Dermatitis perianal

La dermatitis perianal, también llamada celulitis perianal o **enfermedad perianal estreptocócica**, es una entidad diferenciada caracterizada por un eritema perianal bien delimitado, asociado con prurito anal, defecación dolorosa y, ocasionalmente, heces manchadas con hilos de sangre. La mayoría de los pacientes son niños de 2 a 7 años (intervalo: 18 días a 12 años). La exploración muestra un eritema perianal de color entre rosa y rojo intenso, no elevado, con márgenes bien delimitados, que se extiende hasta 2 cm desde el ano. El eritema puede afectar también a la vulva y la vagina. Las lesiones pueden ser muy dolorosas y, especialmente cuando son crónicas, pueden dar lugar a fisuras y sangrados. Los síntomas sistémicos y la fiebre no suelen ser habituales. El cultivo o una prueba estreptocócica rápida de una muestra perianal obtenida con torunda mostrará los estreptococos del grupo A o detectará el antígeno.

Vaginitis

El EGA es una causa frecuente de vaginitis en las niñas prepúberes (v. cap. 564). Las pacientes presentan un flujo seroso, un marcado eritema e irritación vulvar, que se acompaña de molestias al caminar y al orinar.

Enfermedad invasiva grave

La infección invasiva por EGA se define por el aislamiento de EGA en una localización corporal normalmente estéril, e incluye tres síndromes que se superponen. El primero es el **síndrome del shock tóxico (SST)** por EGA, que se diferencia de otros tipos de infecciones invasivas por EGA por la presencia de *shock* y fallo multiorgánico en estadios evolutivos tempranos de la infección (tabla 210.1). El segundo es la **fascitis necrosante**

por EGA, caracterizada por una necrosis local extensa del tejido blando subcutáneo y de la piel. El tercero es el grupo de **infecciones focales y sistémicas** que no reúnen criterios de SST ni de fascitis necrosante, y que incluye bacteriemia sin foco identificable, meningitis, neumonía, peritonitis, septicemia puerperal, osteomielitis, artritis infecciosa, miositis e infecciones de heridas quirúrgicas. El SST por EGA, la fascitis necrosante y las infecciones focales y sistémicas pueden estar presentes en cualquier combinación.

El mecanismo patogénico responsable de las infecciones invasivas graves por EGA, incluidos el SST estreptocócico y la fascitis necrosante, aún no se han definido por completo, pero se sospecha con fuerza que hay una asociación con exotoxinas pirogénicas estreptocócicas. Al menos dos de las tres exotoxinas pirogénicas estreptocócicas originales (A y C), las exotoxinas recientemente descubiertas y las que quedan aún por descubrir actúan como **superantígenos** que estimulan una activación y una proliferación intensas de los linfocitos T y de los macrófagos, que resultan en la producción de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias. Estas citocinas son capaces de inducir *shock* y lesión tisular, y se cree que median en muchas de las manifestaciones clínicas de las infecciones invasivas graves por EGA.

DIAGNÓSTICO

Al decidir si se debe realizar una prueba microbiológica en un paciente con faringitis aguda, se deben tener en cuenta la clínica y la epidemiología. Suele resultar útil el antecedente de contacto con un caso bien documentado de faringitis por EGA, así como una alerta de alta prevalencia de infecciones por EGA en la comunidad. Los signos y los síntomas de las faringitis estreptocócicas y no estreptocócicas se superponen demasiado como para permitir una precisión diagnóstica suficiente solamente a partir de la clínica. El diagnóstico clínico de certeza de las faringitis por EGA no lo pueden hacer con razonable exactitud ni siquiera los profesionales clínicos más experimentados, por lo que se requiere una confirmación de laboratorio; la única excepción a esta afirmación son los pacientes con manifiestos signos y síntomas virales (p. ej., rinorrea, tos, úlceras bucales y ronquera) que, por lo general, no necesitan una prueba diagnóstica.

La prueba estándar para la documentación de la presencia de EGA y para la confirmación del diagnóstico clínico de faringitis estreptocócica aguda sigue siendo el cultivo faríngeo, en una placa de agar sangre de carnero, de una muestra obtenida con torunda. Cuando se realiza de manera correcta, un único cultivo faríngeo tiene una sensibilidad del 90-95% para la detección de EGA en la faringe.

La desventaja significativa de este cultivo es el retraso (mínimo 24 horas) en la obtención de los resultados. Se dispone de pruebas de **detección rápida de antígenos de estreptococo** para la identificación de EGA directamente del escobillado faríngeo. Respecto al cultivo, estas pruebas ofrecen la ventaja de la velocidad de obtención de resultados, con frecuencia en menos de 10-15 minutos. La identificación y el tratamiento rápidos de las faringitis estreptocócicas pueden reducir el riesgo de transmisión del estreptococo, lo que permite una pronta reincorporación del paciente a la escuela o al trabajo y reduce la morbilidad aguda por esta dolencia.

Casi todas las pruebas de detección rápida de antígenos tienen una especificidad de más del 95% cuando se comparan con los cultivos en agar sangre. Los falsos positivos son muy raros, por lo que se pueden tomar decisiones terapéuticas basadas en una prueba de resultado positivo con total confianza. Sin embargo, la sensibilidad de estas pruebas es del 80-90%, a veces inferior, al compararlas con los cultivos en agar sangre. Así pues, una prueba rápida negativa no excluye completamente la presencia de EGA, y debe realizarse un cultivo faríngeo de confirmación en niños y adolescentes, pero no necesariamente en adultos, que presentan un riesgo excepcionalmente bajo de desarrollo de fiebre reumática aguda. No se dispone de estudios definitivos para determinar si algunas pruebas de detección antigenica rápida son significativamente más sensibles que otras y si cualquiera de estas pruebas es lo suficientemente sensible para utilizarse de modo habitual en niños y adolescentes sin confirmación por cultivo faríngeo de resultados negativos en las pruebas. Algunos expertos creen que los médicos que emplean una prueba de detección antigenica rápida sin respaldo de cultivo deben comparar los resultados de dicha prueba específica con los cultivos faríngeos para confirmar una sensibilidad adecuada en su práctica clínica.

Algunos laboratorios de microbiología han sustituido métodos de cultivo por métodos moleculares específicos para EGA, rápidos y muy sensibles y específicos. Estos métodos moleculares incluyen PCR y amplificaciones de ácidos nucleicos con amplificación isotérmica mediada por bucle. Los métodos de **amplificación isotérmica mediada por bucle** tienen una sensibilidad de hasta el 100% y una especificidad de más del 96% comparados con los

cultivos o la PCR. Esta alta sensibilidad puede dar lugar a un número elevado de resultados positivos que, a su vez, puede contribuir a la identificación de más pacientes con colonización asintomática por EGA y al uso innecesario de antibióticos. Sin embargo, la rapidez de los resultados (en ocasiones menos de 10 minutos) garantiza un inicio rápido de la antibioterapia dirigida en los pacientes con faringitis por EGA.

La infección por EGA también puede diagnosticarse de forma retrospectiva por una elevación o un aumento en el título de anticuerpos antiestreptocócicos. La prueba de **antiestreptolisina O** es la prueba serológica más empleada. No es específica del estreptococo del grupo A, ya que también los estreptococos de los grupos C y G producen antiestreptolisina O. La respuesta a la antiestreptolisina O después de una infección estreptocócica cutánea puede ser débil. Por el contrario, las respuestas anti-ADNase B están generalmente presentes después de una infección, tanto cutánea como faríngea. Un aumento significativo de anticuerpos se suele definir como un incremento en el título de dos o más aumentos de dilución (aumento de cuatro o más veces) entre las muestras de la fase aguda y las de la fase de convalecencia, independientemente del valor del título de anticuerpos. Con frecuencia, los médicos interpretan de modo erróneo los títulos de anticuerpos debido a que no tienen en cuenta que los niveles normales de estos anticuerpos son sustancialmente mayores en los niños en edad escolar que en los adultos. Las pruebas de antiestreptolisina O y anti-ADNase B son pruebas de neutralización. Las pruebas más modernas utilizan ensayos de **aglutinación con látex** o nefelométricos. Lamentablemente, estas nuevas pruebas, con frecuencia, no han sido bien estandarizadas frente a los ensayos de neutralización tradicionales. Los médicos deben tener en cuenta estos posibles problemas al interpretar los resultados de las pruebas serológicas estreptocócicas.

Una **prueba de aglutinación en porta** comercializada para la detección de anticuerpos frente a varios抗原s estreptocócicos es el Streptozyme test (Wampole Laboratories, Stamford, CT). La estandarización y la reproducibilidad de esta prueba son mucho menores que las de otras pruebas de anticuerpos, y no debe utilizarse como prueba de demostración de una infección precedente por EGA.

Diagnóstico diferencial

Los virus son la causa más frecuente de faringitis aguda en niños. Los virus respiratorios como el virus de la gripe, el virus parainfluenza, el rinovirus, el coronavirus, el adenovirus y el virus respiratorio sincitial son causas frecuentes de faringitis aguda. Otras causas virales de faringitis aguda son los enterovirus y el virus del herpes simple. El virus de Epstein-Barr constituye una causa frecuente de faringitis aguda que se acompaña de otras manifestaciones clínicas de mononucleosis infecciosa (p. ej., esplenomegalia, linfadenopatía generalizada). Las infecciones sistémicas por otros agentes virales como citomegalovirus, virus de la rubéola, virus del sarampión y VIH se pueden asociar con faringitis aguda.

El EGA es, con diferencia, la causa más frecuente de faringitis bacteriana; es responsable del 15-30% de los casos de faringitis aguda en niños y, en una menor proporción, en adultos. Los estreptococos β-hemolíticos de los grupos C y G también son capaces de producir faringitis aguda, típicamente en adolescentes y adultos jóvenes (v. cap. 212). *Arcanobacterium haemolyticum* y *Fusobacterium necrophorum* son otras causas menos frecuentes. *Neisseria gonorrhoeae*, en ocasiones, produce faringitis aguda en adolescentes sexualmente activos. Otras bacterias como *Francisella tularensis* y *Yersinia enterocolitica*, así como infecciones anaerobias mixtas (angina de Vincent), son causas raras de faringitis aguda. *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* se han identificado como causantes de faringitis aguda, especialmente en adultos. *Corynebacterium diphtheriae* puede ser causa seria de faringitis, aunque es raro debido a la inmunización universal (v. cap. 214). No se ha establecido el papel etiológico de otras bacterias en la faringitis, como *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, pese a que aparecen con frecuencia en los cultivos faríngeos en niños con faringitis aguda, ya que frecuentemente se aíslan en niños sanos.

La faringitis por EGA es la única causa común de faringitis aguda en la que el tratamiento antibiótico está claramente indicado. Por tanto, ante un paciente con faringitis aguda, la decisión que debe tomarse es si se trata de una faringitis atribuible a EGA o no.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico de la faringitis por EGA previene la **fiebre reumática** (FR) aguda, acorta la evolución de la enfermedad, reduce la transmisión entre individuos y previene las complicaciones supurativas. *Los casos que se presentan como escarlatina clásica se deben tratar inmediatamente, pero en la mayoría de los casos, que presentan una clínica menos definida, se debe esperar*

a tener algún tipo de confirmación de laboratorio, mediante cultivo faríngeo, prueba molecular o una prueba de detección rápida de antígenos. Las pruebas de detección rápida de antígenos, debido a su gran especificidad, han hecho posible el inicio del tratamiento antibiótico inmediato en aquellos pacientes que presentan resultados positivos.

El EGA es extremadamente sensible a la penicilina y las cefalosporinas, y no se han encontrado cepas resistentes. Por tanto, la penicilina o la amoxicilina son los fármacos de elección (excepto en alérgicos) en las infecciones faríngeas y en las complicaciones supurativas. Se recomienda la penicilina V oral (250 mg/dosis dos o tres veces al día para niños que pesen 27 kg o menos, y 500 mg/dosis dos o tres veces al día para niños que pesen más de 27 kg) durante **10 días**. Se debe tomar durante los 10 días completos, aunque la mejoría sintomática ya se empieza a sentir a los 3-4 días. Se prefiere la penicilina V (fenoximetilpenicilina) a la penicilina G, porque se puede administrar sin tener en cuenta las comidas. El problema principal con el tratamiento oral es el riesgo de abandono antes de cumplir los 10 días. Por este motivo, cuando se prescribe tratamiento oral, hay que hacer énfasis en la necesidad de completar el ciclo. Si parece que los padres del paciente no van a ser capaces de cumplir con la terapia oral por desorganización familiar, dificultad en la comprensión u otras razones, está indicado el tratamiento parenteral. El tratamiento más eficaz, y habitualmente más práctico, es la administración de una sola dosis intramuscular (i.m.) de penicilina G benzatina (600.000 UI para niños que pesen 27 kg o menos, 1,2 millones de UI para niños que pesen más de 27 kg). Entre las desventajas se incluyen las molestias en el lugar de la inyección, que pueden durar varios días, y la posibilidad de inyectar el fármaco en los nervios o vasos sanguíneos si no se administra de manera correcta. La reacción local se minimiza al combinar, en una misma inyección, la penicilina G benzatina con la penicilina G procaína, aunque se debe garantizar una dosis adecuada de penicilina G benzatina.

En varios estudios clínicos comparativos se ha demostrado que la amoxicilina una vez al día (50 mg/kg, máximo 1.000 mg) durante 10 días es eficaz en el tratamiento de la faringitis por EGA. Este agente, con un espectro algo mayor, tiene la ventaja de la administración de una dosis al día, lo que puede favorecer el cumplimiento. Además, la amoxicilina es relativamente barata y tiene un sabor considerablemente mejor que el de la suspensión de penicilina V.

Se recomienda un ciclo de 10 días de una cefalosporina de espectro reducido en la mayoría de los individuos **alérgicos a la penicilina**. Se ha sugerido que un ciclo de 10 días con una cefalosporina oral es mejor que 10 días de penicilina oral para la erradicación del EGA de la faringe. El análisis de estos datos sugiere que la diferencia en la erradicación es el resultado principalmente de una mayor tasa de erradicación de portadores incluidos involuntariamente en estos estudios clínicos. Algunas personas alérgicas a la penicilina (hasta el 10%) son también alérgicas a las cefalosporinas, y se debe evitar emplear estos agentes en pacientes con hipersensibilidad inmediata (de tipo anafiláctico) a la penicilina. La mayoría de las cefalosporinas orales de amplio espectro son considerablemente más caras que la penicilina o la amoxicilina, y tienen una mayor probabilidad de seleccionar flora resistente a antibióticos.

La clindamicina oral es un agente apropiado para tratar a los pacientes alérgicos a la penicilina; la resistencia a la clindamicina entre los aislados de EGA en EE.UU. es, en la actualidad, de aproximadamente solo un 1%. Un **macrólido** oral (eritromicina o claritromicina) o un **azálido** (azitromicina) son también agentes apropiados para los pacientes alérgicos a la penicilina. Está indicado un ciclo de 10 días de tratamiento, excepto para la azitromicina, que se administra a razón de 12 mg/kg una vez al día durante 5 días. La eritromicina se asocia con unas tasas considerablemente más elevadas de efectos secundarios gastrointestinales que otros agentes. En los últimos años, las tasas de resistencia a macrólidos entre los aislados faríngeos de EGA en la mayoría de las regiones de EE.UU. han sido de aproximadamente un 5-8%. Las sulfamidas y las tetraciclinas no están indicadas para el tratamiento de las faringitis por EGA. Sin embargo, los estudios con trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) han observado una elevada actividad *in vitro* contra EGA, comparable a la penicilina i.m. en ensayos clínicos sobre impérito por EGA.

La mayoría de los antibióticos deben administrarse durante 10 días para lograr tasas de erradicación faríngea máximas y prevención de la FR, aunque algunos antibióticos nuevos obtienen tasas de curación clínica y bacteriológica similares administrados durante 5 días o menos. Sin embargo, carecemos de resultados definitivos de estudios comparativos como para autorizar el empleo de estos ciclos cortos de antibiótico oral. Por tanto, no entran dentro de las recomendaciones actuales. Además, estos antibióticos tienen un espectro más amplio que la penicilina, y la mayoría de ellos, incluso administrados durante menos días, son más caros.

La mayoría de los pacientes con faringitis por EGA responden clínicamente al tratamiento antimicrobiano y el EGA queda erradicado de la faringe. Están indicados los cultivos faríngeos postratamiento solo en los relativamente pocos pacientes que permanecen sintomáticos, en aquellos cuyos síntomas recurren o en los que han tenido FR o cardiopatía reumática y corren, por tanto, un riesgo inusualmente alto de recurrencia.

El tratamiento antibiótico de los pacientes con un impérito no ampolloso puede prevenir la extensión local de las lesiones, la diseminación hacia otros focos infecciosos y la transmisión de la infección. Sin embargo, la capacidad del tratamiento antibiótico de prevenir la glomerulonefritis postestreptocócica aún no se ha demostrado definitivamente. Los pacientes con pocas lesiones superficiales aisladas y sin signos sistémicos pueden ser tratados con antibioterapia tópica. La **mupirocina** es un fármaco seguro y eficaz que se ha convertido en el tratamiento tópico de elección. Si existen numerosas lesiones y signos de afectación sistémica, se requiere tratamiento oral con cobertura de EGA y *S. aureus*. Dada la rápida aparición de resistencias de *S. aureus* a la meticilina en muchas comunidades, debe considerarse el uso de clindamicina sola o de una combinación con TMP-SMX y amoxicilina como tratamiento de primera línea. La cefuroxima oral es un tratamiento eficaz de la enfermedad estreptocócica perianal.

Consideraciones teóricas y datos experimentales sugieren que la **clindamicina** intravenosa es un fármaco más eficaz en el tratamiento de las infecciones invasivas graves por EGA que la penicilina i.v. Sin embargo, como aproximadamente un 1% de los EGA aislados en EE.UU. son resistentes a la clindamicina, esta debe utilizarse inicialmente junto con penicilina hasta que se conozca la sensibilidad a la clindamicina del caso en concreto. Si se sospecha una **fascitis necrosante**, se debe realizar una exploración quirúrgica o tomar una biopsia de forma inmediata para identificar una infección de tejidos blandos que, en caso de aparecer, debe ser desbridada en el acto. Los pacientes con **SST estreptocócico** requieren fluidoterapia intensiva y precoz; tratamiento, si se precisa, de la insuficiencia cardíaca o respiratoria; y prevención del fallo multiorgánico. Existen datos limitados que sugieren que la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede ser eficaz como adyuvante en el tratamiento del SST.

COMPLICACIONES

En la era preantibiótica eran extraordinariamente frecuentes las complicaciones supurativas debidas a la extensión del EGA hacia estructuras adyacentes. Se siguen viendo estas complicaciones en los niños en los que la infección primaria ha pasado inadvertida o en los que el tratamiento para la faringitis no ha sido el adecuado; se trata de linfadenitis cervical, abscesos periamigdalinos, abscesos retrofaríngeos, otitis media, mastoiditis y sinusitis. También puede producirse neumonía por EGA.

La FR aguda (v. cap. 210.1) y la **glomerulonefritis** aguda postestreptocócica (v. cap. 537.4) son secuelas no supurativas de las infecciones por EGA que se producen tras un periodo asintomático de latencia. Ambas se caracterizan por ser enfermedades alejadas del lugar de la infección estreptocócica primaria. La FR aguda y la glomerulonefritis aguda difieren en sus manifestaciones clínicas, epidemiología y morbilidad potencial. Además, la glomerulonefritis aguda sigue a una infección por EGA de la piel o de la vía respiratoria superior, mientras que la FR aguda tan solo se produce tras una infección de la vía respiratoria superior.

Artritis reactiva postestreptocócica

El término artritis reactiva postestreptocócica (ARPE) designa un síndrome caracterizado por una artritis aguda que sigue a un episodio de faringoamigdalitis estreptocócica en un paciente que no reúne todos los criterios diagnósticos de Jones de FR aguda. Aún no está claro si esta entidad representa un síndrome distinto o si se trata de una variante de la FR aguda. Aunque, en general, la ARPE afecta a las grandes articulaciones, como la artritis de la FR aguda, puede afectar también a las pequeñas articulaciones y al esqueleto axial, y es típicamente no migratoria, características distintas de la artritis de la FR aguda. El periodo de latencia entre el episodio de faringitis por EGA y la ARPE puede ser bastante más corto (generalmente menos de 10 días) que el periodo de latencia de la FR (por lo general 14-21 días). Contrariamente a la artritis de la FR aguda, la ARPE no responde de manera espectacular a la aspirina ni a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Además, pocos pacientes con ARPE tienen fiebre superior a los 38 °C, comparados con los pacientes con FR. Pese a que en no más de la mitad de los pacientes con ARPE en los que se realiza cultivo faríngeo se aísbla EGA, todos presentan evidencia serológica de infección reciente por EGA. Dado que una muy pequeña proporción de pacientes con ARPE puede llegar a desarrollar una valvulopatía, estos pacientes deben ser observados cuidadosamente durante varios meses

en busca de datos clínicos de **carditis**. Algunos autores recomiendan que estos pacientes reciban profilaxis secundaria antiestreptocócica durante 1 año. Si no se observa el desarrollo de carditis, se interrumpe la profilaxis. Si se detecta valvulopatía, se debe clasificar al paciente como si hubiese sufrido una FR aguda y se continuará con la profilaxis secundaria adecuada para una FR.

Trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con *Streptococcus pyogenes*

El término *trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados con Streptococcus pyogenes* (PANDAS) fue propuesto para un grupo de trastornos neuropsiquiátricos (originalmente trastornos obsesivo-compulsivos [TOC], tics y síndrome de la Tourette, o solo TOC o trastorno de la conducta alimentaria) para los que se ha emitido la hipótesis de una relación con las infecciones por EGA (v. cap. 37). Esta relación no ha sido demostrada. Se ha propuesto que este subgrupo de pacientes con TOC puede producir anticuerpos autoinmunes en respuesta a una infección por EGA que reaccionan de modo cruzado con el tejido cerebral, de modo similar a la respuesta inmunitaria que parece ser responsable de las manifestaciones de la **corea de Sydenham**. Se ha propuesto, asimismo, que la profilaxis secundaria que previene las recurrencias de la FR, incluida la corea de Sydenham, también puede ser eficaz en la prevención de las exacerbaciones de los TOC en estos pacientes, pero los estudios clínicos no lo han confirmado. También se ha propuesto que estos pacientes podrían beneficiarse de terapia inmunorreguladora, como la plasmaférésis o la IgIV, pero estas modalidades no demostradas deben utilizarse solamente en un estudio de investigación clínica. Que los PANDAS puedan representar una extensión del espectro de la FR aguda no deja de resultar intrigante, pero debe considerarse solo una hipótesis aún no probada. Hasta que unos estudios cuidadosamente diseñados y bien controlados no establezcan una relación causal entre anomalías neuroconductuales y las infecciones por EGA, claramente no se recomiendan las pruebas diagnósticas de laboratorio de rutina en busca de EGA y anticuerpos antiestreptocócicos, la profilaxis antiestreptocócica a largo plazo ni el tratamiento inmunorregulador (IgIV, intercambio de plasma) para tratar las exacerbaciones de este trastorno (v. cap. 37). También se ha sugerido que un amplio espectro de agentes infecciosos puede tener la capacidad de desencadenar exacerbaciones en niños con estos trastornos neuroconductuales.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las infecciones por EGA tratadas de manera adecuada es excelente y, por lo general, resultan en una recuperación completa. Cuando se instaura el tratamiento dentro de los 9 días desde el comienzo de los síntomas y se continúa durante el ciclo completo, casi siempre se previene la FR. No hay evidencia comparable de que la glomerulonefritis postestreptocócica pueda prevenirse cuando ya se ha producido faringitis o pioderma a causa de una cepa nefritogénica de EGA. En raras ocasiones, en particular en neonatos y en niños cuya respuesta a la infección está comprometida, puede complicarse con neumonía fulminante, septicemia o muerte, pese a un tratamiento adecuado.

PREVENCIÓN

La única indicación de un antibiótico a largo plazo para prevenir las infecciones por EGA es el antecedente de FR aguda y/o enfermedad reumática cardiaca. La profilaxis a gran escala, en general, no es factible, excepto para reducir el número de infecciones durante las epidemias de impétigo y para controlar las epidemias de faringitis en comunidades de militares y de escolares. Dado que la capacidad de los antibióticos para prevenir las infecciones por EGA es limitada, una vacuna contra el estreptococo del grupo A ofrecería la posibilidad de un abordaje más eficaz de la infección.

Hay varias vacunas candidatas en desarrollo: una vacuna recombinante 30-valente basada en la proteína M, otra vacuna recombinante que incluye varios epítopen conservados no de proteína M que inducen anticuerpos protectores, y una vacuna de proteína M que incluye un epítopo en una región muy conservada de la proteína M para proporcionar amplia inmunidad. Todas estas vacunas están en fases relativamente tempranas de desarrollo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

210.1 Fiebre reumática

Stanford T. Shulman y Caroline H. Reuter

ETIOLOGÍA

Existe considerable evidencia que apoya la relación entre el antecedente de faringitis por EGA y **fiebre reumática** (FR) aguda y la **enfermedad reumática cardiaca**. Hasta dos tercios de los pacientes con un episodio de FR presentan antecedentes de infección de las vías respiratorias superiores varias semanas antes, y los picos de edad y de incidencia estacional de FR son paralelos a los de las faringitis por EGA. Los pacientes con FR casi siempre presentan evidencia serológica de infección reciente por EGA. Sus títulos de anticuerpos son *considerablemente mayores* que los observados en los pacientes con infección por EGA no complicada. Los brotes de faringitis por EGA en comunidades cerradas, como los internados o las bases militares, pueden seguirse de brotes de FR. El tratamiento antibiótico que elimina el EGA de la faringe también previene los episodios iniciales de FR, y la profilaxis antibiótica continua a largo plazo, que evita la aparición de faringitis por EGA, previene, asimismo, la recurrencia de FR aguda.

No todos los serotipos de EGA causan FR. Cuando algunas cepas de EGA (p. ej., tipo M 4) causaron faringitis aguda en una población susceptible a la FR, no se produjeron recurrencias de FR. Por el contrario, los episodios de faringitis causados por otros serotipos en la misma población llevaron a recurrencias frecuentes de FR aguda, lo que sugiere que los últimos microorganismos eran reumatogénicos. El concepto de *reumatogenicidad* se apoya en la observación de que, aunque los serotipos de EGA frecuentemente asociados con infección cutánea pueden aislarse también de la vía respiratoria, rara vez causan recurrencias de FR en los individuos con antecedentes de esta enfermedad o primeros episodios de FR. Además, ciertos serotipos de EGA (tipos M 1, 3, 5, 6, 18, 29) se aíslan en pacientes que padecen FR aguda con mayor frecuencia que otros serotipos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de fiebre reumática aguda en algunos países en vías de desarrollo es de más de 50 por 100.000 niños, y también se observan tasas muy elevadas en poblaciones minoritarias de Australia y Nueva Zelanda. En todo el mundo, la **cardiopatía reumática** sigue siendo la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en todos los grupos de edad, y constituye el 50% de todas las enfermedades cardiovasculares y hasta el 50% de los ingresos cardiológicos en los países en vías de desarrollo. Existen notables diferencias en la incidencia de FR aguda y de cardiopatía reumática entre los distintos grupos étnicos de un mismo país; estas diferencias se relacionan parcialmente con diferencias en el estatus socioeconómico, y hay una base genética para esta mayor susceptibilidad.

A comienzos del siglo XX, en EE.UU., la FR aguda era la causa principal de muerte en niños y adolescentes, con una incidencia anual de 100-200/100.000 personas. Además, la cardiopatía reumática era la causa más frecuente de cardiopatía en los adultos menores de 40 años. En aquellos tiempos, hasta un 25% de las camas de los hospitales pediátricos estadounidenses estaban ocupadas por pacientes que sufrían FR aguda o sus complicaciones. Hacia el año 1940, la incidencia anual de FR aguda había disminuido hasta 50/100.000, y en las siguientes cuatro décadas disminuyó aún más aceleradamente. Al principio de la década de 1980, la incidencia anual en algunas áreas de EE.UU. había descendido hasta 0,5/100.000. Este marcado descenso de la incidencia de FR también se ha observado en otros países industrializados.

No queda claro cuál es la razón de este drástico descenso de la incidencia de FR y de cardiopatía reumática en EE.UU. y en otros países industrializados, pero probablemente se relaciona en gran medida con la *disminución de cepas reumatogénicas circulantes causantes de faringitis aguda*. Clásicamente, la FR aguda se asociaba con la pobreza y el hacinamiento, en especial en las áreas urbanas. En gran medida, la disminución de la incidencia de FR en la era preantibiótica en los países industrializados es probablemente el resultado de mejoras en las condiciones de vida. De las distintas manifestaciones de la pobreza, el **hacinamiento**, que facilita la transmisión de las infecciones por EGA, se relaciona muy estrechamente con la aparición de FR. El descenso de la incidencia de FR en los países industrializados en las últimas cuatro décadas también se atribuye a la mayor disponibilidad de recursos médicos y al amplio uso de antibióticos. El tratamiento antibiótico para combatir la faringitis por EGA contribuye a prevenir los brotes iniciales y, en particular, las recidivas de la enfermedad. Por otra parte, este descenso en EE.UU. también se puede atribuir, al menos en parte, al cambio en la prevalencia de las cepas de EGA causantes de faringitis, de reumatogénicas a no reumatogénicas.

A principios de 1985 comenzó un brote importante de FR aguda en el área de Salt Lake City (Utah), y hacia finales de 1989 se habían declarado 198

casos. Entre 1984 y 1988 se produjeron otros brotes en Columbus y Akron (Ohio), Pittsburg (Pensilvania), Nashville y Memphis (Tennessee), ciudad de Nueva York, Kansas City (Misuri), Dallas (Texas), y entre los reclutas de la Marina en California y los reclutas del Ejército en Missouri. En la práctica totalidad de las áreas de EE.UU., las tasas en la actualidad se han reducido de modo sustancial.

Algunos serotipos reumatógenicos (tipos 1, 3, 5, 6 y 18) que se aislaban con poca frecuencia en la década de 1970 y principios de la década de 1980, volvieron a resurgir durante los brotes de FR y su aparición en comunidades seleccionadas fue probablemente un factor importante. Los EGA asociados con reumatogenicidad, con frecuencia, forman colonias muy mucoides en las placas de cultivo de tomas faríngeas.

Además de las características específicas de la cepa de EGA infectante, el riesgo de desarrollo de FR aguda también depende de factores del huésped. La incidencia de los brotes iniciales y de las recidivas de FR tiene un pico en los niños de 5-15 años, que es la edad de mayor riesgo de faringitis estreptocócica. Los pacientes que han presentado un brote de FR tienden a sufrir recidivas, y las características clínicas de estas son similares a las del brote inicial. Por otra parte, parece existir una predisposición genética a sufrir esta enfermedad. Los estudios en gemelos ponen en evidencia una tasa de concordancia de FR aguda mayor en los monocigotos que en los dicigotos.

PATOGENIA

La teoría de la **citotoxicidad** sugiere que una toxina de EGA puede estar implicada en la patogenia de la fiebre y de la cardiopatía reumática. El EGA produce numerosas enzimas que son citotóxicas para las células cardíacas de los mamíferos, como la estreptolisina O, que tiene un efecto citotóxico directo sobre las células de mamíferos en cultivo tisular. La mayoría de los defensores de esta teoría han centrado sus estudios en esta enzima. Sin embargo, uno de los problemas a los que se enfrenta la teoría de la citotoxicidad es su incapacidad a la hora de explicar el porqué del periodo de latencia sustancial (aproximadamente 10-21 días) entre el episodio de faringitis estreptocócica y el inicio de la FR aguda.

Se ha sugerido una **patogenia inmunitaria** en la FR aguda y la cardiopatía reumática, dada su similitud con otras enfermedades con una inmunopatogenia y el periodo de latencia entre la infección por EGA y la FR. La antigenicidad de varios epítopos celulares y extracelulares de EGA y su reactividad inmunológica cruzada con epítopos antigenicos cardíacos también apoyan la hipótesis del mimetismo molecular. Los epítopos comunes son compartidos entre ciertos componentes de EGA (p. ej., proteína M, membrana celular, hidrato de carbono de la pared celular del grupo A, hialuronato capsular) y tejidos específicos de mamíferos (p. ej., válvula cardíaca, sarcolema, cerebro, articulación). Por ejemplo, ciertas proteínas M reumatógenicas (M1, M5, M6 y M19) comparten epítopos con

proteínas miocárdicas humanas, como tropomiosina y miosina. Además, se ha propuesto la implicación de superantígenos de EGA, como exotoxinas pirogénicas, en la patogenia de la FR aguda.

Una hipótesis patogénica propuesta más recientemente es que la unión de un dominio N-terminal de la proteína M a una región del colágeno tipo IV lleva a una **respuesta de anticuerpos al colágeno**, lo que da lugar a una inflamación de sustancia básica, especialmente en áreas subendoteliales como las válvulas cardíacas y el miocardio.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Debido a que ningún hallazgo clínico o de laboratorio es patognomónico de FR aguda, T. Duckett Jones propuso en 1944 unas guías para ayudar en el diagnóstico y limitar el sobrediagnóstico. Los **criterios de Jones**, revisados en 2015 por la American Heart Association (AHA) ([tabla 210.2](#)), están indicados en la actualidad para el diagnóstico de brote agudo de FR y para las recidivas. Hay **cinco criterios mayores** y **cuatro criterios menores**, y se requiere una evidencia absoluta de infección reciente por EGA. La revisión de 2015 incluye criterios aparte para las **poblaciones de bajo riesgo** (definidas como las que tienen una incidencia de 2 o menos por 100.000 niños en edad escolar por año, o una prevalencia de cardiopatía reumática en todas las edades de 1 o menos por 1.000 habitantes) y para las **poblaciones de riesgo de moderado a alto** (definidas como las que tienen unas tasas de incidencia o prevalencia mayores). La práctica totalidad de EE.UU., Canadá y Europa occidental son áreas de bajo riesgo, mientras que las poblaciones de riesgo moderado/alto incluyen a los maoríes de Nueva Zelanda, los aborígenes de Australia, los habitantes de las islas del Pacífico y la mayoría de los países en vías de desarrollo. El diagnóstico de un primer brote o de un brote recurrente de FR aguda puede establecerse cuando un paciente cumple dos criterios mayores, o un criterio mayor y dos criterios menores, y tiene datos de infección precedente por EGA. También puede establecerse el diagnóstico de FR aguda recurrente solo en la población de riesgo moderado/alto por la presencia de tres criterios menores con datos de infección precedente por EGA. En la revisión de 2015 de los criterios de Jones, un cambio importante con respecto a versiones previas amplía la definición del criterio mayor (la **carditis**) para incluir **datos subclínicos** (es decir, en ausencia de un soplo, datos ecocardiográficos de reflujo mitral [RM] que satisfacen criterios específicos para distinguir el RM fisiológico del patológico) ([tabla 465.1](#)). Las áreas en las que difieren los criterios de Jones en las poblaciones de bajo riesgo de las poblaciones de riesgo moderado/alto se relacionan con el criterio mayor de **artritis** y los criterios menores de artralgia, definición de fiebre y de aumento de los marcadores inflamatorios (v. [tabla 210.2](#) y texto más adelante). Estos cambios se han diseñado para que los pacientes de las poblaciones de riesgo moderado/alto cumplan más fácilmente los criterios de Jones.

Tabla 210.2 Directrices para el diagnóstico de brote agudo de fiebre reumática (criterios de Jones, actualizados en 2015)¹⁻⁵

MANIFESTACIONES MAYORES*	MANIFESTACIONES MENORES	EVIDENCIA DE INFECCIÓN PREVIA POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A
Carditis Poliartritis Eritema marginatum Nódulos subcutáneos Corea	Parámetros clínicos: Artralgia Fiebre Parámetros de laboratorio: Elevación de reactantes de fase aguda: Velocidad de sedimentación eritrocitaria Proteína C reactiva Prolongación del intervalo P-R	Cultivo faríngeo positivo o prueba antigénica rápida positiva Título de anticuerpos antiestreptocócicos alto o en aumento

1. **Brote inicial:** 2 manifestaciones mayores, o 1 manifestación mayor y 2 manifestaciones menores, más evidencia de infección reciente por EGA. **Brote recurrente:** 2 manifestaciones mayores, o 1 manifestación mayor y 2 manifestaciones menores, o 3 manifestaciones menores (la última solo en la población de riesgo moderado/alto), más evidencia de infección reciente por EGA (v. texto).

2. Se define una **población de bajo riesgo** como una incidencia de brote de fiebre reumática de menos de 2 por 100.000 niños en edad escolar por año, o una prevalencia de cardiopatía reumática en todas las edades de menos de 1 por 1.000 habitantes. Se define una **población de riesgo moderado/alto** como una incidencia de brote de fiebre reumática de más de 2 por 100.000 niños en edad escolar por año, o una prevalencia de cardiopatía reumática en todas las edades de más de 1 por 1.000 habitantes.

3. La carditis se define en la actualidad como clínica y/o subclínica (valvulitis ecocardiográfica). Véase la [tabla 210.3](#).

4. La artritis (mayor) hace referencia solo a poliartritis en poblaciones de bajo riesgo, pero también a monoartritis o poliartralgia en poblaciones de riesgo moderado/alto.

5. Los criterios menores de poblaciones de riesgo moderado/alto incluyen solamente monoartralgia (poliartralgia en poblaciones de bajo riesgo), fiebre de más de 38 °C (>38,5 °C en poblaciones de bajo riesgo) y VS mayor de 30 mm/h (>60 mm/h en poblaciones de bajo riesgo).

De Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al: Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association, *Circulation* 131(20):1806-1818, 2015.

Incluso con la aplicación estricta de los criterios de Jones, puede producirse tanto un exceso como un defecto de diagnósticos de FR aguda. Hay tres circunstancias en las que puede establecerse el diagnóstico de FR aguda sin una observancia estricta de los criterios de Jones: 1) cuando hay corea como la única manifestación mayor de FR aguda; 2) cuando una carditis indolente es la única manifestación en pacientes que buscan atención médica solo meses después del comienzo evidente de la FR aguda, y 3) en un número limitado de pacientes con recurrencias de FR aguda en poblaciones particularmente de riesgo alto.

Los cinco criterios mayores

Poliartritis migratoria

Aproximadamente en el 75% de los pacientes con RF aguda se produce artritis que, de forma característica, afecta a grandes articulaciones, en particular a las rodillas, los tobillos, las muñecas y los codos. La afectación de la columna, las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies o las caderas es poco frecuente. Las articulaciones afectadas están calientes, enrojecidas e inflamadas, y son muy dolorosas, e incluso la fricción con la ropa de cama resulta molesta. El dolor puede preceder y parecer desproporcionado a los signos objetivos. La afectación articular suele ser migratoria; es decir, una articulación muy inflamada puede volver a la normalidad al cabo de 1-3 días sin tratamiento, al tiempo que se ve afectada otra u otras articulaciones grandes. La artritis grave puede persistir durante varias semanas en los pacientes no tratados. La artritis monoarticular no es habitual, a menos que se haya comenzado con tratamiento antiinflamatorio de forma precoz, abortándose la progresión de la poliartritis migratoria. Si se sospecha que un niño con artritis tiene FR aguda, suele resultar de utilidad no utilizar salicilatos y observar la progresión de la enfermedad. La respuesta notoria a los salicilatos, incluso a bajas dosis, es otra característica de la artritis, y la ausencia de dicha respuesta debe hacer pensar en otras posibilidades diagnósticas.

La artritis reumática casi nunca es deformante. El líquido sinovial en la FR aguda, en general, presenta 10.000-100.000 leucocitos/ μl , con predominio de neutrófilos, concentración de proteínas en torno a 4 g/dl y glucosa normal, y forma un buen coágulo de mucina. Con frecuencia, la artritis es la primera manifestación de la FR aguda y puede relacionarse temporalmente con el pico en el título de anticuerpos antestreptocócicos. A menudo hay una relación inversa entre la gravedad de la artritis y la gravedad de la afectación cardiaca. Solamente en las poblaciones de riesgo moderado/alto, una monoartritis en ausencia de tratamientos antiinflamatorios previos o, incluso, una poliartralgia sin signos objetivos fracos de artritis pueden satisfacer este criterio mayor. Antes de considerar la poliartralgia, un criterio mayor en la población de riesgo moderado/alto, se deben excluir otras causas potenciales.

Carditis

Un cambio importante en la revisión de 2015 de los criterios de Jones es la aceptación de **carditis subclínica** (definida como ausencia de soplo de valvulitis, pero con evidencia ecocardiográfica de valvulitis) o **carditis clínica** (con un soplo de valvulitis) como validaciones del criterio mayor de carditis en todas las poblaciones. Las características ecocardiográficas de la carditis subclínica han de incluir las que se presentan en la tabla 465.1 con el fin de distinguir los grados patológicos de los fisiológicos del reflujo valvular. La evidencia subclínica (es decir, solo ecocardiográfica) de reflujo mitral patológico requiere que se vea un chorro en al menos dos proyecciones, que la longitud del chorro sea de 2 cm o más en al menos una proyección, que la velocidad máxima del chorro sea mayor de 3 m/s y que el chorro sistólico pico esté en al menos una envolvente. La evidencia patológica subclínica de reflujo aórtico es similar, excepto por el hecho de que la longitud del chorro es de 1 cm o más en al menos una proyección.

La carditis y su resultado, la cardiopatía reumática crónica, son las manifestaciones más graves de la FR aguda, y a ellas se debe la morbilidad asociada a la enfermedad. La carditis reumática se caracteriza por **pancarditis**, con inflamación activa del miocardio, del endocardio y del pericardio (v. cap. 465). La gravedad de la afectación cardiaca durante la FR aguda varía en intensidad desde una pancarditis exudativa fulminante, potencialmente fatal, hasta una afectación leve y transitoria. La **endocarditis** (valvulitis) es una manifestación universal en la carditis reumática, mientras que la presencia de pericarditis o de miocarditis es variable. La miocarditis o la pericarditis sin evidencia clínica de endocarditis casi nunca son carditis reumática; es preciso buscar otras causas (especialmente virales). La mayoría de las cardiopatías reumáticas son afectaciones valvulares mitrales aisladas o una combinación de afectación valvular mitral y aórtica. Es muy poco frecuente encontrar una afectación aislada de la válvula aórtica o de las válvulas derechas. La enfermedad grave y crónica

se debe enteramente a la intensidad de la valvulopatía, como consecuencia de un único brote o de brotes recurrentes de FR. La insuficiencia valvular es característica tanto del periodo agudo como del periodo de convalecencia de la FR; por el contrario, la estenosis valvular mitral y/o aórtica suele aparecer años o incluso décadas después de la enfermedad aguda. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, donde la FR se produce a edades más tempranas, las estenosis mitral y aórtica después de la FR pueden desarrollarse antes que en los países desarrollados, y pueden darse también en los niños pequeños.

La **carditis reumática aguda** suele presentarse como taquicardia y soplos cardíacos, con o sin evidencia de afectación miocárdica o pericárdica. La carditis reumática moderada o grave origina, en ocasiones, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca con hepatomegalia y edema pulmonar. Los hallazgos ecocardiográficos no son diagnósticos, pero incluyen derrame pericárdico, disminución de la contractilidad ventricular e insuficiencia aórtica y/o mitral. La **insuficiencia mitral** suele caracterizarse por un soplo holosistólico apical de alta frecuencia que se irradia a la axila. En los pacientes con insuficiencia significativa, esta puede asociarse con un soplo mesodiastólico apical, de estenosis mitral relativa. La insuficiencia aórtica se caracteriza por un soplo diastólico de alta frecuencia decreciente, que se localiza en el borde esternal izquierdo.

La carditis se da en un 50-60% de los casos de FR. Los brotes recurrentes de FR en los pacientes que han sufrido una carditis durante el brote inicial están asociados con un mayor porcentaje de carditis, con un aumento de la gravedad de la cardiopatía. La consecuencia principal de la carditis reumática aguda es la valvulopatía progresiva crónica, en particular la estenosante, que puede requerir sustitución valvular.

Corea

La **corea de Sydenham** se presenta en un 10-15% de los pacientes con FR y suele manifestarse como un trastorno de movimientos aislado, habitualmente sutil. Son características la labilidad emocional, la descoordinación, el bajo rendimiento escolar, los movimientos involuntarios y la gesticulación facial, y todos ellos se exacerban por el estrés y desaparecen durante el sueño. Ocasionalmente, la corea es unilateral (hemicoreia). El periodo de latencia entre la infección aguda por EGA y la corea suele ser sustancialmente más prolongado que en la carditis o la artritis y, en ocasiones, es de meses. El inicio a veces es insidioso y los síntomas pueden estar presentes durante varios meses antes de establecerse el diagnóstico. Las pruebas clínicas para poner de manifiesto una corea comprenden: 1) demostración de *signo del ordenador* (contracciones y relajaciones irregulares de los músculos de los dedos al apretar los dedos del examinador); 2) supinación y pronación de las manos al mantener los brazos extendidos; 3) movimientos reptantes y rápidos de la lengua al intentar mantenerla en protrusión, y 4) un examen de la escritura para evaluar la movilidad motora fina. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, apoyados por una evidencia de anticuerpos contra el EGA. No obstante, en el paciente habitual con periodo de latencia largo desde la infección estreptocócica desencadenante hasta el comienzo de la corea, los títulos de anticuerpos con frecuencia descienden hasta cifras normales. Aunque la enfermedad aguda es muy alarmante, la corea rara vez conduce a una secuela neurológica permanente.

Eritema marginatum

El eritema *marginatum* es un exantema raro (aproximadamente un 1% de los pacientes con FR) pero característico de la FR. Consiste en lesiones maculares, eritematosas, serpiginosas, con centros pálidos y no pruriginosas (fig. 210.2). Aparece principalmente en el tronco y las extremidades, pero no en la cara, y puede acentuarse al calentarse la piel.

Nódulos subcutáneos

Los nódulos subcutáneos son un hallazgo poco frecuente (menos del 1% de los pacientes con FR), y consisten en nódulos firmes de aproximadamente 0,5-1 cm de diámetro en las superficies extensoras de los tendones, cercanas a las prominencias óseas. Existe una correlación entre estos nódulos y la cardiopatía reumática significativa.

Criterios menores

Son más *inespecíficos* que los criterios mayores, y los criterios de Jones revisados de 2015 han incluido algunos cambios con respecto a los criterios previos. El primero de los dos criterios clínicos menores implica manifestaciones articulares (solo si no se emplea la artritis como criterio mayor), y se define como **poliartralgia** en poblaciones de bajo riesgo y **monoartralgia** en poblaciones de riesgo moderado/alto. La segunda manifestación clínica menor es la fiebre, definida como *al menos* 38,5 °C en las poblaciones de bajo riesgo y *al menos* 38 °C en las poblaciones de riesgo moderado/alto.



Fig. 210.2 Bordes rojos y policíclicos de un eritema marginatum en un niño febril con fiebre reumática aguda. (De Schachner LA, Hansen RC, editores: Pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 2003, Mosby, p 808.)

Los dos criterios menores de laboratorio son: 1) aumento de reactantes de fase aguda, definidos como velocidad de sedimentación glomerular (VSG) de al menos 60 mm/h o una proteína C reactiva (PCR) de al menos 3 mg/dl [30 mg/l] en poblaciones de bajo riesgo, y una VSG de al menos 30 mm/h y/o una PCR de al menos 3 mg/dl [30 mg/l] en poblaciones de riesgo moderado/alto), y 2) intervalo P-R prolongado en el ECG (a menos que la carditis sea un criterio mayor). Sin embargo, un intervalo P-R prolongado exclusivamente no constituye evidencia de carditis ni predice las secuelas cardíacas a largo plazo.

Infección reciente por estreptococo del grupo A

El requerimiento absoluto para el diagnóstico de FR es la evidencia de infección reciente por EGA. La FR aguda suele desarrollarse tras 10-21 días de un episodio de faringitis aguda por EGA, en un momento en el que ya no están presentes los signos típicos de la faringitis y en el que tan solo el 10-20% de los pacientes aún albergan EGA en la faringe. Un tercio de los pacientes con FR aguda no tiene antecedentes de faringitis. Por ello, la evidencia de infección previa por EGA se suele basar en un título de anticuerpos elevado o en aumento. Se ha introducido una prueba de aglutinación en porta (Streptozyme) que supuestamente detecta cinco tipos de抗ígenos de EGA. Aunque esta prueba es rápida, relativamente simple de realizar y se encuentra disponible en muchos lugares, está menos estandarizada y es menos reproducible que otras pruebas, por lo que no se utiliza como prueba diagnóstica de la evidencia de infección previa por EGA. Si tan solo se midiera un único anticuerpo (generalmente antiestreptolisina O), apenas un 80-85% de los pacientes con FR presentarían títulos elevados; por el contrario, un 95-100% presentarían una elevación si se midieran los títulos de tres anticuerpos diferentes (antiestreptolisina O, anti-ADNasa B y antihialuronidasa). Por este motivo, cuando existe una sospecha clínica de FR, se deben llevar a cabo múltiples pruebas de anticuerpos. Excepto en la corea, los hallazgos clínicos de la FR suelen coincidir con el pico de título de anticuerpos. La mayoría de los pacientes con corea tienen elevación de anticuerpos contra al menos un antígeno de EGA. No obstante, en los pacientes con un gran periodo de latencia desde el comienzo de la infección causal por EGA, los niveles de anticuerpos pueden haber descendido a unos valores normales. No debe realizarse el diagnóstico de FR en los pacientes con títulos de anticuerpos antiestreptocócicos elevados o en aumento cuando no cumplen los criterios de Jones.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de FR incluye muchas enfermedades infecciosas y no infecciosas (tabla 210.3). Ante un niño con artritis se debe pensar en una enfermedad del colágeno vascular. En particular, se debe diferenciar la **artritis reumatoide juvenil** (ARJ) de la FR. Los niños con ARJ suelen ser más jóvenes y, generalmente, tienen menos dolor articular en relación con el resto de los hallazgos clínicos que los niños con FR aguda. La fiebre en picos, la artritis no migratoria, la linfadenopatía y la esplenomegalia sugieren más una ARJ que una fiebre FR. La respuesta a los salicilatos también es menos notable en los casos de ARJ que en los de FR. El **lupus eritematoso sistémico** (LES) habitualmente puede diferenciarse de la FR por la presencia en el

Tabla 210.3 Diagnóstico diferencial de la fiebre reumática aguda

ARTRITIS	CARDITIS	COREA
Artritis idiopática juvenil	Miocarditis viral	Corea de Huntington
Artritisreactiva (p. ej., <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i>)	Pericarditis viral	Enfermedad de Wilson
Enfermedad del suero	Endocarditis infecciosa	Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad de células falciformes	Enfermedad de Kawasaki	Trastorno por tics
Neoplasias	Cardiopatía congénita	Hiperactividad
Lupus eritematoso sistémico	Prolapso de la válvula mitral	Encefalitis
Enfermedad de Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	Soplos no significativos	
Artritis piógena		
Artritisreactiva postestreptocócica		

primero de anticuerpos antinucleares. También deben considerarse otras causas de artritis, como la artritis piógena, las neoplasias, la enfermedad del suero, la enfermedad de Lyme, la anemia de células falciformes y la artritisreactiva relacionada con infeccionesgastrointestinales (p. ej., *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*). La artritisreactiva postestreptocócica se ha comentado previamente (v. cap. 210).

Cuando la **carditis** es la única manifestación en un caso de sospecha de FR, también se debe considerar la miocarditis viral, la pericarditis viral, la enfermedad de Kawasaki y la endocarditis infecciosa. Los pacientes con endocarditis infecciosa pueden presentarse con manifestaciones tanto cardíacas como articulares. Estos pacientes se diferencian de los que padecen FR por medio de hemocultivos y por la presencia de hallazgos extracardiacos (p. ej., hematuria, esplenomegalia, hemorragias en astilla). En los casos en los que la **corea** es la única manifestación de FR, el diagnóstico diferencial se establece con la corea de Huntington, la enfermedad de Wilson, el LES y varias encefalitis.

TRATAMIENTO

Los pacientes con fiebre reumática deben guardar reposo en cama y deben ser monitorizados para evidenciar la aparición de carditis. Podrán deambular cuando los signos de inflamación aguda hayan mejorado. Los pacientes con carditis requieren períodos de reposo en cama más largos.

Tratamiento antibiótico

Una vez establecido el diagnóstico de FR, e independientemente de los resultados del cultivo faríngeo, el paciente debe recibir penicilina o amoxicilina por vía oral durante 10 días, o una única inyección intramuscular de penicilina benztatina para asegurar la erradicación del EGA de la vía respiratoria superior. Si el paciente es alérgico a la penicilina, está indicado un ciclo de 10 días de eritromicina, 5 días de azitromicina o 10 días de clindamicina. Tras este primer ciclo de antibiótico, se debe instaurar una profilaxis secundaria antibiótica a largo plazo (v. más adelante).

Tratamiento antiinflamatorio

Los fármacos antiinflamatorios (p. ej., salicilatos, corticoides) no se emplearán si la única manifestación de la presunta FR es una artralgia o una artritis atípica. El tratamiento prematuro con uno de estos fármacos puede interferir en el desarrollo de la poliartritis migratoria característica y entorpecer el diagnóstico de FR aguda. Se puede utilizar paracetamol para controlar el dolor y la fiebre mientras se mantiene al paciente en observación a la espera de signos definitarios de FR o de evidencia de alguna otra enfermedad.

Los pacientes con poliartritis migratoria típica y aquellos con carditis sin cardiomegalia o insuficiencia cardíaca se tratarán con salicilatos orales. La

dosis habitual de aspirina es de 50-70 mg/kg/día en cuatro tomas por vía oral (v.o.), durante 3-5 días, seguidos de 50 mg/kg/día en cuatro tomas v.o. durante 2-3 semanas y la mitad de dicha dosis durante otras 2-4 semanas. La determinación de los niveles de salicilatos en sangre no es necesaria a menos que la artritis no responda o aparezcan signos de toxicidad (p. ej., acúfenos, hiperventilación). No existe evidencia que demuestre que los AINE sean más eficaces que los salicilatos.

Los pacientes con carditis y cardiomegalia más que mínima y/o insuficiencia cardíaca deben recibir **corticoideos**. La dosis habitual de prednisona es de 2 mg/kg/día en cuatro tomas durante 2-3 semanas, seguidos de la mitad de la dosis durante 2-3 semanas y luego una pauta descendente reduciendo 5 mg/24 h cada 2-3 días. Cuando se reduce paulatinamente la dosis de prednisona, se debe comenzar a tratar con aspirina, 50 mg/kg/día en cuatro dosis divididas durante 6 semanas, para prevenir un rebote de la inflamación. Los tratamientos de mantenimiento en los casos de carditis moderada-grave incluyen digoxina, restricción de sal y de líquidos, diuréticos y oxigenoterapia. La toxicidad cardíaca de la digoxina se ve potenciada por la miocarditis.

La finalización del tratamiento antiinflamatorio puede seguirse de la reaparición de manifestaciones clínicas o de un aumento de la velocidad de sedimentación y de la PCR (rebote). Puede resultar prudente aumentar los salicilatos o los corticoideos hasta conseguir una casi normalización de los marcadores de inflamación.

Corea de Sydenham

Debido a que la corea suele producirse como manifestación aislada tras la resolución de la fase aguda, generalmente no están indicados los antiinflamatorios. En las primeras etapas de la corea pueden ser útiles los sedantes; el fármaco de elección es el **fenobarbital** (16-32 mg v.o. cada 6-8 horas). Si este no es eficaz, se debe iniciar tratamiento con **haloperidol** (0,01-0,03 mg/kg/24 h v.o. en dos tomas) o **clorpromazina** (0,5 mg/kg v.o. cada 4-6 horas). Algunos pacientes pueden beneficiarse de un ciclo de pocas semanas de corticooides.

COMPLICACIONES

La artritis y la corea de la FR aguda se resuelven sin dejar secuelas. Por ello, las secuelas a largo plazo de la FR se limitan esencialmente al corazón (v. cap. 465).

La AHA ha publicado unas recomendaciones actualizadas en relación con el empleo de antibióticos profilácticos para prevenir la endocarditis infecciosa (v. cap. 464). Las recomendaciones de la AHA ya no sugieren la profilaxis de la endocarditis de rutina en los pacientes con cardiopatía reumática que van a ser sometidos a procedimientos dentales o de otro tipo. Sin embargo, el mantenimiento de una salud oral óptima sigue siendo un componente importante de un programa de cuidados de salud global. En relación con los escasos pacientes con cardiopatía reumática en los que se sigue recomendando profilaxis para la endocarditis infecciosa, como los que tienen una prótesis valvular o material de prótesis utilizado en la reparación valvular, se deben seguir las recomendaciones actuales de la AHA (v. cap. 464). Estas recomendaciones aconsejan el empleo de un agente distinto a la penicilina para prevenir la endocarditis infecciosa en los que reciben profilaxis con penicilina para la FR, porque probablemente los estreptococos α -hemolíticos orales han desarrollado resistencia a la penicilina.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con fiebre reumática depende de las manifestaciones clínicas presentes en el momento del episodio inicial, de la gravedad de este y de la presencia de recurrencias. Aproximadamente un 50-70% de los pacientes con carditis durante el episodio inicial se recuperan sin cardiopatía residual; cuanto más grave es la afectación cardíaca inicial, mayor es el riesgo de cardiopatía residual. Los pacientes sin carditis en el episodio inicial tienen menos probabilidad de tener carditis con los brotes recurrentes, pero hay un aumento escalonado en la afectación cardíaca a medida que aumenta el número de episodios. Por el contrario, los pacientes con carditis en el episodio inicial es muy probable que la vuelvan a presentar durante las recurrencias, y el riesgo de lesión cardíaca permanente aumenta con cada recidiva. Los pacientes que han sufrido FR son susceptibles de sufrir brotes recurrentes durante las reinfecciones del tracto respiratorio superior por EGA, con aproximadamente un riesgo del 50% con cada faringitis por EGA. Por tanto, requieren quimioprofilaxis continua a largo plazo.

Antes del empleo de la profilaxis antibiótica, un 75% de los pacientes con un episodio inicial de FR presentaban una o más recidivas durante su vida; estas recidivas constituyan una causa importante de morbilidad. El

riesgo de recidiva es mayor en los primeros 5 años tras el episodio inicial y disminuye con el paso del tiempo.

Aproximadamente un 20% de los pacientes que presentan corea «pura» y no reciben profilaxis secundaria desarrollan cardiopatía reumática en los siguientes 20 años. Por este motivo, los pacientes con corea, incluso en ausencia de otras manifestaciones de fiebre reumática, requieren quimioprofilaxis antibiótica a largo plazo ([tabla 210.4](#)).

PREVENCIÓN

La prevención, tanto de los episodios iniciales como de las recidivas, depende del control de las infecciones de la vía respiratoria superior por EGA. La prevención de los brotes iniciales (prevención primaria) depende de la identificación y de la erradicación del EGA que produce los episodios de faringitis aguda. Un estudio neozelandés en una población con altas tasas de FR aguda mostró que un programa de cribado y tratamiento escolar de la faringitis por EGA usando amoxicilina reducía notablemente la prevalencia de EGA faríngeo y las tasas de FR aguda. Los individuos que ya han sufrido un brote de FR son particularmente susceptibles a las recidivas con cualquier infección por EGA de las vías respiratorias superiores, sean o no sintomáticas. Por tanto, estos pacientes deben recibir profilaxis antibiótica continua para evitar las recidivas (prevención secundaria).

Prevención primaria

Un tratamiento antibiótico adecuado instaurado antes del noveno día desde el inicio de los síntomas de faringitis aguda por EGA es muy eficaz para prevenir los primeros brotes de FR. Sin embargo, aproximadamente un 30% de los pacientes con FR no recuerdan haber pasado una faringitis y no buscaron atención médica.

Prevención secundaria

La prevención secundaria está dirigida a la prevención de las faringitis agudas por EGA en los pacientes con riesgo de recidiva de FR. Requiere profilaxis antibiótica continua, que debe comenzar en cuanto se hace el diagnóstico de FR e inmediatamente después del ciclo completo de tratamiento antibiótico. Como los pacientes con carditis en el episodio inicial tienen mayor riesgo de carditis durante las recidivas y de lesión cardíaca adicional, deben recibir profilaxis antibiótica a largo plazo hasta bien entrada la edad adulta, e incluso de por vida ([tablas 210.4 y 210.5](#)).

Los pacientes que no sufrieron carditis durante el episodio inicial presentan un menor riesgo de carditis durante las recidivas. La profilaxis antibiótica en estos pacientes debe continuarse hasta que el paciente llegue a los 21 años de edad o hasta que hayan transcurrido 5 años desde el último brote de

Tabla 210.4 Quimioprofilaxis para recurrencias de fiebre reumática aguda (profilaxis secundaria)		
FÁRMACO	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
Penicilina G benzatina	600.000 UI en niños ≤ 27 kg 1,2 millones de UI en niños > 27 kg, cada 4 semanas*	Intramuscular
○		
Penicilina V	250 mg, dos veces al día	Oral
○		
Sulfadiazina o sulfisoxazol	0,5 g, una vez al día en pacientes ≤ 27 kg 1 g, una vez al día en pacientes > 27 kg	Oral
<i>En personas alérgicas a la penicilina y las sulfamidas</i>		
Macrólido o azárido	Variable	Oral

*En situaciones de alto riesgo se recomienda la administración cada 3 semanas.

Adaptada de Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, *Circulation* 119:1541-1551, 2009.

Tabla 210.5 Duración de la profilaxis en individuos con antecedentes de fiebre reumática aguda: recomendaciones de la American Heart Association

CATEGORÍA	DURACIÓN
Fiebre reumática aguda sin carditis	5 años o hasta 21 años de edad, la mayor de las dos
Fiebre reumática con carditis pero sin cardiopatía residual (sin valvulopatía*)	10 años o hasta los 21 años de edad, la mayor de las dos
Fiebre reumática con carditis y cardiopatía residual (valvulopatía persistente*)	10 años o hasta los 40 años de edad, la mayor de las dos; en ocasiones, profilaxis de por vida

*Evidencia clínica o ecocardiográfica.

Adaptada de Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al: Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, *Circulation* 119:1541-1551, 2009.

fiebre reumática, lo que sea mayor. La decisión de interrumpir la profilaxis antibiótica se debe hacer únicamente tras considerar cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios y los factores epidemiológicos, como el riesgo de exposición a infecciones por EGA.

El régimen de elección en la prevención secundaria es una única inyección intramuscular de penicilina G benzatina (600.000 UI en niños que pesan 27 kg o menos y 1,2 millones de UI en los que pesan más de 27 kg) cada 4 semanas (tabla 210.4). En algunos pacientes de alto riesgo y en ciertas áreas del mundo en las que la incidencia de FR es particularmente elevada, puede ser necesario utilizar penicilina G benzatina cada 3 semanas, porque las concentraciones séricas de penicilina pueden disminuir hasta valores casi ineficaces pasadas 3 semanas. En EE.UU., la administración de penicilina G benzatina cada 3 semanas se recomienda solo para los que tienen FR aguda recurrente a pesar de la observancia de un régimen de 4 semanas. Se puede emplear profilaxis continua oral en pacientes cumplidores. La penicilina V (250 mg dos veces al día), y la sulfadiazina o el sulfisoxazol (500 mg en los que pesan 27 kg o menos, o 1.000 mg en los que pesan más de 27 kg) en toma única diaria son igualmente eficaces en dichos pacientes. En los casos excepcionales de pacientes alérgicos tanto a penicilina como a sulfamidas, se puede emplear un macrólido (eritromicina o claritromicina) o un azárido (azitromicina). La tabla 210.5 muestra la duración de la profilaxis secundaria.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

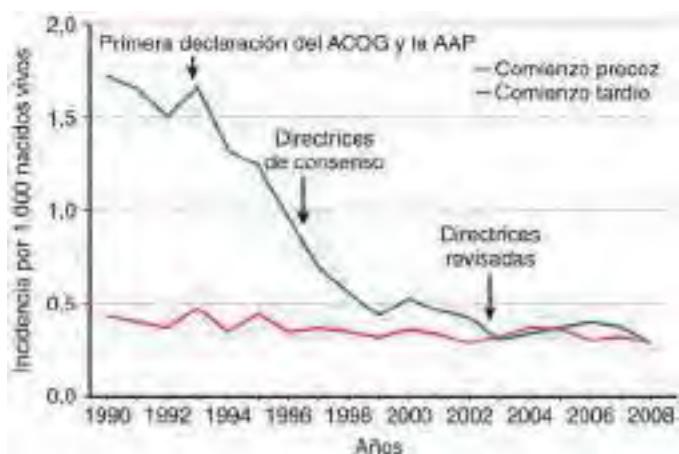


Fig. 211.1 Incidencia de enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B (EGB) de comienzo precoz y tardío: áreas de vigilancia bacteriana activa, 1990-2008, y actividades para la prevención de enfermedad por EGB. AAP, American Academy of Pediatrics; ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. (Adaptada de Jordan HT, Farley MM, Craig A, et al: Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 27:1057-1064, 2008.)

nitivamente mediante la demostración del antígeno hidrato de carbono del grupo B de Lancefield; por ejemplo, con las técnicas de aglutinación en látex ampliamente empleadas en los laboratorios clínicos. La identificación de presunción se establece en función de una zona de β -hemólisis estrecha en agar sangre, la resistencia a bacitracina y a trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX), la ausencia de hidrólisis en bilis esculetina y la elaboración de factor CAMP (en honor de sus descubridores, Christie, Atkins y Munch-Petersen), una proteína extracelular que, en presencia de la toxina β de *Staphylococcus aureus*, produce una zona de mayor hemólisis en agar sangre de carnero. Las cepas individuales de EGB se clasifican serológicamente según la presencia de polisacáridos capsulares (PSC) diferentes en cuanto a su estructura, que son factores de virulencia importantes y estimuladores de inmunidad humoral. Hasta el momento se han identificado diez tipos de EGB: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII y IX.

EPIDEMIOLOGÍA

El EGB surgió como patógeno neonatal prominente a finales de la década de 1960. En las siguientes dos décadas, la incidencia de enfermedad neonatal por EGB se mantuvo constante y afectó a 1-5,4/1.000 recién nacidos vivos en EE.UU. Se observaron dos patrones de enfermedad: una **enfermedad precoz**, que se presentaba en recién nacidos de menos de 7 días de edad, y una **enfermedad tardía**, que se presentaba a partir de los 7 días. Desde comienzos de la década de 1990, la amplia aplicación de **quimioprofilaxis materna intraparto** ha llevado a una sorprendente disminución en EE.UU. de la incidencia de enfermedad neonatal de comienzo precoz por EGB, desde 1,7 por 1.000 nacimientos vivos hasta 0,25 por 1.000 nacimientos vivos en los últimos años. Esta estrategia no ha tenido un efecto significativo sobre la incidencia de la enfermedad de comienzo tardío, que ha permanecido estable en, aproximadamente, 0,3-0,4 por 1.000 nacimientos vivos (fig. 211.1). La incidencia de enfermedad neonatal por EGB es más elevada en los prematuros y en los niños de bajo peso, aunque la mayoría de los casos se dan en recién nacidos a término. Las tasas de enfermedad, de comienzo tanto precoz como tardío, son mayores en los niños de raza negra.

En los adultos sanos es frecuente la colonización por EGB. Se produce colonización rectal o vaginal en un 30% de las mujeres embarazadas, y esta suele ser la vía de transmisión al recién nacido. En ausencia de quimioprofilaxis materna, un 50% de los recién nacidos de madres colonizadas se colonizan, y un 1-2% de los niños nacidos de madres colonizadas desarrollan enfermedad de comienzo precoz. La colonización materna de alto grado aumenta el riesgo de colonización del neonato y de desarrollar enfermedad precoz. Otros factores de riesgo de enfermedad precoz son la rotura prolongada de membranas, la fiebre intraparto, la prematuridad, la bacteriuria materna durante la gestación o el antecedente de recién nacido con enfermedad por EGB. Los factores de riesgo de enfermedad tardía están menos definidos. La enfermedad tardía puede tener una transmisión vertical,

Capítulo 211

Estreptococo del grupo B

Catherine S. Lachenauer
y Michael R. Wessels

Los estreptococos del grupo B (**EGB**), o *Streptococcus agalactiae*, son una de las principales causas reconocidas de **septicemia bacteriana neonatal** en EE.UU. Pese a que los avances en las estrategias de prevención han dado como resultado un descenso de la incidencia de enfermedad neonatal, el EGB sigue siendo un patógeno importante en neonatos, embarazadas y adultos no gestantes.

ETILOGÍA

Los estreptococos del grupo B son cocos grampositivos anaerobios facultativos que forman cadenas o diplococos en los cultivos en caldo y pequeñas colonias blancogrísáceas en los medios sólidos. El EGB se identifica defi-

pero se han descrito casos de transmisión horizontal desde el personal de enfermería u otras fuentes de la comunidad (familia, servicios de salud, placenta encapsulada).

El EGB también es una causa importante de enfermedad invasiva en adultos. Puede dar lugar a infecciones urinarias, bacteriemia, endometritis, corioamnionitis e infecciones de heridas en embarazadas y parturientas. En adultos no gestantes, en especial en los que tienen patología médica de base como diabetes mellitus, cirrosis o neoplasias, puede causar infecciones graves como bacteriemia, infecciones de la piel y tejidos blandos, infecciones óseas y articulares, endocarditis, neumonía y meningitis. En la era de la quimioprofilaxis materna, la mayoría de las infecciones invasivas por EGB se dan en adultos no gestantes. A diferencia de la enfermedad neonatal, la incidencia de enfermedad invasiva por EGB en adultos ha aumentado de modo sustancial, duplicándose entre 1990 y 2007.

Los serotipos más frecuentemente asociados con la enfermedad neonatal por EGB son los tipos Ia, III y V; son menos frecuentes los serotipos Ib y II. Las cepas de serotipo III se aíslan en más del 50% de los casos de infección tardía y de las meningoencefalitis asociadas con infección precoz o tardía. La distribución de los serotipos de los aislados colonizadores e invasivos en las embarazadas es similar a la de los recién nacidos infectados. En Japón, los serotipos VI y VIII son colonizadores maternos frecuentes, y los casos descritos indican que las cepas tipo VIII pueden causar una infección neonatal indistinguible de la que producen otros serotipos.

PATOGENIA

La colonización materna rectal o vaginal es un factor de riesgo mayor de desarrollo de infección neonatal precoz por EGB. El recién nacido adquiere EGB a través de infección ascendente o durante su paso por el canal del parto. Se puede producir una aspiración fetal de líquido amniótico infectado. La incidencia de infección precoz por EGB aumenta con el tiempo desde la rotura de las membranas. También puede producirse infección a través de membranas aparentemente intactas. En los casos de infección tardía, la adquisición de EGB puede haberse producido por vía vertical o, posteriormente, por contacto materno o no materno.

En la fisiopatología de la infección invasiva por EGB están implicados varios factores bacterianos. De ellos, el principal es el **polisacárido capsular** tipo-específico. En los seres humanos, las cepas asociadas con infección invasiva elaboran más polisacárido capsular que las colonizadoras. Todos los polisacáridos capsulares son polímeros de alto peso molecular compuestos por subunidades repetidas de oligosacáridos que incluyen una cadena corta lateral terminada en ácido N-acetilneuramínico (**ácido siálico**). Los estudios realizados en EGB tipo III muestran que el componente de ácido siálico del polisacárido capsular previene la activación de la vía alternativa del complemento en ausencia de anticuerpos tipo-específicos. El polisacárido capsular sialilado de la superficie del EGB interactúa también con las lectinas fijadoras de ácido siálico, o siglecs, de los leucocitos humanos para amortiguar la activación de genes inflamatorios. Así pues, el polisacárido capsular parece ejercer un efecto virulento protegiendo al microorganismo de la opsonofagocitosis en el huésped no inmune, y por disminución de la activación leucocitaria. Además, el hecho de que las cepas tipo III estén implicadas en la mayoría de los casos de enfermedad neonatal tardía y meningoencefalitis sugiere una virulencia tipo-específica. Las cepas tipo III son adquiridas por las células endoteliales cerebrales de manera más eficaz que las de otros serotipos, aunque los estudios con cepas mutantes acapsulares demuestran que no es la cápsula en sí misma la que facilita la invasión celular. Un único clon del EGB tipo III está muy asociado con la enfermedad de comienzo tardío y con meningoencefalitis. Este grupo clonal, ST-17, produce una proteína anclada a la

membrana denominada adhesina hipervirulenta del EGB (HvgA), que no está presente en otros aislados de EGB. La HvgA contribuye a la adherencia del EGB a las células intestinales y endoteliales, y media en la invasión del sistema nervioso central en un modelo de infección experimental en ratones. Otros posibles factores de virulencia de EGB son: las proteínas de superficie, que podrían desempeñar un papel en la adhesión a las células del huésped; la C5a peptidasa que, según se postula, inhibe el reclutamiento de polimorfonucleares en el foco de infección; la β-hemolisina, que se ha asociado con lesión celular *in vitro*; y la hialuronidasa que, según se cree, actúa como factor de diseminación en los tejidos del huésped.

En un estudio clásico en mujeres embarazadas colonizadas por EGB tipo III, las que dieron a luz niños sanos presentaron niveles de anticuerpos específicos contra polisacárido capsular más elevados que las que dieron a luz niños que desarrollaron la enfermedad invasiva. Por otra parte, existe una alta correlación del título de anticuerpos contra EGB tipo III en los sueros pareados de madre e hijo. Estas observaciones indican que la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos constituye un factor crítico en la inmunidad neonatal contra EGB. Para que esta sea óptima, también se requiere un sistema de complemento intacto. La vía clásica del complemento es un componente importante de la inmunidad contra EGB en ausencia de anticuerpos tipo-específicos; además, la opsonofagocitosis puede llevarse a cabo por la vía alternativa del complemento. Estos y otros resultados indican que los anticuerpos anticapsulares pueden superar la prevención del depósito de C3 en la superficie bacteriana por el componente siálico de la cápsula tipo III.

Siguen sin conocerse los pasos precisos desde la colonización por EGB hasta la enfermedad invasiva. Los estudios *in vitro* que muestran la entrada de EGB en las células del epitelio alveolar y en las células endoteliales de los vasos pulmonares sugieren que el EGB llega al torrente sanguíneo a través de la invasión del espacio alveolar, quizás tras una aspiración intraparto de líquido infectado. La β-hemolisina/citolisina puede facilitar la entrada de EGB en el torrente sanguíneo tras su inoculación en los pulmones. No obstante, las cepas muy encapsuladas de EGB entran difícilmente en las células eucariotas *in vitro*, en comparación con las que presentaban cápsulas deficientes, y se asocian con virulencia en la clínica y en modelos experimentales de infección.

El EGB induce la liberación de citocinas proinflamatorias. El antígeno del grupo B y el componente peptidoglucano de la pared de EGB son potentes inductores del factor de necrosis tumoral *in vitro*, mientras que el polisacárido capsular tipo III purificado no lo es. Aunque la cápsula desempeña un papel central en la virulencia mediante la prevención de la eliminación inmunitaria, no contribuye directamente a la liberación de citocinas ni a la respuesta inflamatoria resultante.

Se ha descrito la secuencia completa del genoma de cientos de cepas de EGB y se subraya la importancia del enfoque genómico para mejorar el conocimiento del EGB. El análisis de estas secuencias muestra que el EGB está íntimamente relacionado con *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*. Muchos de los genes de virulencia de EGB conocidos se agrupan en isletos de patogenicidad que también contienen elementos genéticos móviles, lo que sugiere que la adquisición interespecie de material genético desempeña un papel importante en la diversidad genética.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se distinguen dos síndromes de enfermedad neonatal por EGB en función de la edad de presentación, las características epidemiológicas y las características clínicas (tabla 211.1). La **infección precoz por EGB** se presenta en los primeros 6 días de vida y se asocia frecuentemente con complicaciones maternas obstétricas, incluidos la corioamnionitis, la rotura prolongada

Tabla 211.1 Características de la infección precoz y tardía por EGB

	INFECCIÓN PRECOZ	INFECCIÓN TARDÍA
Edad de inicio	0-6 días	7-90 días
Mayor riesgo tras complicaciones obstétricas	Sí	No
Manifestaciones clínicas habituales	Septicemia, neumonía, meningoencefalitis	Bacteriemia, meningoencefalitis, osteomielitis, otras infecciones focales
Serotipos frecuentes	Ia, Ib, II, III, V	Predomina el III
Tasa de mortalidad	4,7%	2,8%

Adaptada de Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al: Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis, *N Engl J Med* 342:15-20, 2000.

de membranas y el inicio prematuro del parto. Los recién nacidos pueden tener mal aspecto al nacer y la mayoría enferman durante las primeras 24 horas de vida. La infección intrauterina puede dar lugar a un aborto séptico o sufrimiento nada más nacer. Más del 80% de las enfermedades por EGB de comienzo precoz se manifiestan en forma de septicemia; la neumonía y la meningitis son otras formas de manifestación comunes. La bacteriemia asintomática no es habitual, pero puede ocurrir. En los pacientes sintomáticos pueden aparecer, en ocasiones, signos no específicos, como hipotermia o fiebre, irritabilidad, letargo, apnea y bradicardia. Los signos respiratorios son prominentes, independientemente de la presencia de neumonía, e incluyen cianosis, apnea, taquipnea, estertores, aleteo nasal y retracciones. Este cuadro se sigue a veces de un curso fulminante con inestabilidad hemodinámica, taquicardia, acidosis y shock. Puede desarrollarse una circulación fetal persistente. La neumonía asociada con infección precoz por EGB es difícil de distinguir del **síndrome de dificultad respiratoria**, tanto clínica como radiológicamente. Los pacientes con meningitis suelen presentar manifestaciones inespecíficas, como las descritas para septicemia o neumonía, e inicialmente no aparecen signos específicos de afectación del sistema nervioso central (SNC).

La **infección tardía por EGB** se produce en el séptimo día de vida o en días posteriores (hasta en los primeros 2-3 meses de vida) y, en general, se manifiesta como bacteriemia (45-65%) y meningitis (25-35%). También se pueden ver infecciones locales que afectan a huesos y articulaciones, piel y tejidos blandos, vía urinaria o pulmones. La celulitis y la adenitis, con frecuencia, se limitan a la región submandibular o parotidea. Al contrario que en la infección precoz, las complicaciones maternas obstétricas no representan un factor de riesgo de desarrollo de infección tardía. Los niños con infección tardía generalmente están menos graves en el momento de la presentación que los niños con infección precoz, y el curso es menos fulminante.

Después de la etapa temprana de la infancia, la enfermedad invasiva por EGB es poco frecuente. La bacteriemia sin foco es el síndrome más común asociado con enfermedad por EGB en niños después de este periodo. Las infecciones focales pueden ser meningitis, neumonía, endocarditis e infecciones de huesos y articulaciones.

DIAGNÓSTICO

Uno de los retos diagnósticos es diferenciar el síndrome de dificultad respiratoria de la infección neonatal invasiva por EGB en los niños prematuros, ya que ambos procesos comparten características clínicas y radiográficas. Una apnea grave, un inicio precoz de shock, unas anomalías en el recuento periférico de leucocitos y una mayor distensibilidad pulmonar pueden orientar hacia una enfermedad por EGB. Otros patógenos neonatales, como *Escherichia coli* o *Listeria monocytogenes*, pueden producir cuadros clínicamente indistinguibles de la infección por EGB.

El diagnóstico de enfermedad invasiva por EGB se establece mediante el aislamiento y la identificación del microorganismo a partir de un foco habitualmente estéril, como la sangre, la orina o el líquido cefalorraquídeo (LCR). El aislamiento a partir de aspirados gástricos, traqueales, de la piel o de las mucosas indica colonización, y no es diagnóstico de enfermedad invasiva. Se debe examinar el LCR en todos los neonatos con sospecha de septicemia, ya que los signos específicos de afectación del SNC suelen estar ausentes en presencia de meningitis, especialmente en la enfermedad precoz. Se dispone de pruebas para la detección de antígenos, como la aglutinación en látex, que utilizan suero específico antipolisacárido del grupo B, para realizar sobre muestras de orina, sangre o LCR, pero estas pruebas son menos sensibles que el cultivo. Además, con frecuencia se detecta antígeno en muestras de orina recogidas en bolsa de neonatos, por lo demás sanos, que están colonizados por EGB en el perineo o en el recto.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Con frecuencia se detectan anomalías en el recuento periférico de leucocitos, que incluyen un número absoluto elevado o disminuido de neutrófilos, un número elevado de cayados, una proporción cayados:neutrófilos totales aumentada o leucopenia. Se ha investigado la elevación de la proteína C reactiva como potencial marcador precoz de septicemia por EGB, pero los resultados no parecen fiables. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen ser indistinguibles de los del síndrome de dificultad respiratoria y pueden incluir patrones reticulonodulares, infiltrados parcheados, opacificaciones generalizadas, derrame pleural o aumento de la trama intersticial.

TRATAMIENTO

La penicilina G es el tratamiento de elección de los casos de infección por EGB confirmada. El tratamiento empírico de la septicemia neonatal que podría estar causada por EGB incluye generalmente ampicilina y un amino-

Tabla 211.2 Duración recomendada del tratamiento para manifestaciones de la enfermedad por EGB

TRATAMIENTO	DURACIÓN
Bacteriemia sin foco	10 días
Meningitis no complicada	14 días
Ventriculitis	Al menos 4 semanas
Artritis séptica u osteomielitis	3-4 semanas

Datos de la American Academy of Pediatrics: Group B streptococcal infections. En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: *Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics, pp 746-747.

glucósido, tanto para cubrir un amplio espectro a la espera de la identificación del microorganismo como para conseguir una actividad bactericida sinérgica. Cuando se haya identificado definitivamente el EGB y obtenido una buena respuesta clínica, puede completarse el tratamiento con penicilina sola. En particular, en los casos de meningitis, se recomienda emplear altas dosis de penicilina (450.000-500.000 unidades/kg/día) o ampicilina (300 mg/kg/día), debido a la relativamente elevada concentración mínima inhibitoria (CMI) de la penicilina para el EGB, así como a la posibilidad de un inóculo inicial elevado en el LCR. La duración del tratamiento depende del foco de infección y se verá modificada por las circunstancias clínicas (tabla 211.2). Los pacientes extremadamente enfermos cercanos a término con fallo respiratorio se han tratado con éxito con oxigenación por membrana extracorpórea.

En los casos de meningitis por EGB, algunos expertos recomiendan que se vuelva a examinar el LCR al cabo de 24-48 horas para determinar si se ha alcanzado su esterilidad. Un crecimiento persistente de EGB indicaría un foco intracraneal no sospechado o una dosis antibiótica insuficiente.

En la **enfermedad recidivante por EGB** se ha sugerido tratar con el antibiótico intravenoso estándar, seguido por un intento de erradicación de la colonización mucosa por EGB. Esta sugerencia se basa en los resultados de varios estudios en los que los microorganismos aislados en episodios recidivantes suelen ser idénticos entre sí e idénticos a los aislados colonizadores en el niño afectado. Para este propósito, se solía emplear rifampicina, pero un estudio reciente demuestra que la erradicación de la colonización de EGB en los niños no siempre se consigue con este fármaco. El tratamiento óptimo de esta situación poco habitual sigue sin aclararse.

PRONÓSTICO

Los estudios realizados de las décadas de 1970 y 1980 mostraron que un 30% de los niños que sobrevivieron tras una meningitis por EGB presentaban secuelas neurológicas mayores a largo plazo, como retraso en el desarrollo, cuadriplejia espástica, microcefalia, trastornos convulsivos, ceguera cortical o sordera; en otros supervivientes se pueden encontrar complicaciones neurológicas menos graves. En un estudio de lactantes que sobrevivieron a meningitis por EGB diagnosticados desde 1998 hasta 2006 se observó que un 19% de los pacientes tuvieron **deterioro neurológico** importante, y que un 25% tuvieron un deterioro de ligero a moderado en el seguimiento a largo plazo. La leucomalacia periventricular y el retraso grave en el desarrollo pueden ser el resultado de una enfermedad por EGB con shock acompañante en los niños prematuros, incluso en ausencia de meningitis. La evolución de las infecciones locales por EGB fuera del SNC, como los huesos o los tejidos blandos, suele ser favorable.

En la década de 1990, las tasas de mortalidad asociadas con infección neonatal precoz y tardía por EGB eran del 4,7 y el 2,8%, respectivamente. La mortalidad es más alta entre los prematuros; un estudio arrojó una cifra del 30% de mortalidad en los niños cuya edad gestacional era menor de 33 semanas y del 2% en los de 37 semanas o más. Las tasas de mortalidad en los niños de 3 meses a 14 años eran del 9% y, en adultos no gestantes, del 11,5%.

PREVENCIÓN

La persistente morbimortalidad por enfermedad perinatal a causa de EGB, a pesar de los avances en el cuidado neonatal, ha intensificado la investigación en torno a los modos de prevención. La investigación en prevención se ha centrado en dos abordajes: 1) eliminación de la colonización en la madre o en el niño (quimioprofilaxis), y 2) inducción de inmunidad protectora (inmunoprofilaxis).

Quimioprofilaxis

La administración de antibióticos en embarazadas *antes* del inicio del trabajo de parto no consigue erradicar de forma fiable la colonización materna por EGB y no constituye un modo eficaz de prevención de la enfermedad neonatal por EGB. Se puede interrumpir la colonización neonatal mediante la administración de antibióticos a la madre **durante el parto**. Los niños nacidos de madres colonizadas por EGB con parto prematuro o rotura prolongada de membranas a las que se administraba **quimioprofilaxis intraparto** tenían una tasa sustancialmente menor de colonización por EGB (9 frente al 51%) y de infección precoz (0 frente al 6%) que los niños nacidos de madres no tratadas. La fiebre materna posparto también era menor en el grupo tratado.

A mediados de la década de 1990 se publicaron unas directrices para la profilaxis que especificaban la administración de antibióticos intraparto a las mujeres identificadas como de *alto riesgo*, bien por criterios de cultivo o bien por criterios basados en factores de riesgo. Estas guías se revisaron en 2002 después de que los datos epidemiológicos indicaran un efecto protector superior siguiendo los **criterios de cultivo** en la prevención de la enfermedad neonatal por EGB, y en 2010 se publicó una nueva revisión de estas guías. De acuerdo con las recomendaciones actuales, se debe realizar una prueba de detección selectiva mediante cultivo vaginal y rectal a todas las mujeres embarazadas en la semana 35-37 de gestación, excepto a las que tengan bacteriuria por EGB durante el embarazo actual o un niño previo con enfermedad invasiva por EGB. Toda mujer con un cultivo prenatal positivo, bacteriuria por EGB durante el embarazo o con antecedentes de hijos que presentan enfermedad por EGB invasiva deben recibir antibióticos intraparto. Las mujeres cuyo estado de cultivo es desconocido (no se ha realizado cultivo, este es incompleto o los resultados no se conocen) y que tienen un parto prematuro (menos de 37 semanas de gestación), sufren una rotura prolongada de membranas (18 horas o más), experimentan fiebre intraparto (38°C o más) o tienen una prueba positiva de amplificación de ácidos nucleicos de EGB también deben recibir quimioprofilaxis durante el parto (figs. 211.2 y 211.3). No se recomienda la profilaxis intraparto de rutina en las mujeres con colonización por EGB que se someten a cesárea programada y que no han comenzado el trabajo de parto o no han sufrido una rotura de membranas.

La penicilina sigue siendo el agente preferido para la **profilaxis materna** por su espectro reducido y por la sensibilidad universal a la penicilina de los aislados de EGB asociados con infección humana. La ampicilina es una alternativa aceptable. Si se sospecha amnionitis, un tratamiento antibiótico de amplio espectro que incluya un agente activo frente a EGB debe sustituir a la profilaxis frente al EGB. Aislados ocasionales de EGB han demostrado una menor sensibilidad *in vitro* a la penicilina y otros antibióticos β -lactámicos en asociación con mutaciones en las proteínas de unión a penicilina. Sin embargo, se desconoce el significado clínico de estos valores de CMI más elevados. Dada la resistencia frecuente de EGB a clindamicina (hasta el 38%), debe utilizarse cefazolina en la mayoría de los casos de quimioprofilaxis intraparto para las mujeres que no toleran la penicilina. Para las mujeres alérgicas a penicilina con alto riesgo de anafilaxia, se debe utilizar clindamicina si se demuestra que los aislados son sensibles. Debe utilizarse vancomicina si los aislados son resistentes a clindamicina, si se demuestra que tienen una resistencia inducible o si se desconoce la sensibilidad a clindamicina.

Las directrices de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. proporcionan igualmente recomendaciones en relación con la prevención secundaria de la enfermedad por EGB de comienzo precoz en recién nacidos (fig. 211.4). El grado de la evaluación del recién nacido y de la decisión de instaurar antibióticos de modo empírico se guía por la evaluación clínica del niño, así como por la edad gestacional, los factores de riesgo maternos y el hecho de haber recibido profilaxis intraparto. En la era de la quimioprofilaxis materna, la mayoría de los casos de enfermedad de comienzo precoz se observan en niños nacidos de mujeres con cultivos de cribado prenatal negativos. Los datos obtenidos de un estudio epidemiológico amplio indican que la administración de antibióticos intraparto a la madre no modifica el espectro clínico ni retrasa el inicio de los signos clínicos en los niños que desarrollan enfermedad por EGB, a pesar de la profilaxis materna.

Una de las preocupaciones que ha suscitado la profilaxis materna intraparto es la posibilidad de que el empleo a gran escala de antibióticos en las parturientas pueda conducir a un aumento de las tasas de resistencia antimicrobiana o a infecciones infantiles por microorganismos distintos del EGB, pero esto no ha sido corroborado. En un estudio poblacional sobre infección neonatal precoz en el periodo 2005-2014, la incidencia de septicemia precoz, tanto global como causada por *E. coli*, se ha mantenido estable. Actualmente, el descenso sustancial en la enfermedad neonatal precoz por EGB favorece



Fig. 211.2 Algoritmo para la profilaxis intraparto contra el EGB en mujeres con trabajo de parto prematuro* (TPP). (De Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC 2010, MMWR Recomm Rep 59(RR-10):22, 2010.)

la continuación con la quimioprofilaxis intraparto generalizada, aunque se requiere un seguimiento continuo a este respecto.

Una limitación de la estrategia de quimioprofilaxis intraparto materna es que el empleo de antibiótico intraparto no parece tener efecto sobre la enfermedad neonatal tardía, los abortos o los nacidos muertos atribuidos a EGB, o la enfermedad por EGB en adultos. Además, con la extensión de la puesta en práctica de la quimioprofilaxis materna, se ha observado un mayor porcentaje de enfermedad neonatal de comienzo precoz en pacientes nacidos de mujeres con cultivos negativos; es decir, resultados falsos negativos en las pruebas de cribado.



* A <37 semanas y 0 días de gestación.

† Si se ha obtenido muestra rectovaginal de la paciente en las 5 semanas precedentes, los resultados de ese cultivo deben guiar el tratamiento. Las mujeres colonizadas con EGB deben recibir profilaxis antibótica intraparto. No están indicados los antibióticos para la profilaxis de EGB si el cribado rectovaginal realizado en las 5 semanas previas es negativo.

Los antibióticos que se dan por latencia en un contexto de RPMP que incluyen 2 g de ampicilina intravaginal (IV) en dosis única, seguidos de 1 g IV, cada 6 horas durante al menos 48 horas, se consideran adecuados para la profilaxis EGB. Si se administran otros regímenes, se debe iniciar además profilaxis EGB. La profilaxis EGB debe interrumpirse a las 48 horas si la mujer con RPMP no está con trabajo de parto. Si los resultados de un cribado de EGB hecho al ingreso están disponibles durante un período de 48 horas y son negativos, la profilaxis de EGB puede interrumpirse en ese momento.

H Salvo que un posterior cultivo de EGB antes del parto sea positivo.

Un cribado de EGB negativo se considera válido durante 5 semanas.

Si una paciente con RPMP entra en trabajo de parto y tiene un cribado de EGB negativo más de 5 semanas antes, debe volverse a someter a un cribado y tratar de acuerdo con este algoritmo en ese momento.

Fig. 211.3 Algoritmo para el cribado de colonización por EGB y uso de profilaxis intraparto en mujeres con rotura prematura de membranas pretermino* (RPMP). (De Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC 2010. MMWR Recomm Rep 59(RR-10):22, 2010.)

Inmunización materna

Estudios en humanos demuestran que el paso transplacentario de anticuerpos maternos contra el polisacárido capsular, adquiridos de forma natural, protege a los recién nacidos de la infección invasiva por EGB, y que se produce un paso transplacentario eficaz de anticuerpos inducidos por vacuna. Se han confeccionado, para su uso en humanos, vacunas conjugadas compuestas por polisacárido capsular de EGB y proteínas transportadoras. En los primeros ensayos clínicos, las vacunas conjugadas contra EGB se toleraron bien e indujeron niveles de anticuerpos funcionales muy por encima de los considerados protectores en más de un 90% de los sujetos. Se administró de forma segura en mujeres embarazadas una vacuna con polisacárido tipo III unido a toxoide tetánico, y se obtuvo anticuerpo tipo-



* Una evaluación diagnóstica completa incluye un hemograma, un hemograma completo que incluya recuento leucocitario diferencial y plaquetario, una radiografía torácica (si hay anomalías respiratorias) y una punzón lumbar (si el paciente está lo suficientemente estable como para tolerar el procedimiento y se sospecha septicemia).

† El tratamiento antibiótico debe dirigirse hacia las causas más frecuentes de septicemia neonatal, con ampicilina intravaginal para el EGB y cobertura frente a otros microorganismos (incluido *Escherichia coli* y otros patógenos gramnegativos), y debe considerar los patrones locales de resistencia antibótica.

‡ Es importante la consulta con los obstetras para determinar el nivel de sospecha clínica de concomitante. La concomitante se diagnostica clínicamente y algunos signos son inspecíficos.

§ Una evaluación limitada incluye un hemograma (al nacimiento) y un hemograma completo con recuento leucocitario diferencial y plaquetario (al nacimiento y/o a las 6-12 horas de vida).

|| Si se desarrollan signos de septicemia, debe realizarse una evaluación diagnóstica completa e instaurarse tratamiento antibiótico.

¶ Si se han cumplido 37 semanas de gestación o más, la observación puede ser domiciliaria después de 24 horas si se satisfacen otros criterios de alta. se dispone fácilmente de acceso a la atención médica y hay una persona que pueda cumplir plenamente las instrucciones relacionadas con la observación domiciliaria. Si no se satisfacen estas condiciones, el niño debe ser observado en el hospital durante al menos 48 horas y hasta que se alcancen los criterios de alta.

** Algunos expertos recomiendan un hemograma completo con recuento diferencial y plaquetario a las 6-12 horas de vida.

Fig. 211.4 Algoritmo para la prevención secundaria de la enfermedad precoz por EGB en recién nacidos. (De Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease—revised guidelines from CDC 2010. MMWR Recomm Rep 59(RR-10):22, 2010.)

específico activo que se transportó eficazmente al feto. Las vacunas que contienen proteínas de superficie de EGB han sido consideradas la manera de proporcionar protección contra cepas de múltiples serotipos, y la disponibilidad de secuenciación genómica completa ha facilitado la identificación de candidatos a vacuna proteína.

Una vacuna materna eficaz contra el EGB administrada antes del embarazo o durante el mismo debería dar lugar al paso de anticuerpos transplacentarios que protegieran al feto y al recién nacido contra infecciones por

diversos serotipos de EGB. Esta vacuna eliminaría la necesidad de realizar engorrosos cultivos durante el embarazo; evitaría los riesgos asociados con la profilaxis antibiótica a gran escala; tendría, sin lugar a duda, un importante efecto tanto en la infección precoz como en la tardía; y proporcionaría una estrategia preventiva en países de renta media y baja, donde la profilaxis materna no es factible. La quimioprofilaxis intraparto seguiría constituyendo un importante aspecto de la prevención, en particular en las mujeres que no se hayan inmunizado contra EGB o en los niños nacidos tan prematuramente que los anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria probablemente no hayan alcanzado niveles lo bastante elevados como para conferir protección.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 212

Estreptococos no del grupo A ni B

David B. Haslam

El género *Streptococcus* es excepcionalmente diverso e incluye los importantes patógenos humanos *Streptococcus pyogenes* (estreptococo del grupo A), *Streptococcus agalactiae* (estreptococo del grupo B) y *Streptococcus pneumoniae*. Otros patógenos importantes incluyen especies formadoras de colonias de gran tamaño que portan los antígenos de Lancefield de los grupos C y G y numerosas variantes formadoras de colonias pequeñas que pueden o no expresar el antígeno hidrato de carbono de Lancefield incluido en los estreptococos viridans (tabla 212.1). Este capítulo se centra en *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis*, conocido comúnmente como «estreptococos de los grupos C y G», mientras que en el capítulo 209 se trata *S. pneumoniae* y en el capítulo 213 se comentan los enterococos.

Todos los miembros del género *Streptococcus* son microorganismos grampositivos y catalasa-negativos. Clásicamente, se han empleado las

características del antígeno hidrato de carbono de Lancefield, la actividad hemolítica y la morfología de la colonia para distinguir de modo más preciso los estreptococos y clasificarlos. Estas características proporcionan un armazón útil para el profesional clínico y siguen constituyendo en la actualidad el esquema de clasificación habitualmente utilizado. Sin embargo, el agrupamiento basado en estas características fenotípicas no se correlaciona precisamente con la interrelación genética, y cada vez está más claro que la propensión a la enfermedad se correlaciona mejor con la homología de secuencias que con el agrupamiento de Lancefield o la actividad hemolítica.

En este capítulo, los estreptococos de los grupos C y G hacen referencia exclusivamente a los microorganismos formadores de colonias grandes, con frecuencia denominados *S. pyogenes-like*, ya que sus características microbiológicas y clínicas tienden a remediar las del estreptococo del grupo A. A pesar de sus diferentes antígenos de Lancefield, los estreptococos de los grupos C y G son genéticamente casi idénticos y están colocados dentro de *S. dysgalactiae* subespecie *equisimilis* (SDSE). Sus secuencias genómicas equidistan aproximadamente entre *S. pyogenes* y patógenos de animales portadores del antígeno del grupo C, que se clasifican como *S. dysgalactiae* subespecie *dysgalactiae*. Es probable que estas dos subespecies de *S. dysgalactiae* se separen en especies distintas en el futuro, cuando su agrupamiento basado en las secuencias refleje su propensión a causar infecciones en humanos (representado por la subespecie *equisimilis*) y en animales (representado por la subespecie *dysgalactiae*).

Los estreptococos de los grupos C y G comparten varios factores de virulencia con *S. pyogenes*, incluida la producción de estreptolisina O, proteína M, exotoxina B pirogénica estreptocócica e hialuronidasa. La proteína M es similar a la de *S. pyogenes* y puede explicar la **glomerulonefritis** postinfecciosa que se observa de modo ocasional después de la infección por estos microorganismos. Se ha relacionado un síndrome similar al **shock tóxico** asociado con la infección por estreptococos de los grupos C y G con la producción de proteína M y de una exotoxina pirogénica por SDSE.

Los organismos SDSE son habitantes comunes de la faringe y se detectan hasta en el 5% de los niños asintomáticos. Otros sitios potenciales de colonización son la piel y el tubo digestivo. Se describe colonización de la vagina y puede ser el origen de SDSE ocasional aislado del ombligo de neonatos sanos.

Las **manifestaciones clínicas** de enfermedad causada por SDSE se superponen con las causadas por *S. pyogenes*. En los niños, estos microorganismos están implicados frecuentemente en la **faringitis**. Es difícil determinar el verdadero papel de estos microorganismos como causa de faringitis, por ser común la colonización asintomática. No obstante, se han descrito varias epidemias de faringitis por SDSE, incluidos brotes transmitidos por alimentos. Un estudio hecho en Japón reportó la detección de un 15% de *S. pyogenes* y

Tabla 212.1 Relación entre los estreptococos identificados mediante la clasificación de Lancefield y las reacciones hemolíticas con los lugares de colonización y las patologías

	ESTREPTOCOCO DEL GRUPO A (<i>S. pyogenes</i>)	ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B (<i>S. agalactiae</i>)	OTROS ESTREPTOCOCOS β -HEMOLÍTICOS	ESTREPTOCOCOS VIRIDANS
Hemólisis	β	β	β	α
Grupo de Lancefield	A	B	C-H, K-V Especialmente C y G	
Especies o cepas	Tipos M (>180)	Serotipos (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, y VIII)		<i>S. bovis</i> <i>S. mitis</i> <i>S. mutans</i> <i>S. sanguis</i> Muchos otros
Flora normal	Faringe, piel, ano	Tubo digestivo y aparato genitourinario	Faringe, piel, tubo digestivo y aparato genitourinario	Faringe, nariz, piel, aparato genitourinario
Infecciones habituales en el ser humano	Faringitis, amigdalitis, erisipela, impétigo, septicemia, infecciones de heridas, fascitis necrosante, celulitis, meningitis, neumonía, escarlatina, síndrome parecido al shock tóxico, fiebre reumática, glomerulonefritis aguda	Septicemia puerperal, corioamnionitis, endocarditis, septicemia neonatal, meningitis, osteomielitis, neumonía	Infecciones de heridas, septicemia puerperal, celulitis, sinusitis, endocarditis, absceso cerebral, septicemia, infecciones nosocomiales, infecciones oportunistas	Endocarditis, infecciones por mordedura humana

α , hemólisis parcial; β , hemólisis completa; γ , ausencia de hemólisis (anhemolítica).

un 2% de SDSE en niños con faringitis. La forma de presentación clínica del SDSE es indiferenciable de la faringitis asociada con *S. pyogenes*. Algunos informes de casos clínicos aislados han descrito la **neumonía** SDSE en niños, que se complica a menudo con formación de abscesos, el empiema y la bacteriemia. Entre otras infecciones respiratorias, se incluyen algunas descripciones de epiglotitis y sinusitis.

Los SDSE son causa significativa de infecciones de la piel y los tejidos blandos. Al igual que con *S. pyogenes*, la **linfangitis** puede complicar infecciones superficiales causadas por SDSE. Las infecciones musculoesqueléticas, sobre todo la artritis piógena, están causadas ocasionalmente por SDSE. Los casos pediátricos son infrecuentes, pero puede estar aumentando su incidencia.

Se ha descrito **artritis reactiva** tras la infección por SDSE; sin embargo, al contrario que con *S. pyogenes*, la asociación entre la infección por SDSE y la fiebre reumática aguda no se ha definido bien, y no se recomienda profilaxis antibiótica tras una artritis reactiva por SDSE.

Se han descrito endocarditis, bacteriemia, abscesos cerebrales y síndrome del shock tóxico causados por SDSE, pero no son frecuentes en niños. Estas infecciones, generalmente, se dan en niños con defectos inmunitarios o en adolescentes tras un retraso en el diagnóstico de sinusitis.

Estos microorganismos pueden causar **septicemia** neonatal similar a la enfermedad estreptocócica B de comienzo precoz. Entre los factores de riesgo, se incluyen prematuridad y rotura de membranas prolongada. Se puede observar dificultad respiratoria, hipotensión, apnea, bradicardia y coagulación intravascular diseminada, y es común la infección materna asociada. También se ha descrito el síndrome del shock tóxico neonatal asociado con SDSE.

El **tratamiento** de las infecciones por SDSE es similar al de las infecciones causadas por *S. pyogenes*. Estos microorganismos conservan la sensibilidad a la penicilina y otros β-lactámicos. Otros agentes con una actividad fiable son linezolid, quinupristina-dalfopristina y vancomicina, aunque algunos aislados ocasionales muestran tolerancia a la vancomicina. La clindamicina y los macrólidos poseen una mala actividad bactericida frente a estos microorganismos y presentan altas tasas de resistencia. Se ha descrito resistencia a las quinolonas, y hasta el 70% de los SDSE son resistentes a la tetraciclina.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 213

Enterococcus

David B. Haslam

Enterococcus, reconocido desde hace tiempo como patógeno en determinadas poblaciones, se ha convertido en una causa frecuente y preocupante de infección adquirida en hospitales en las dos últimas décadas. Los enterococos fueron clasificados antiguamente, junto con *Streptococcus bovis* y *Streptococcus equinus*, como grupo estreptocócico D de Lancefield, pero ahora constituyen un género separado y son bien conocidos como causantes de infección adquirida en el hospital y por su resistencia a antibióticos.

Etiología

Los enterococos son grampositivos anaerobios facultativos catalasa-negativos que crecen en parejas o en cadenas cortas. La mayoría son no hemolíticos (también llamados γ-hemolíticos) en agar sangre de carnero, aunque algunos tienen actividad α- o β-hemolítica. Se distinguen de la mayoría de los estreptococos que se pueden agrupar por el método de Lancefield por su capacidad de crecimiento en bilis y de hidrolizar la esculina. Los enterococos son capaces de crecer en NaCl al 6,5% y de hidrolizar la L-pirrolidinol-β-naftilamida, características empleadas por los laboratorios clínicos para distinguirlos de los estreptococos del grupo D. La identificación de especies se basa en diferentes patrones de fermentación de hidratos de carbono.

Epidemiología

Los enterococos habitan en el tubo digestivo de humanos y otros organismos de todo el reino animal, lo que sugiere que están muy evolucionados para ocupar este nicho. Las secreciones orales, la placa dental, la vía respiratoria superior, la piel y la vagina también pueden estar colonizadas por

Enterococcus. *Enterococcus faecalis* es el microorganismo predominante, con colonización que se produce habitualmente en la primera semana de vida. En la etapa adulta, la colonización por *E. faecalis* es casi ubicua, pero es responsable de una fracción menor de la microbiota intestinal en el huésped sano. La colonización por *Enterococcus faecium* es menos constante, aunque aproximadamente un 25% de los adultos son portadores de este microorganismo, generalmente con muy baja abundancia. La desestructuración de la microbiota intestinal normal por exposición a antibióticos o trasplante de células madre hematopoyéticas enriquece de modo acusado la abundancia fecal de enterococos y aumenta de modo espectacular el riesgo de una infección posterior del torrente circulatorio.

E. faecalis es el responsable de aproximadamente el 80% de las infecciones por enterococos, y la mayor parte de las restantes infecciones están causadas por *E. faecium*. Solo de modo infrecuente otras especies, como *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus casseliflavus*, se asocian a infección, pero estos microorganismos destacan por su resistencia intrínseca de bajo nivel a la vancomicina. La secuenciación genómica completa sugiere que la flora indígena del paciente es el origen de la infección enterocócica en la mayoría de los casos. Sin embargo, puede producirse la diseminación directa de persona a persona o de dispositivos médicos contaminados, sobre todo en salas y unidades de cuidados intensivos de recién nacidos (UCIN), donde la diseminación nosocomial ha dado lugar a brotes hospitalarios.

PATOGENIA

Los enterococos no son microorganismos que causen una invasión agresiva; solo suelen generar una enfermedad en niños con lesiones en las superficies mucosas o con alteración de la respuesta inmunitaria. Su espectacular aparición como causa de infección nosocomial se debe a su resistencia a los antibióticos de empleo habitual en la práctica clínica hospitalaria. Los **enterococos asociados a hospitales** carecen generalmente de elementos CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeat*, «repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas»). Su diverso repertorio de resistencia antimicrobiana se relaciona probablemente con una deficiente defensa mediada por CRISPR frente a la transferencia génica horizontal de mediación fágica. En la patogénesis están implicadas moléculas segregadas y de la superficie molecular. Los factores que promueven la adhesión, como la proteína de superficie Eps, dan cuenta probablemente de la propensión de este microorganismo a producir endocarditis e infecciones del tracto urinario (ITU). La capacidad para formar biopelículas probablemente facilita la colonización de los catéteres urinarios y vasculares. Otros factores de virulencia propuestos son la citolisin, la sustancia de agregación, la gelatinasa y el superóxido extracelular.

Resistencia a antibióticos

Los enterococos son *muy resistentes* a las cefalosporinas y a las penicilinas semisintéticas, como la nafcilina, la oxacilina y la meticilina. Tienen una resistencia moderada a las penicilinas de espectro extendido, como la ticarcilina y la carbenicilina. Los β-lactámicos más activos contra los enterococos son la ampicilina, el imipenem y la penicilina. Algunas cepas de *E. faecalis* y *E. faecium* muestran menor resistencia a antibióticos β-lactámicos debido a mutaciones en la proteína 5 de unión a la penicilina. Por otro lado, algunas cepas ocasionales de *E. faecalis* producen una β-lactamasa codificada por un plásmido y parecida a la de *Staphylococcus*. Estos aislados son totalmente resistentes a las penicilinas, y se necesita la combinación de una penicilina con un inhibidor de la β-lactamasa, o el empleo de imipenem o vancomicina. Cualquier fármaco puede resultar insuficiente empleado en monoterapia para las infecciones graves en las que se desea una elevada actividad bactericida ([tablas 213.1 y 213.2](#)).

Tabla 213.1 Mecanismos de resistencia intrínseca en *Enterococcus*

ANTIMICROBIANO	MECANISMO
Ampicilina, penicilina	Proteína de unión alterada
Aminoglucósido (bajo nivel)	Disminución de la permeabilidad, unión ribosómica alterada
Clindamicina	Unión ribosómica alterada
Eritromicina	Unión ribosómica alterada
Tetraciclinas	Bomba de eflujo
Trimetoprima-sulfametoaxazol	Utilizan folato exógeno

Tabla 213.2 Mecanismos de resistencia adquirida en *Enterococcus*

ANTIMICROBIANO	MECANISMO
Ampicilina, penicilina (alto nivel)	Mutación de PBP-5
Aminoglucósido (alto nivel)	Modificación enzimática
Quinolonas	Mutación en ADN girasa
Cloranfenicol	Bomba de eflujo
Glucopéptido	Alteración de la unión a la pared celular
Quinupristina-dalfopristina	Modificación ribosómica, bomba de eflujo
Linezolid	Mutación puntual
Daptomicina	Desconocido

Todos los enterococos tienen una *resistencia intrínseca de bajo nivel* a los aminoglucósidos, porque estos antibióticos se transportan mal a través de la pared celular de *Enterococcus*. El empleo concomitante de un fármaco activo contra la pared celular, como un β -lactámico o un glucopéptido, mejora la permeabilidad de la pared celular para los aminoglucósidos, y el resultado es una acción bactericida sinérgica. No obstante, algunos enterococos muestran resistencia de alto nivel, definida como concentración inhibitoria media (CIM) mayor de 2.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$, debido a la modificación o la inactivación de los aminoglucósidos. Las cepas que muestran alta resistencia, e incluso algunos aislados con resistencia moderada, no se ven afectadas de forma sinérgica por la combinación de aminoglucósidos y antibióticos activos contra la pared celular.

Se han descrito enterococos con resistencia a casi todas las demás clases de antibióticos, incluidos las tetraciclinas, los macrólidos y el cloranfenicol, y se precisan pruebas individuales de sensibilidad a estos antibióticos cuando se considere su uso. A pesar de la aparente sensibilidad *in vitro*, la trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) tiene poca actividad *in vivo* y no debe emplearse como fármaco principal contra las infecciones enterocócicas.

Mientras que la ampicilina y la vancomicina siguen teniendo actividad contra *E. faecalis*, la resistencia a ambos antibióticos es prevalente en *E. faecium*. La resistencia a la vancomicina ($\text{CMI} > 32 \mu\text{g}/\text{ml}$) y a otros glucopéptidos, como la teicoplanina, se observa en más del 30% de las infecciones invasivas por *E. faecium*. Las tasas de *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV) se han duplicado desde el año 2000 y se han convertido en un reto importante en la atención de los pacientes hospitalizados. La mortalidad en los pacientes con infección en el torrente circulatorio por ERV es considerable, y el tratamiento se ve complicado por la frecuente resistencia de ERV a la mayoría de las otras clases de antibióticos. En los casos de *E. faecalis* y de *E. faecium*, se han descrito resistencias de nivel alto y moderado. La resistencia de alto nivel ($\text{CMI} \geq 64 \mu\text{g}/\text{ml}$) se puede transferir mediante conjugación y suele deberse a la transferencia mediada por plásmido del gen *vanA*. Esta resistencia es más frecuente en *E. faecium*, pero cada vez se aprecia más en *E. faecalis*. La resistencia de nivel moderado ($\text{CMI} \text{ de } 8\text{--}256 \mu\text{g}/\text{ml}$) es el resultado de un homólogo cromosómico de *vanA*, llamado *vanB*. Los enterococos portadores del gen *vanB* son resistentes a la vancomicina y, al principio, muestran sensibilidad a la teicoplanina, aunque durante el tratamiento pueden desarrollar resistencia. La resistencia a los agentes más novedosos, como linezolid y daptomicina, es infrecuente hasta el presente. La resistencia a linezolid es consecuencia de mutaciones en la subunidad ribosómica 26S, mientras que la resistencia a daptomicina se asocia con mutaciones en genes requeridos para la síntesis y la reparación de la membrana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Entre los pacientes pediátricos, las infecciones por *Enterococcus* se producían tradicionalmente en los recién nacidos. Sin embargo, la infección en niños de más edad es cada vez más frecuente. La mayoría de las infecciones por *Enterococcus* se dan en pacientes con alteración de las barreras físicas naturales, como el tubo digestivo, la piel o las vías urinarias. Otros factores de riesgo de infección por *Enterococcus* son la quimioterapia, la hospitalización prolongada, los catéteres intravasculares permanentes, el uso previo de antibióticos y la alteración de la inmunidad.

Infecciones neonatales

Enterococcus es el responsable de hasta un 15% de las bacteriemias y las septicemias neonatales. Como las infecciones por estreptococo del grupo B,

las infecciones por *Enterococcus* se observan en dos contextos distintos en los pacientes neonatales. Su comienzo precoz (con menos de 7 días de edad) simula la septicemia precoz por estreptococo del grupo B, aunque tiende a ser más leve. La septicemia precoz por *Enterococcus* se produce con más frecuencia en recién nacidos a término por lo demás sanos. La infección tardía (7 días de edad o más) se asocia a factores de riesgo como la prematuridad extrema, la presencia de catéteres intravasculares o la **enterococlosis necrosante** (ECN), o puede seguir a un procedimiento quirúrgico intraabdominal. Los síntomas de la infección tardía son más graves que los de la precoz y consisten en apnea, bradicardia y deterioro del estado funcional respiratorio. Infecciones locales, como los abscesos de cuero cabelludo y la infección del catéter, suelen asociarse a ella. Las tasas de mortalidad van desde un 6% en la septicemia precoz hasta un 15% en las infecciones tardías asociadas a ECN.

Los enterococos son una causa ocasional de **meningitis**. En particular en los neonatos, la meningitis se produce como complicación de una septicemia. El microorganismo puede llegar al sistema nervioso central por diseminación contigua, como en el caso de un defecto en el tubo neural, o en asociación con una derivación intraventricular. La meningitis enterocócica puede relacionarse con mínimas anomalías en el líquido cefalorraquídeo.

Infecciones en niños mayores

Enterococcus rara vez es causa de ITU en los niños sanos, pero es la causa de un 15% de los casos de ITU de adquisición nosocomial, tanto en niños como en adultos. La presencia de un catéter urinario es el factor de riesgo principal de ITU nosocomial. Los enterococos se aíslan con frecuencia en las infecciones intraabdominales que siguen a una perforación intestinal o a una cirugía. Se ha cuestionado su importancia en las infecciones polimicrobianas, aunque las tasas de mortalidad son más altas cuando la infección intraabdominal incluye al enterococo. *Enterococcus* es una causa cada vez más común de bacteriemia nosocomial, incluida la bacteriemia relacionada con catéter (BRC), y es responsable de aproximadamente el 10% de las BRC en niños, por detrás únicamente de las causadas por estafilococos coagulasa-negativos y *Staphylococcus aureus*. Los factores predisponentes a bacteriemia y endocarditis enterocócica comprenden los catéteres venosos centrales, la cirugía gastrointestinal, la inmunodeficiencia y las anomalías cardiovasculares. Los factores de riesgo de bacteriemia por ERV son hospitalización en unidad de hematología/oncología, ventilación mecánica prolongada, inmunosupresión y reciente exposición a antibióticos de amplio espectro.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones invasivas por *Enterococcus* debe tener en cuenta que estos microorganismos son, con frecuencia, resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados como terapia empírica. En especial, no deben emplearse **cefalosporinas** en aquellos casos en los que se haya identificado o se sospeche *Enterococcus*. En general, en el huésped inmunocompetente, las infecciones menores localizadas por *Enterococcus* sensible pueden tratarse con ampicilina sola. Los antibióticos con actividad inhibidora de β -lactamasa (ácido clavulánico o sulbactam) proporcionan una ventaja adicional únicamente contra los pocos microorganismos cuya resistencia se debe a la producción de β -lactamasa. En las ITU no complicadas, la nitrofurantoina es eficaz cuando se sabe que el microorganismo es sensible a este antibiótico.

Las infecciones invasivas, como la septicemia, la meningitis y la endocarditis, por lo general se tratan con penicilina o ampicilina si el germe es sensible. Tradicionalmente se asociaba también un aminoglucósido, pero debido a la nefrototoxicidad no se recomienda de rutina en las bacteriemias no complicadas por enterococo. La vancomicina puede sustituir a la penicilina en los pacientes alérgicos, pero debe emplearse junto con un aminoglucósido, ya que por sí sola no es bactericida. La endocarditis debida a cepas con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos puede recidivar incluso tras un tratamiento prolongado. Se ha propuesto el empleo de altas dosis o de perfusión continua de penicilina para tratar estas infecciones en adultos, pero la sustitución valvular puede llegar a ser necesaria en última instancia. En los pacientes con bacteriemia enterocócica asociada a un catéter, este debe retirarse con rapidez en la mayoría de los casos, aunque en ocasiones se ha conservado el catéter infectado mediante el uso combinado de ampicilina o vancomicina con un aminoglucósido.

Tratamiento de los enterococos resistentes a vancomicina

El tratamiento de las infecciones graves causadas por cepas multirresistentes resistentes a la vancomicina es un reto especial. El **linezolid**, un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas que inhibe la síntesis proteica, es bactericida contra la mayoría de las cepas de *E. faecium* y de *E. faecalis*, incluidos

los aislados resistentes a la vancomicina. Las tasas de respuesta suelen ser mayores del 90%, incluidos los casos de bacteriemia y septicemia, y este antibiótico se ha convertido en el agente preferido del tratamiento de las infecciones por ERV en muchos centros. Informes anecdóticos ponen de manifiesto el éxito del linezolid en el tratamiento de meningitis causada por ERV. Por desgracia, como se ha visto con otros antibióticos, está documentada la resistencia a linezolid y puede producirse la diseminación nosocomial de estos microorganismos. Con frecuencia, el linezolid produce una supresión reversible de la médula ósea después de un uso prolongado, y se asocia con infrecuentes apariciones de acidosis láctica y de neuropatía periférica irreversible. Puede observarse el **síndrome serotonínico** en pacientes que toman de modo concomitante antidepresivos selectivos inhibidores de la recaptación de serotonina. Entre las oxazolidinonas en desarrollo se incluye el **tedizolid**, que tiene mejor actividad *in vitro* frente a enterococos y parece tener unos perfiles farmacocinéticos y de toxicidad favorables en comparación con el linezolid.

La **daptomicina** es un lipopéptido cíclico que es rápidamente bactericida frente a una amplia gama de microorganismos grampositivos. El antibiótico se inserta en la pared celular bacteriana, causando despolarización de la membrana y muerte celular. Se ha aprobado para el tratamiento de adultos con infecciones graves de la piel y los tejidos blandos, endocarditis del lado derecho y bacteriemia debida a microorganismos sensibles. La mayoría de las cepas de ERV (tanto *E. faecium* como *E. faecalis*) son sensibles a daptomicina *in vitro*, y su eficacia en pacientes adultos con ERV parece ser similar a la del linezolid. La experiencia con daptomicina en niños es limitada, sobre todo en el marco de infecciones por *Enterococcus*. Sin embargo, a tenor de la experiencia con pacientes adultos, la daptomicina puede ser una alternativa al linezolid cuando la resistencia o los efectos secundarios limitan la utilidad de dicho antibiótico. Puede que las dosis de daptomicina tengan que ser más altas en niños en comparación con las de los adultos, debido a un aclaramiento renal más rápido. El antibiótico tiene una actividad no fiable en el pulmón y, por tanto, no debe utilizarse como único agente para tratar la neumonía. Se ha descrito rara vez resistencia tanto de *Staphylococcus aureus* como de *Enterococcus* a la daptomicina, que en ocasiones ha aparecido durante el tratamiento.

La **quinupristina-dalfopristina** es un antibiótico combinado del tipo de las estreptograminas que inhibe la síntesis bacteriana de proteínas en dos etapas diferentes. Presenta actividad contra la mayoría de las cepas de *E. faecium*, incluidas las de alto nivel de resistencia a la vancomicina. Aproximadamente un 90% de las cepas de *E. faecium* son sensibles a quinupristina-dalfopristina *in vitro*. Sin embargo, este antibiótico es inactivo contra *E. faecalis*, por lo que no debe emplearse como fármaco único contra microorganismos grampositivos hasta que se excluya por el cultivo la presencia de *E. faecalis*. Los estudios sobre niños muestran que este antibiótico es eficaz y, en general, bien tolerado, aunque se han descrito episodios de artralgia y mialgia durante el tratamiento. Se ha descrito resistencia a él, pero es rara.

La **tigeciclina** es el primer antibiótico glicilcíclico clínicamente disponible. Se trata de un derivado de espectro ampliado de la familia de las tetraciclinas. Este agente inhibe la síntesis de proteínas al unirse al ribosoma 30S y es bacteriostático frente a los microorganismos sensibles. La tigeciclina tiene una amplia actividad contra microorganismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios, incluidos *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) y ERV, y está aprobado para el tratamiento de adultos con infecciones de la piel y los tejidos blandos e infecciones intraabdominales debidas a microorganismos sensibles. No se ha demostrado aún su eficacia en infecciones por ERV en estudios clínicos y hay escasa experiencia publicada con empleo de tigeciclina en niños hasta el presente. Al igual que otros antibióticos tetracíclicos, el empleo de tigeciclina puede producir discromía de los dientes y, por lo general, debe evitarse en niños menores de 8 años de edad. Son comunes los efectos secundarios gastrointestinales, que pueden ser intolerables.

La **ceftarolina**, una cefalosporina de quinta generación con actividad frente a SARM, tiene actividad frente a muchas cepas de *E. faecalis* y puede ser muy sinérgica con daptomicina frente a cepas no sensibles a daptomicina. La ceftarolina tiene una actividad pobre contra *E. faecium* y no debe usarse como único agente para tratar infecciones por este organismo.

PREVENCIÓN

Las estrategias de prevención de la infección por enterococos suponen la retirada precoz de los catéteres urinarios e intravenosos y el desbridamiento de los tejidos necróticos. Las medidas generales de control de infecciones, como el seguimiento de los cultivos, el aislamiento de cohortes de los pacientes y del personal, y el empleo estricto de bata y guantes son eficaces en la disminución de las tasas de colonización por ERV. No obstante, los microorganismos pueden persistir en objetos inanimados, como estetoscopios, lo que complica el control de su diseminación nosocomial. Para

prevenir el surgimiento y la diseminación de los enterococos resistentes a la vancomicina, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. han elaborado unas pautas para el empleo prudente de la vancomicina. Se piensa también que los antibióticos con una amplia actividad frente a microorganismos anaerobios contribuyen a la colonización por ERV, lo que sugiere que un empleo prudente de tales antibióticos puede ayudar también a limitar la diseminación de ERV. Se han intentado estrategias de descolonización, pero son generalmente ineficaces en la erradicación del estado de portador de ERV en la piel o en el tubo digestivo. En particular, no está indicado el tratamiento antimicrobiano para esta finalidad. En la actualidad, no está claro el papel de los agentes probióticos en la eliminación de la colonización de ERV, pero pueden ayudar en el empleo antimicrobiano prudente y otras intervenciones de control de infecciones en la limitación de la diseminación nosocomial de ERV.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 214

Difteria (*Corynebacterium diphtheriae*)

Amruta Padhye y Stephanie A. Fritz

La difteria es una infección tóxica aguda causada por especies de *Corynebacterium*, generalmente *Corynebacterium diphtheriae* y rara vez cepas toxigénicas de *Corynebacterium ulcerans*. A principios del siglo XX, la difteria dejó de ser una causa importante de mortalidad infantil en Occidente para convertirse en una entidad médica rara. Los recuerdos recurrentes de la fragilidad de este éxito, en especial en zonas de conflicto, subrayan la necesidad de continuar con una promoción energética de los mismos principios de control en toda la comunidad global.

ETIOLOGÍA

Las corinebacterias son bacilos grampositivos aerobios, no encapsulados, no formadores de esporas y principalmente no móviles y pleomórficos. *C. diphtheriae* es, con diferencia, el agente más comúnmente aislado de difteria. *C. ulcerans* suele aislarse de animales y puede provocar una enfermedad humana similar a la producida por *C. diphtheriae*. Para su aislamiento se requiere el uso de un medio selectivo (agar sangre con cistina-telurito o agar Tinsdale), que inhibe el crecimiento de microorganismos competidores y que, cuando es reducido por *C. diphtheriae*, deja colonias de color negro/gris. La diferenciación entre *C. diphtheriae* y *C. ulcerans* se basa en la actividad ureasa, ya que *C. ulcerans* es ureasa-positivo. Se diferencian cuatro biotipos capaces de causar difteria (*mitis*, *intermedius*, *belfanti* y *gravis*), según la morfología de las colonias, la hemólisis y las reacciones de fermentación. La capacidad para producir la toxina difterídica resulta de la adquisición de un corinebacteriófago lisogénico, bien por *C. diphtheriae* o bien por *C. ulcerans*, que codifica el gen de la toxina difterídica y confiere el potencial de producir difteria a estas cepas. Por tanto, *C. diphtheriae* no toxigénica indígena puede transformarse en toxigénica y causante de la enfermedad tras la importación de un *C. diphtheriae* toxigénico. Es necesario demostrar la producción de toxina difterídica mediante el test de Elek modificado, una técnica de inmunoprecipitación en agar, solo o en combinación con la prueba de reacción de la cadena de polimerasa (PCR) para la presencia del gen de la toxina. Las cepas toxigénicas y no toxigénicas son indistinguibles por el tipo de colonia, por microscopia o por pruebas bioquímicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Al contrario que otros difteroides (bacterias corineformes), que son ubicuos en la naturaleza, *C. diphtheriae* es un habitante exclusivo de las mucosas y la piel del ser humano. La diseminación se produce a través de las gotitas respiratorias, por contacto directo con secreciones respiratorias de individuos sintomáticos o por los exudados de lesiones cutáneas infectadas. Los portadores respiratorios asintomáticos son un medio importante de transmisión. Allí donde la difteria es endémica, un 3-5%

de los individuos sanos pueden portar el microorganismo toxigénico, pero si la difteria no es frecuente, es raro que haya portadores. Las infecciones cutáneas y la presencia de portadores cutáneos son reservorios silenciosos de *C. diphtheriae*, y los microorganismos pueden permanecer viables en el polvo o en los fómites hasta 6 meses. Se han probado o sospechado casos de transmisión a través de leche contaminada y de manipuladores de alimentos infectados.

En la década de 1920 se declararon cada año en EE.UU. más de 125.000 casos de difteria con 10.000 muertes y unas tasas de mortalidad más elevadas entre los muy jóvenes y los ancianos. La incidencia comenzó a bajar a partir de entonces, y con el uso extendido en EE.UU. del toxoide diftérico tras la Segunda Guerra Mundial, descendió de forma constante durante el final de la década de 1970. Desde entonces, se han contado 5 casos o menos de difteria al año en EE.UU., y ninguna epidemia de las vías respiratorias. En Europa se alcanzaron reducciones similares. A pesar de la disminución de la incidencia en todo el mundo, la difteria es endémica en muchos países en vías de desarrollo con bajas tasas de inmunización contra la difteria.

Cuando la difteria era endémica en todo el mundo, afectaba más a los niños menores de 15 años. Desde la introducción de la inmunización con el toxoide, la enfermedad ha virado hacia los adultos que no se han expuesto de manera natural a *C. diphtheriae* toxigénica en la era de la vacuna y que presentan bajas tasas de vacunaciones de recuerdo. De los 27 casos esporádicos de difteria de las vías respiratorias que se declararon en la década de 1980, el 70% se produjeron entre personas mayores de 25 años. El brote más importante en el mundo desarrollado desde la década de 1960 sucedió entre 1990 y 1996 en los nuevos países independientes de la antigua Unión Soviética. Hubo más de 150.000 casos en 14 países. De estos, más de un 60% se dieron en individuos mayores de 14 años. Las tasas de mortalidad estuvieron entre el 3 y el 23%, según los países. Los factores de la epidemia fueron una gran población de adultos mal inmunizados, una tasa de inmunización infantil reducida, la inmigración, el hacinamiento y la incapacidad de responder de forma intensa durante las primeras fases de la epidemia. Se importaron casos de difteria a muchos países europeos a partir de viajeros provenientes de estas áreas endémicas.

La mayoría de los casos demostrados de difteria de las vías respiratorias en EE.UU. en la década de 1990 se asociaron a la **importación** de *C. diphtheriae* toxigénica, aunque está demostrada la persistencia de *C. diphtheriae* toxigénica clonalmente relacionada en este país y Canadá durante al menos 25 años. Los informes de vigilancia epidemiológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que la mayoría de los casos de difteria en el mundo se dan en el sudeste asiático y en África. En Europa, los casos reportados de infección sistémica y respiratoria se han atribuido a *C. ulcerans*, para los que el contacto animal es el factor de riesgo predominante.

La **difteria cutánea**, una curiosidad cuando la difteria era frecuente, suponía más del 50% de los aislamientos de *C. diphtheriae* notificados en EE.UU. en 1975. Esta infección local, indolente en comparación con la infección mucosa, se asocia a una secreción prolongada de la bacteria, a una mayor contaminación del entorno y a una mayor transmisión a la faringe y la piel de los individuos en contacto estrecho. Los brotes se relacionan con la falta de hogar, el hacinamiento, la pobreza, el alcoholismo, la mala higiene, los fómites contaminados, la dermatosis subyacente y la introducción de nuevas cepas de fuentes exógenas. Ya no es una enfermedad tropical o subtropical: se documentaron 1.100 infecciones por *C. diphtheriae* en un vecindario de Seattle (el lugar del último gran brote en EE.UU.), desde 1971 hasta 1982; el 86% eran cutáneas y en un 40% estaban implicadas cepas toxigénicas. La difteria cutánea es un reservorio importante de *C. diphtheriae* toxigénica en EE.UU., y su importación es, con frecuencia, el origen de casos esporádicos de difteria respiratoria. Hay un aumento de casos de difteria cutánea causada por *C. ulcerans* tras viajar a zonas tropicales o tras el contacto con animales.

PATOGENIA

C. diphtheriae, tanto toxigénica como no toxigénica, causa infección mucosa y cutánea, y rara vez es causa de infección local tras bacteriemia. El microorganismo suele quedarse en las capas superficiales de las lesiones cutáneas o en la mucosa respiratoria, induciendo inflamación local. La virulencia del microorganismo reside en su capacidad de producir la potente exotoxina polipeptídica, que inhibe la síntesis proteica, causa necrosis tisular local y desencadena una respuesta inflamatoria local. Durante los primeros días de infección respiratoria (normalmente en la faringe), se crea un denso coágulo necrótico de microorganismos, células epiteliales, fibrina, leucocitos y eritrocitos, inicialmente de color blanco y que progresó hasta que se convierte en una **pseudomembrana** adherente gris-marrón con aspecto de cuero (*diphtheria* significa «cuero» en griego).

Retirar dicha membrana es difícil, y bajo ella se observa una submucosa sangrante y edematosas. La parálisis del paladar y la hipofaringe es un efecto local temprano de la toxina diftérica. La absorción de la toxina puede dar lugar a manifestaciones sistémicas: necrosis de los túbulos renales, trombocitopenia, miocardiopatía y desmielinización. Debido a que estas dos últimas complicaciones pueden darse entre 2 y 10 semanas tras la infección mucocutánea, se sospecha que el mecanismo fisiopatológico, en algunos casos, puede ser de origen inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la infección por *C. diphtheriae* dependen de la localización anatómica de la lesión, del estado inmunitario del huésped y de la producción y la distribución sistémica de la toxina.

Difteria de las vías respiratorias

En la descripción clásica de 1.400 casos de difteria en California (1954), el principal foco de infección estuvo en las amígdalas o la faringe (94% de los casos), y la nariz y la laringe fueron las dos localizaciones siguientes en frecuencia. Tras un periodo de incubación de 2 a 4 días (intervalo: 1-10 días), se desarrollan signos y síntomas de inflamación local. La infección de la parte anterior de la nariz, que es más frecuente en los niños, causa una rinitis serosanguinolenta, purulenta y erosiva, con formación de membranas. Es característica la ulceración poco profunda de la nariz externa y del labio superior. En la **difteria amigdalina y faríngea**, el dolor de garganta es el síntoma universal precoz: solo la mitad de los pacientes presentan fiebre, y unos pocos tienen disfagia, disfonía, malestar o cefalea. La inflamación faríngea leve va seguida de la formación de membranas amigdalinas unilaterales o bilaterales, que pueden extenderse a la úvula (lo que puede causar parálisis mediada por toxina), el paladar blando, la orofaringe posterior, la hipofaringe o las áreas glóticas (fig. 214.1). El edema de tejidos blandos subyacente y las adenopatías pueden ofrecer un aspecto de cuello de toro. El grado de extensión local se correlaciona de forma directa con la postración profunda, el aspecto de cuello de toro y la mortalidad debida al compromiso de las vías respiratorias o a las complicaciones secundarias a la toxina (fig. 214.2).

La membrana adherente característica, la extensión más allá de las fauces, la disfagia y la relativa ausencia de fiebre ayudan a diferenciar la difteria de las **faringitis exudativas** causadas por *Streptococcus pyogenes* o el virus de Epstein-Barr. La angina de Vincent, la flebitis infecciosa con trombosis de las venas yugulares (síndrome de Lemierre) y la mucositis en pacientes que reciben quimioterapia suelen ser fáciles de distinguir por el contexto clínico. La infección de la laringe, la tráquea y los bronquios

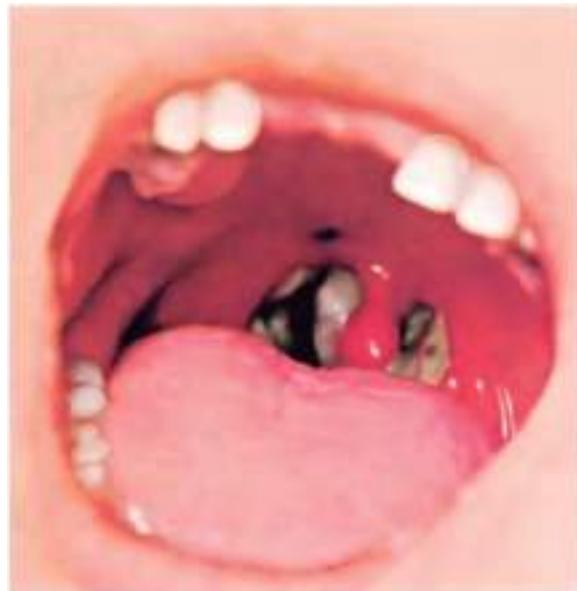


Fig. 214.1 Difteria amigdalina. (Por cortesía de Franklin H. Top, MD, Professor and Head of the Department of Hygiene and Preventive Medicine, State University of Iowa, College of Medicine, Iowa City, IA; y Parke, Davis & Company's Therapeutic Notes.)



Fig. 214.2 Difteria. Apariencia de cuello de toro en la linfadenopatía difterica cervical. (Por cortesía de los Centres for Disease Control and Prevention.)

puede ser primaria o una extensión secundaria de una infección faríngea. La disfonía, el estridor, la disnea y una tos parecida al crup son signos clave. La diferenciación entre epiglottitis bacteriana, laringotraqueobronquitis viral grave y traqueítis estafilocócica o estreptocócica se basa, en parte, en la relativa escasez de otros signos y síntomas en la difteria y, sobre todo, en la visualización de pseudomembranas adherentes en la laringoscopia y en la intubación.

Los pacientes con difteria laríngea tienen un riesgo importante de asfixia a causa del edema local de los tejidos blandos y de la obstrucción de las vías respiratorias por la membrana difterica, un conglomerado denso de epitelio respiratorio y coágulo necrótico. El establecimiento de una vía respiratoria artificial y la resección de las pseudomembranas son medidas que salvan la vida, pero los problemas obstructivos posteriores son frecuentes y las complicaciones sistémicas tóxicas, inevitables.

Difteria cutánea

La difteria cutánea clásica es una infección indolente y no progresiva caracterizada por una úlcera superficial ectímica que no se cura, con una membrana gris-marrón. Las infecciones cutáneas diftericas no siempre pueden diferenciarse del impétigo estreptocócico o estafilocócico y, con frecuencia, estas afecciones coexisten. En la mayoría de los casos, un proceso primario —como dermatosis, laceraciones, quemaduras, mordeduras o impétigo— es infectado secundariamente por *C. diphtheriae*. Las extremidades suelen estar más afectadas que el tronco o la cabeza. Son típicos el dolor, la inflamación, el eritema y el exudado. La hiperestesia o la hipoestesia local son raras. En una minoría de pacientes con difteria cutánea se produce colonización de las vías respiratorias o infección sintomática con complicaciones tóxicas. Entre los adultos infectados en el brote de Seattle, un 3% de aquellos con infecciones cutáneas y un 21% de aquellos con infección nasofaríngea sintomática, con o sin afectación de la piel, mostraron miocarditis, neuropatía o complicaciones respiratorias obstructivas. Todos habían recibido al menos 20.000 unidades de antitoxina equina en el momento de la hospitalización.

Infecciones en otras localizaciones

C. diphtheriae puede causar infecciones mucocutáneas en otras localizaciones, como el oído (otitis externa), el ojo (conjuntivitis purulenta y ulcerosa) y el tracto genital (vulvovaginitis purulenta y ulcerosa). El contexto clínico, la ulceración, la formación de membranas y el sangrado submucoso ayudan a diferenciar la difteria de otras causas bacterianas y virales. Se han descrito casos raros de septicemia, que son casi siempre mortales. Se pueden producir casos esporádicos de endocarditis y, en varios países, ha habido casos agrupados en consumidores de drogas por vía parenteral; la puerta de entrada es probablemente la piel, y casi todas las cepas son no toxigénicas. También se han observado casos esporádicos de artritis piógena, sobre todo por cepas no toxigénicas, en adultos y en niños. Los diferoídes aislados en localizaciones estériles no deben considerarse de forma rutinaria contaminantes sin un cuidadoso estudio del contexto clínico.

DIAGNÓSTICO

Las muestras para cultivo se deben obtener de la nariz y de la faringe, y de cualquier otra lesión cutaneomucosa. Se debe recoger una porción de membrana para cultivo junto con el exudado subyacente. Se debe notificar al laboratorio para que se utilicen medios selectivos. *C. diphtheriae* sobrevive a la desecación. Si se ha obtenido en un lugar alejado, se puede obtener una muestra con escobillón y guardarla en un envoltorio con gel de silice para enviarla a un laboratorio de referencia. El examen directo de un frotis con tinción de Gram o con anticuerpos fluorescentes específicos no es fiable. Los microorganismos corineformes que se aíslen en cultivos deben identificarse a nivel de especie y, en el caso de tratarse de *C. diphtheriae*, se realizarán pruebas de toxicogenicidad y sensibilidad. Se recomienda enviar todos los aislados a un laboratorio de referencia. En EE.UU., los laboratorios de pertussis y difteria de los Centres for Disease Control and Prevention (CDC) proporcionan apoyo a los departamentos de salud locales y estatales que lo necesiten en relación con el aislamiento, la identificación y la subtipificación de *C. diphtheriae* y de *C. ulcerans*.

COMPLICACIONES

La obstrucción del tracto respiratorio por pseudomembranas puede requerir broncoscopia o intubación y ventilación mecánica. Existen otros dos tejidos normalmente alejados de los puntos de infección por *C. diphtheriae* que pueden verse afectados de forma significativa por la **toxina difterica**: el corazón y el sistema nervioso.

Miocardiopatía tóxica

La miocardiopatía tóxica se produce aproximadamente en un 10-25% de los pacientes con difteria respiratoria, y es responsable de un 50-60% de las muertes. En la mayoría de los pacientes, se pueden detectar signos sutiles de miocarditis, en especial en los ancianos, pero el riesgo de complicaciones significativas se correlaciona de forma directa con la extensión y la gravedad de la enfermedad exudativa local orofaringea, así como con el retraso en la administración de antitoxina. La primera evidencia de toxicidad cardiaca suele aparecer en la segunda o la tercera semana de la enfermedad, según mejora la clínica faríngea, pero puede ser de tipo agudo y presentarse en la primera semana, un signo de mal pronóstico, o surgir insidiosamente en la sexta semana. La taquicardia desproporcionada para la fiebre suele ser habitual, y puede demostrar toxicidad cardiaca o disfunción del sistema nervioso autónomo. Es frecuente encontrar en el electrocardiograma un intervalo PR alargado y cambios en el segmento ST y la onda T; a veces se ha detectado, por ecocardiograma, miocardiopatía hipertrófica o dilatada. Puede haber **disritmias** cardíacas únicas o progresivas como bloques de primer, segundo o tercer grado. Los resultados pueden mejorarse con marcapasos transvenosos temporales. También se han descrito disociación auriculoventricular y taquicardia ventricular, esta última con una elevada mortalidad asociada. La insuficiencia cardiaca congestiva puede tener un inicio insidioso o agudo. La elevación plasmática de la concentración de aspartato aminotransferasa es paralela a la gravedad de la mionecrosis. La disritmia grave tiene un pronóstico mortal. En cuanto a los hallazgos histológicos *post mortem*, son variables: poca o difusa mionecrosis con una respuesta inflamatoria aguda. La recuperación de la miocardiopatía tóxica suele ser completa, aunque los que sobreviven a disritmias graves pueden sufrir defectos de conducción permanentes.

Neuropatía tóxica

Las complicaciones neurológicas se corresponden con la gravedad de la infección primaria y son de inicio multifásico. Unas 2 o 3 semanas después del inicio de la inflamación orofaríngea suele aparecer hipoestesia y **parálisis** local del paladar blando. Despues puede producirse una debilidad de los nervios de la faringe posterior, la laringe y la cara, que da lugar a una voz nasal, dificultad para tragar y riesgo de muerte por aspiración. Las **neuropatías craneales** se originan de forma característica en la quinta semana y producen parálisis oculomotoria y ciliar, que puede provocar estrabismo, visión borrosa o dificultad para la acomodación. La **polineuropatía** simétrica desmielinizante comienza en un plazo de 10 días a 3 meses tras la infección faríngea y causa, sobre todo, insuficiencia motora con disminución de los reflejos tendinosos. En la polineuropatía difterica, los estudios de velocidad de conducción nerviosa y el líquido cefalorraquídeo son indistinguibles de los del síndrome de Guillain-Barré. Despues puede sobrevenir una parálisis diafragmática. Es probable que la recuperación neurológica sea completa. Rara vez, al cabo de 2 o 3 semanas tras el inicio de la enfermedad, la disfunción de los centros vasomotores puede causar hipotensión o insuficiencia cardiaca.

La recuperación de la miocarditis y la neuritis suele ser completa, aunque, con frecuencia, es lenta. Los corticoides no reducen estas complicaciones y no se recomiendan.

TRATAMIENTO

La **antitoxina** específica es la piedra angular del tratamiento y se debe administrar de acuerdo al diagnóstico clínico. Debido a que neutraliza solo a la toxina libre, su eficacia disminuye según pasa el tiempo desde el inicio de los síntomas mucocutáneos. La antitoxina diftérica equina en EE.UU. solo está disponible en los CDC. Los médicos que se enfrenten a un caso sospechoso de difteria en EE.UU. pueden contactar con el CDC Emergency Operations Center (770-488-7100, 24 horas al día). La antitoxina se administra en una sola dosis empírica de 20.000-100.000 unidades, según el grado de toxicidad, la localización y el tamaño de la membrana, y la duración de la enfermedad. Antes de administrar antitoxina hay que realizar una prueba cutánea, y los pacientes que tengan una prueba cutánea positiva o antecedentes de reacción de hipersensibilidad a proteínas equinas deben ser desensibilizados. Es probable que no tenga ningún valor en el tratamiento de las lesiones cutáneas locales, pero, aun así, se puede usar por prudencia, ya que se pueden producir secuelas tóxicas. Los preparados comerciales de inmunoglobulina intravenosa contienen títulos bajos de anticuerpos contra la toxina diftérica; su empleo en el tratamiento de la difteria no está probado ni aprobado. Tampoco se recomienda la antitoxina en los portadores asintomáticos.

El **tratamiento antibiótico** se indica para interrumpir la producción de toxina, tratar la infección localizada y prevenir la transmisión del microorganismo a las personas cercanas. *C. diphtheriae* suele ser sensible a varios fármacos *in vitro*, como las penicilinas, la eritromicina, la clindamicina, la rifampicina y la tetraciclina. Es frecuente encontrar resistencia a la eritromicina en aquellas poblaciones en las que se ha empleado mucho ese antibiótico, y también se ha detectado resistencia a la penicilina. Tan solo se recomienda el uso de eritromicina o penicilina; la eritromicina es ligeramente superior a la penicilina en la erradicación del estado de portador nasofaríngeo. Un tratamiento adecuado es la **eritromicina** (40-50 mg/kg/día v.o. o i.v. divididos en tomas cada 6 horas; máximo: 2 g/día), la **penicilina G cristalina acuosa** (100.000-150.000 unidades/kg/día i.v. o i.m. divididas en tomas cada 6 horas), o la **penicilina procaina** (300.000 unidades/12 horas i.m. en los que pesan menos de 10 kg; 600.000 unidades/12 horas i.m. en los que pesan más de 10 kg) durante 14 días. Cuando el paciente pueda pasar a la vía oral se administra penicilina V oral (250 mg cuatro veces al día). El **tratamiento antibiótico no sustituye a la terapia con antitoxina**. Algunos pacientes con difteria cutánea han sido tratados durante 7-10 días. La eliminación del microorganismo se debe documentar con dos cultivos sucesivos con resultado negativo, como mínimo, de la nariz y de la faringe (o de la piel), obtenidos con un intervalo de 24 horas tras completar el ciclo de tratamiento. Se repite la terapia con eritromicina si cualquiera de los cultivos resulta positivo para *C. diphtheriae*.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Se instauran **precauciones de aislamiento** tipo gotas en los pacientes con difteria faríngea; en los pacientes con difteria cutánea se instauran **precauciones de contacto** hasta que los resultados de los cultivos posteriores al tratamiento sean negativos. Las heridas cutáneas se limpian en profundidad con agua y jabón. El reposo en cama es esencial durante la fase aguda, por lo general durante 2 semanas o más, hasta que pase el riesgo de lesión cardiaca sintomática. La vuelta a la actividad física vendrá guiada por el grado de toxicidad y la afectación cardiaca.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con difteria depende de la virulencia del microorganismo (la subespecie *gravis* tiene la tasa más alta de mortalidad), la edad del paciente, el estado de inmunización, la localización de la infección y la prontitud en la administración de la antitoxina. La mayoría de las muertes por difteria se deben a la obstrucción mecánica por la difteria laríngea o por la difteria en cuello de toro, y a las complicaciones derivadas de la miocarditis. La tasa de mortalidad por difteria respiratoria de casi el 10% de los casos no ha variado en los últimos 50 años; en un brote ocurrido en Vietnam en 2004 la tasa fue del 8%. Durante la recuperación está indicada la administración de toxoide diftérico para completar las primeras series de dosis de recuerdo de inmunización, ya que no todos los pacientes desarrollan anticuerpos contra la toxina diftérica tras la infección.

PREVENCIÓN

La protección contra la enfermedad grave causada por infección por *C. diphtheriae* importada o autóctona depende de la inmunización. El mínimo nivel protector de antitoxina de difteria se estima en 0,01-0,10 UI/ml; el límite protector preciso no se ha definido. En los brotes, un 90% de los individuos con enfermedad clínica tienen una cantidad de anticuerpos menor de 0,01 UI/ml, y un 92% de los portadores asintomáticos tiene valores superiores a 0,1 UI/ml. En estudios de seguimiento inmunológico en EE.UU. y en Europa occidental, donde casi se ha alcanzado la inmunización universal durante la infancia, se ha visto que desde un 25 hasta más de un 60% de los adultos carecen de niveles protectores de antitoxina, con niveles muy bajos sobre todo en los ancianos.

Todos los casos sospechosos de difteria se deben comunicar a las autoridades sanitarias locales y estatales. El fin de la investigación es prevenir los casos secundarios en los individuos expuestos y detectar las fuentes y los portadores para interrumpir la extensión de la enfermedad a individuos no expuestos. La tasa de portadores entre quienes conviven con un caso de difteria es del 0-25%. El riesgo de desarrollo de difteria por la exposición a un caso en el hogar es aproximadamente del 2%, y del 0,3% tras el contacto con un portador.

Contactos con casos asintomáticos

Todas las personas que convivan con un paciente y las que tengan contacto respiratorio cercano o contacto físico habitual con él recibirán un seguimiento clínico estrecho durante los 7 días del periodo de incubación. Se realizarán cultivos de la nariz, la faringe y las lesiones cutáneas. La profilaxis antibiótica se supone efectiva y se administrará con independencia del estado de inmunización, empleando una única inyección de penicilina G benzatina (600.000 U i.m. en pacientes menores de 6 años de edad o 1.200.000 unidades i.m. en pacientes mayores de 6 años de edad) o eritromicina (40-50 mg/kg/día v.o. divididos en cuatro tomas durante 10 días; máximo: 2 g/día). La vacuna con toxoide diftérico, en una presentación adecuada a la edad, se administra a individuos inmunizados que no han recibido una dosis de recuerdo en los últimos 5 años. Los niños que no hayan recibido su cuarta dosis deberán ser vacunados. Aquellos que hayan recibido menos de tres dosis de toxoide diftérico o cuyo estado de inmunización se desconozca serán inmunizados con una preparación adecuada a la edad, según el esquema de vacunación primaria.

Portadores asintomáticos

Cuando se identifica un portador asintomático, se administra de inmediato una profilaxis antibiótica durante 10-14 días y una preparación de toxoide diftérico adecuada a la edad, si no se ha recibido una dosis de recuerdo en el último año. Se coloca a los individuos bajo aislamiento respiratorio tipo gotas (colonización de las vías respiratorias) o bajo aislamiento cutáneo (solo colonización cutánea) hasta que los resultados de al menos dos cultivos consecutivos, obtenidos con una diferencia de 24 horas tras el fin del tratamiento, sean negativos.

Se repiten los cultivos a partir de las 2 semanas desde el fin del tratamiento, tanto para los pacientes como para los portadores; si los resultados son positivos, se administra un ciclo adicional de 10 días de eritromicina oral, con cultivos de seguimiento. Se deben realizar pruebas de sensibilidad, ya que se han descrito casos de resistencia a eritromicina. Ningún antibiótico erradica el estado de portador en el 100% de los individuos. En un informe no se consiguió la erradicación en un 21% de los portadores tras un único ciclo de antibiótico. En los hospitales modernos, la transmisión de la difteria es rara. Solo se tratará como contactos a aquellas personas que tengan un contacto inusual con las secreciones respiratorias u orales. La investigación de los contactos casuales de los pacientes y de los portadores, o de las personas de la comunidad sin exposición conocida, ha mostrado tasas de portadores muy bajas y no se recomienda hacerla por rutina.

Vacuna

La única medida de control eficaz para proporcionar unos niveles protectores constantes y para disminuir la gravedad de la enfermedad por *C. diphtheriae* es la inmunización universal con toxoide diftérico a lo largo de la vida. Aunque la inmunización no evita el estado de portador respiratorio o cutáneo de *C. diphtheriae* toxicogénica, sí disminuye la extensión tisular local, previene las complicaciones tóxicas, disminuye la transmisión del microorganismo y proporciona inmunidad de rebaño cuando al menos un 70-80% de la población está inmunizada.

El toxoide diftérico se prepara tratando la toxina con formaldehído, con potencia estandarizada y adsorbido a sales de aluminio, para aumentar la inmunogenicidad. Se han formulado dos preparaciones de toxoide diftérico

según el límite de floculación (Lf), una medida de la cantidad de toxoide. Las preparaciones pediátricas (6 meses-6 años de edad) (es decir, DTPa [toxoides diftérico y tetánico y toxina acelular], DT [toxoides diftérico y tetánico]) contienen 6,7-25 unidades Lf de toxoide por dosis de 0,5 ml; la preparación para adulto (es decir, dT; 10% de la dosis pediátrica de toxoide diftérico, Tdpa [vacuna de baja carga de toxoides diftérico y tetánico y toxina acelular]) contiene no más de 2 unidades Lf de toxoide por dosis de 0,5 ml. La formulación más potente (D) se utiliza en las series primarias de vacunación y en las dosis de recuerdo para los niños de hasta 6 años, debido a su mayor inmunogenicidad y su mínima reactogenicidad. En los individuos de 7 años o más se recomienda dT en las series primarias y en las dosis de recuerdo, porque la concentración más baja de toxoide es lo bastante inmunogénica y porque, con la edad, al aumentar el contenido de toxoide se aumenta la reactogenicidad.

En los niños desde 6 semanas hasta 6 años se administran cinco dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D) (preferiblemente DTPa) en una primera serie, que incluye dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, más una cuarta dosis como parte integral de la serie primaria, a los 15-18 meses. A los 4-6 años de edad se administra una dosis de recuerdo (a menos que la cuarta dosis primaria se haya aportado a la edad de 4 años o más). Para niños de 7 años o mayores que no hayan sido previamente vacunados, se administran tres dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica de bajo nivel (d), en una serie primaria de dos dosis separadas por 4 semanas y una tercera a los 6-12 meses de la segunda dosis. La primera dosis debe ser Tdpa, y las dosis posteriores deben ser Td. La única contraindicación del toxoide diftérico y del téton es el antecedente de una reacción neurológica o de hipersensibilidad grave tras una dosis previa. En los niños menores de 7 años en los que está contraindicada la vacuna de *B. pertussis*, se emplea DT. Los que han comenzado la inmunización con DTPa o DT antes del primer año de edad deben recibir un total de cinco dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D) antes de los 6 años. En aquellos que comienzan la inmunización aproximadamente al cumplir el primer año de edad, la serie primaria es de tres dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D), con un recuerdo a los 4-6 años, a menos que la tercera dosis se diese después de los 4 años.

Se recomienda una dosis de recuerdo, compuesta por una preparación adulta de Tdpa, a los 11-12 años de edad. Los adolescentes de 13-18 años que no hayan recibido la dosis de recuerdo Td o Tdpa a los 11-12 años o en quienes hayan pasado 5 años o más desde la dosis de recuerdo Td también deben recibir una dosis única de Tdpa si han completado las series DTP/DTPa.

No existe ninguna asociación conocida de DT o Td con riesgo de convulsiones. Los efectos secundarios locales, por sí solos, no impiden su uso. El paciente que experimenta una reacción de hipersensibilidad tipo Arthus o una temperatura superior a 39,3 °C tras una dosis de Td, lo cual es raro, suele tener niveles altos de antitoxina tetánica en plasma y no debe recibir Td más de una vez cada 10 años, incluso si presenta heridas con riesgo de infección tetánica. Las preparaciones DT o Td pueden administrarse junto con otras vacunas. Las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), meningocócica y neumocócica, que contienen toxoide diftérico (PRP-D) o la variante de la toxina diftérica, la proteína CRM₁₉₇, no son sustitutos de la inmunización con el toxoide diftérico y no parecen afectar a la reactogenicidad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 215

Listeria monocytogenes

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

La listeriosis en los seres humanos la causa, sobre todo, *Listeria monocytogenes*, una de las seis especies del género *Listeria*, de distribución amplia en la naturaleza y a lo largo de la cadena alimentaria. Se suele encontrar un reservorio animal que origina las infecciones en los seres humanos que, a su vez, son más frecuentes en los más pequeños y en los más mayores. Entre la población pediátrica predominan las infecciones perinatales y suelen ser

secundarias a la infección o la colonización materna. Después del periodo neonatal, la infección es más frecuente en los niños y los adultos *immunodeprimidos* (generalmente con deficiencias de células T) y en los ancianos. Para la mayoría de la gente, el principal riesgo de infección por *Listeria* es la transmisión por alimentos. En EE.UU., los brotes por causa alimentaria se deben a productos lácteos tratados de forma inadecuada y a vegetales contaminados, y afectan sobre todo a los mismos individuos con alto riesgo de enfermedad esporádica.

ETIOLOGÍA

Los miembros del género *Listeria* son bacilos grampositivos anaerobios facultativos, móviles, no formadores de esporas y catalasa-positivos. En el laboratorio, *Listeria* puede distinguirse de otros bacilos grampositivos por su característica motilidad por voldeo y su crecimiento a temperatura fría (4-10 °C). Las seis especies de *Listeria* se dividen en dos grupos genéticamente diferentes, según los estudios de hibridación ADN-ADN. Un grupo contiene la especie *L. grayi*, considerada no patogénica. El segundo grupo contiene cinco especies: las no hemolíticas *L. innocua* y *L. welshimeri*, y las hemolíticas *L. monocytogenes*, *L. seeligeri* y *L. ivanovii*. Esta última es patogénica en animales, y la gran mayoría de las enfermedades en humanos y animales se deben a *L. monocytogenes*.

Se ha intentado la subtipificación de *L. monocytogenes* para fines epidemiológicos con el empleo del antígeno termoestable somático O y el termolábil flagelar H, la fagotipificación, la electroforesis en gel de campo pulsado, la ribotipificación y la electroforesis enzimática multifocal. La tipificación electroforética demuestra la estructura clonal de las poblaciones de *L. monocytogenes*, así como la existencia de poblaciones compartidas entre las fuentes animales y humanas. La subtipificación es un componente importante para determinar si los casos están conectados o son esporádicos, pero, por lo general, requiere la colaboración con un laboratorio especializado.

Para establecer una identificación de *L. monocytogenes* suele bastar con pruebas bioquímicas seleccionadas, junto con la demostración de la motilidad por voldeo, la formación de un velo en forma de paraguas bajo la superficie del medio semisólido, hemólisis y una típica prueba de monofosfato de adenosina cíclico.

EPIDEMIOLOGÍA

Listeria monocytogenes se encuentra en la naturaleza, se ha aislado en todos los entornos ambientales y se asocia a una enfermedad epizoótica y a más de 42 especies de animales domésticos y salvajes y 22 especies de aves que lo portan. La enfermedad epizoótica en grandes animales (como las ovejas y el ganado vacuno) se ha asociado con los abortos y con «enfermedad del rodeo», una forma de meningitis basilar. *L. monocytogenes* se ha aislado en aguas de desecho, en el forraje y en la tierra, donde sobrevive durante más de 295 días. Rara vez se produce la transmisión entre humanos, excepto en la transmisión maternofetal. La incidencia anual de listeriosis disminuyó un 36% entre 1996 y 2004, y ha permanecido al mismo nivel desde entonces. Sin embargo, se siguen produciendo brotes. En 2011 se rastreó un brote con 84 casos y 15 fallecimientos en 19 estados en melones cantalupos a partir de un único origen. Los casos fueron conectados por medio del empleo de electroforesis en gel de campo pulsado, que mostró que cuatro cepas diferentes tenían el mismo origen. La tasa de infecciones listeriosicas varía según los estados. La listeriosis humana epidémica se ha asociado a la transmisión alimentaria en algunos brotes importantes, sobre todo debido a quesos blandos caducados; leche y productos lácteos mal pasteurizados; carnes crudas y preparados precocinados de vaca, cerdo y pollo; carne y ensaladas envasadas contaminadas; y también vegetales, frescos o congelados, que han crecido en granjas con suelo contaminado por las heces de los animales colonizados. Los brotes de toxoinfección alimentaria de 2016 se debieron a leche cruda, ensaladas envasadas y vegetales congelados. La capacidad de *L. monocytogenes* de crecer a temperaturas de hasta 4 °C aumenta el riesgo de transmisión a partir de quesos blandos caducados y comida contaminada almacenada. La listeriosis es una causa poco frecuente, pero reconocida como importante, de septicemia y meningitis neonatales. Se han producido pequeños brotes nosocomiales de transmisión persona a persona en los servicios obstétricos y en las guarderías de hospitales. La listeriosis esporádica endémica está menos caracterizada. Las vías probables de transmisión son la alimentaria y la zoonótica. La transmisión zoonótica con infecciones cutáneas se da entre los veterinarios y los granjeros que tratan con animales enfermos.

Los casos notificados de listeriosis se acumulan en las edades extremas de la vida. Algunos estudios muestran tasas más altas en los hombres y un predominio estacional al final del verano y en el otoño en el hemisferio norte. fuera del periodo neonatal y durante el embarazo, la enfermedad se suele presen-

Tabla 215.1 Tipos de infección por *Listeria monocytogenes*

Listeriosis del embarazo
Listeriosis neonatal
Inicio precoz
Inicio tardío
Brotes de toxifiinfección alimentaria/gastroenteritis febril
Listeriosis en niños y adultos sanos (rara)
Infecciones focales por <i>Listeria</i> (p. ej., meningitis, endocarditis, neumonía, absceso hepático, osteomielitis, artritis séptica)
Listeriosis en inmunodeprimidos
Neoplasias linfohematógenas
Enfermedades vasculares del colágeno
Diabetes mellitus
Infección por VIH
Receptores de trasplante
Insuficiencia renal en diálisis peritoneal
Listeriosis del anciano

Tabla 215.2 Características de la listeriosis neonatal precoz y tardía

INICIO PRECOZ (<5 DÍAS)	INICIO TARDÍO (≥5 DÍAS)
Cultivos maternos positivos para <i>Listeria</i>	Cultivos maternos negativos para <i>Listeria</i>
Complicaciones obstétricas	Gestación sin complicaciones
Parto prematuro	Parto a término
Bajo peso al nacer	Peso normal al nacer
Septicemia neonatal	Meningitis neonatal
Media de edad al inicio: 1,5 días	Media de edad al inicio: 14,2 días
Tasa de mortalidad 30%	Tasa de mortalidad 10% Brote nosocomial

tar en los pacientes con inmunosupresión, con un riesgo 100-300 veces mayor entre los pacientes VIH-positivos y los ancianos (tabla 215.1). En un estudio de vigilancia reciente realizado en Inglaterra, las neoplasias dieron cuenta de un tercio de los casos, con un riesgo especial asociado con cáncer en las personas de edad avanzada.

El periodo de incubación, que se define solo para la enfermedad alimentaria de fuente común, es de 21-30 días, pero en algunos casos puede ser mayor. En un 1-5% de las personas sanas y en un 5% de los trabajadores de los mataderos se ha descrito estado de portador asintomático y excreción fecal, pero la duración de dicha excreción, cuando se ha estudiado, ha sido corta (menos de 1 mes).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Uno de los principales conceptos de la anatomía patológica y la patogenia de *Listeria* es su capacidad para sobrevivir como patógeno intracelular. *Listeria* incita una respuesta mononuclear y la elaboración de citocinas, produciendo una enfermedad multisistémica, en particular meningitis piógena. Se han descrito reacciones granulomatosas y formación de microabscesos en muchos órganos, incluidos el hígado, los pulmones, las glándulas suprarrenales, los riñones, el sistema nervioso central (SNC) y, sobre todo, la placenta. Los modelos animales muestran *translocación*, el paso de microorganismos intraluminales a través de la mucosa intestinal intacta; no se sabe si esto mismo ocurre en los seres humanos. El examen histológico de tejidos, incluida la placenta, muestra inflamación granulomatosa y formación de microabscesos. Los microorganismos intracelulares pueden observarse con frecuencia con empleo de tinciones especiales.

PATOGENIA

Listeria normalmente penetra en el huésped a través del tubo digestivo. La acidez gástrica aporta una cierta protección, y los medicamentos que elevan el pH gástrico pueden favorecer la infección. Los estudios de diseminación intra- e intercelular de *L. monocytogenes* revelan una patogenia compleja. Se identifican cuatro etapas patogénicas: internalización por fagocitosis, escape de la vacuola fagocítica, nucleación de filamentos de actina y diseminación de célula a célula. La **listeriolisina**, una hemolisina que es el factor de virulencia mejor caracterizado, probablemente media en la lisis de las vacuolas y es la responsable de la zona de hemólisis alrededor de las colonias en los cultivos sólidos que contienen sangre. En la diseminación de célula a célula, la locomoción se realiza a través de la polimerización sensible a la citocalasina de los filamentos de actina, que extruyen la bacteria en pseudópodos; estos, a su vez, son fagocitados por las células adyacentes, y necesitan escapar de una vacuola con doble membrana. Este mecanismo protege a la bacteria intracelular de la acción de la inmunidad humoral, y es el responsable de la necesidad, bien conocida, de la activación, mediada por células T, de los monocitos por parte de linfocinas para eliminar la infección y establecer la inmunidad. Parece que la secreción de monofosfato de adenosina cíclico por las bacterias induce la producción de interferón por parte del huésped, lo que activa el sistema inmunitario para luchar contra el microorganismo. El riesgo significativo de listeriosis en pacientes con depresión de la inmunidad por células T muestra el papel de esta rama del sistema inmunitario. El papel

de los anticuerpos opsonizantes en la protección contra la infección no se conoce con claridad. Además, los sideróforos recogen hierro del huésped, lo que facilita el crecimiento del microorganismo y explica probablemente el riesgo relativamente mayor de listeriosis en los síndromes de sobrecarga de hierro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la listeriosis depende mucho de la edad del paciente y de las circunstancias de la infección.

Listeriosis en el embarazo

Las mujeres embarazadas tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones por *Listeria* (aproximadamente 20 veces más que las mujeres no embarazadas), debido probablemente a un deterioro relativo de la inmunidad celular. *L. monocytogenes* ha crecido en cultivos fetales y de placenta de embarazos que terminaron en abortos espontáneos. La presentación habitual es en el segundo y el tercer trimestre como un síndrome gripeal que puede dar lugar a una siembra de los contenidos uterinos por bacteriemia. La listeriosis materna rara vez es grave, pero se han descrito casos de meningitis durante el embarazo. La identificación y el tratamiento en esta etapa se asocian a una evolución gestacional normal, y el feto puede no estar infectado, incluso si la madre no recibe tratamiento. En otros casos, la listeriosis placentaria da lugar a la infección del feto, lo que puede relacionarse con abortos o con partos prematuros. Los partos de prematuros infectados llevan una mortalidad infantil muy elevada. La enfermedad diseminada se manifiesta al nacer, con frecuencia por un exantema pustuloso difuso. La infección de la madre suele resolverse sin tratamiento específico tras el parto, pero puede presentarse fiebre posparto e infección de los loquios.

Listeriosis neonatal

Se reconocen dos presentaciones clínicas de la listeriosis neonatal: enfermedad neonatal de inicio precoz (con menos de 5 días de edad, generalmente entre 1 y 2 días después del nacimiento), que es una forma ante todo **septicémica**; y enfermedad neonatal de inicio tardío (con más de 5 días de edad, y una media de 14 días de vida), que es una forma predominantemente **meningítica** (tabla 215.2). Las principales características de las dos presentaciones son similares a los síndromes clínicos descritos para el estreptococo del grupo B (v. cap. 211).

La **enfermedad precoz** se debe a infecciones leves transplacentarias o ascendentes desde el tracto genital femenino. Existe una fuerte asociación entre el aislamiento de *L. monocytogenes* en el tracto genital materno, las complicaciones obstétricas, la prematuridad y la septicemia neonatal con afectación multiorgánica, incluida la presencia de exantema, sin localización en el SNC (fig. 215.1). La tasa de mortalidad es de aproximadamente un 20-30%.

Se conoce poco sobre la epidemiología de la **enfermedad tardía**. El inicio suele ser tras el quinto día de vida y antes del día 30. Los niños afectados, con frecuencia, han nacido a término; los cultivos en la madre son negativos y esta no presenta síntomas. El síndrome de presentación suele ser una



Fig. 215.1 *Listeria monocytogenes*. El exantema generalizado maculopapular presente al nacimiento desaparece a las pocas horas de vida. (De Benítez-Segura I, Fiol-Jaume M, Balliu PR, Tejedor M: *Listeria monocytogenes: generalized maculopapular rash may be the clue*, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 98(1):F64, 2013, Fig 1.)

meningitis purulenta con afectación del parénquima cerebral que, si se trata bien, tiene una mortalidad menor del 20%.

Infecciones posnatales

La listeriosis fuera del periodo neonatal puede presentarse en raras ocasiones en niños por lo demás sanos, pero se asocia con más frecuencia con estados de inmunodepresión o neoplasias (especialmente linfomas). Cuando está asociada con brotes de toxoинфекción alimentaria, la enfermedad puede cursar con síntomas gastrointestinales (GI) o con cualquiera de los síndromes de *Listeria*. La presentación clínica suele ser la meningitis, con menos frecuencia la septicemia y, rara vez, otra afectación del SNC como la cerebritis, la meningoencefalitis, el absceso cerebral o el absceso de la médula espinal. También puede aparecer en un foco fuera del SNC, como una artritis infecciosa, una osteomielitis, una endocarditis, una peritonitis (asociada con diálisis peritoneal) o un absceso hepático. No se sabe si los frecuentes síntomas GI son el resultado de una infección entérica, ya que la vía de adquisición con frecuencia es desconocida.

DIAGNÓSTICO

Se debe incluir la listeriosis en el diagnóstico diferencial de las infecciones del embarazo, la septicemia y la meningitis neonatales y la septicemia o la meningitis de los niños mayores con neoplasias, bajo tratamiento inmunosupresor o que han sido sometidos a trasplante. El diagnóstico se establece con el cultivo de *L. monocytogenes* en sangre o en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Cuando la infección intrauterina resulte en un parto prematuro o en una septicemia neonatal de inicio precoz, se deben obtener cultivos del cérvix, la vagina, los loquios y, si es posible, la placenta. Los cultivos de infecciones en espacios cerrados también pueden resultar útiles. Es importante avisar al laboratorio en los casos sospechosos, para que los aislados de *Listeria* no se interpreten como díferentes contaminantes.

También resulta útil realizar un examen histológico de la placenta. Ya existen pruebas moleculares que detectan *L. monocytogenes* en muestras de LCR. Las pruebas serológicas no han mostrado utilidad.

Diagnóstico diferencial

La listeriosis es indistinguible en el plano clínico de la septicemia y la meningitis neonatales debidas a otros microorganismos. La presencia de monocitosis en sangre periférica sugiere la posibilidad de listeriosis. La linfocitosis o la monocitosis pueden ser moderadas o importantes. Después del periodo neonatal, la infección del SNC por *L. monocytogenes* produce fiebre, cefalea, convulsiones y signos de irritación meníngea. De forma característica, puede estar afectado el tronco cerebral. La concentración de leucocitos puede oscilar entre normal y levemente elevada,

y los hallazgos en el LCR son variables y menos llamativos que en las causas más comunes de meningitis bacteriana. Pueden predominar los leucocitos polimorfonucleares o las células mononucleares, con cambios de polimorfonucleares a células mononucleares en muestras de punciones lumbares secuenciales. La glucorraquia puede ser normal, pero una hipoglucorraquia refleja la gravedad de la infección. La concentración de proteínas en el LCR tiene una elevación moderada. *L. monocytogenes* se aísla en la sangre en un 40-75% de los casos de meningitis debidos a este microorganismo. Las infecciones focales profundas, como la endocarditis, la osteomielitis y los abscesos hepáticos por *L. monocytogenes*, no son distinguibles en la clínica de las originadas por los microorganismos que con más frecuencia causan infección en estas localizaciones. Se deben sospechar infecciones cutáneas en los pacientes con antecedentes de contacto con animales, sobre todo con los productos para la concepción.

TRATAMIENTO

El surgimiento de múltiples resistencias antibióticas obliga a realizar de rutina pruebas de sensibilidad de todos los aislados. El tratamiento de elección es la **ampicilina** sola (100-200 mg/kg/día i.v. cada 6 horas; 200-400 mg/kg/día i.v. cada 6 horas si existe meningitis) o en combinación con un **aminoglucósido** (5-7,5 mg/kg/día i.v. cada 8 horas). El aminoglucósido favorece la actividad bactericida y se recomienda generalmente en casos de endocarditis y meningitis. La dosis para los adultos es 4-6 g/día de ampicilina divididos en dosis cada 6 horas más un aminoglucósido. En caso de meningitis, debe doblarse la dosis de ampicilina. Los neonatos requieren especial atención en cuanto a las dosis, ya que necesitan intervalos más largos entre dosis por la mayor semivida de los antibióticos en su organismo. *L. monocytogenes* no es sensible a las cefalosporinas, incluidas las de tercera generación. Si se emplean estos antibióticos como tratamiento empírico de la septicemia o la meningitis neonatal, resulta esencial añadir ampicilina por la posible infección por *L. monocytogenes*. Otras opciones alternativas a la ampicilina son la vancomicina, la vancomicina más un aminoglucósido, la trimetoprima-sulfametoaxazol y la eritromicina. La duración del tratamiento es de 2 a 3 semanas, con la recomendación de 3 semanas en las personas inmunodeprimidas o en los pacientes con meningitis. En los casos de endocarditis, absceso cerebral u osteomielitis, el tratamiento es más largo. Es innecesario el tratamiento antibiótico para la gastroenteritis sin enfermedad invasiva.

PRONÓSTICO

La listeriosis gestacional precoz puede asociarse con abortos, aunque se ha descrito infección materna sin afectación fetal. No existen evidencias convincentes sobre la asociación de *L. monocytogenes* con los abortos de repetición en los seres humanos. La tasa de mortalidad es mayor del 50% en los niños prematuros infectados en el útero, del 30% en la septicemia neonatal de inicio precoz, del 15% en la meningitis neonatal de inicio tardío y menor del 10% en los niños mayores con tratamiento adecuado precoz. Se ha descrito retraso mental, hidrocefalia y otras secuelas del SNC en pacientes que han sobrevivido a una meningitis por *Listeria*.

PREVENCIÓN

La listeriosis se puede prevenir con la pasteurización y cocinando los alimentos. También puede ser beneficioso irradiar los productos cárnicos. Se debe evitar el consumo de lácteos no pasteurizados o sin los procesos adecuados, sobre todo quesos blandos; de carnes no cocinadas o precocinadas que se han almacenado a más de 4 °C durante mucho tiempo y de vegetales sin lavar (tabla 215.3). Esto cobra especial importancia durante el embarazo y en las personas inmunodeprimidas. Hay que evitar, en la medida de lo posible, los animales domésticos infectados. La educación en relación con la reducción del riesgo se dirige particularmente a las mujeres embarazadas y las personas que están siendo tratadas por cánceres.

El cuidadoso lavado de las manos es esencial para prevenir la diseminación nosocomial en las unidades obstétricas y de neonatos. Los pacientes inmunodeprimidos que reciben profilaxis con trimetoprima-sulfametoaxazol están protegidos contra infecciones por *Listeria*. Debe informarse inmediatamente de los casos y, en especial, de los brotes a las autoridades sanitarias públicas para poder iniciar a tiempo la investigación con el objeto de interrumpir la transmisión desde la fuente contaminada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 215.3 Prevención de la listeriosis de origen alimentario**RECOMENDACIONES GENERALES PARA PREVENIR LA INFECCIÓN POR LISTERIA**

Recomendaciones de la FDA sobre el lavado de manos y la manipulación de alimentos:

- Lave minuciosamente con agua corriente los alimentos crudos, como frutas y verduras, antes de comerlos, cortarlos o cocinarlos.
 - Aunque estén pelados, deben ser lavados primero
 - Limpie con un cepillo los alimentos como melones y pepinos
 - Séquelos con un paño limpio o una toalla de papel
 - Separe las carnes y aves no cocinadas de las verduras, los alimentos cocinados o los precocinados
- Mantenga la cocina y el ambiente limpios y seguros
- Lave los cuchillos, las tablas de cortar, las encimeras y las manos después de manipular y preparar alimentos no cocinados
 - Sepa que *Listeria monocytogenes* puede crecer en los alimentos del refrigerador. Utilice un termómetro de refrigerador para comprobar la temperatura en su interior. El refrigerador debe estar a 4,5 °C o menos y el congelador a -17,8 °C o menos
 - Limpie inmediatamente los vertidos en el refrigerador, especialmente el líquido de envases de salchichas y de carne, y de la carne y las aves crudas
 - Limpie las paredes interiores y las estanterías del refrigerador con agua caliente y jabón líquido. Luego, aclare
- Cocine suficientemente la carne y las aves
- Cocine suficientemente los alimentos crudos de origen animal como ternera, cerdo o aves hasta lograr una temperatura interior segura. En relación con las temperaturas recomendadas de carne y aves, véase el gráfico de temperaturas de cocinado mínimas seguras en <http://www.FoodSafety.gov>

Almacene los alimentos de modo seguro

- Use el alimento precocinado o listo para su consumo lo antes posible. No lo almacene en el refrigerador pasada la fecha de caducidad; siga las directrices del tiempo de almacenamiento de la USDA:
 - Perritos calientes: no almacene un envase abierto durante más de 1 semana y un envase no abierto más de 2 semanas en el refrigerador
 - Fiambres y embutidos envasados: no almacene un envase sin abrir sellado en fábrica durante más de 2 semanas. No almacene en el refrigerador durante más de 3-5 días envases abiertos o carne cortada en la charcutería
- Divida las sobras en recipientes poco hondos para facilitar un enfriamiento rápido y homogéneo. Cubra con cierre hermético o envuelva en papel transparente o de aluminio. Consuma las sobras en 3-4 días

Elija los alimentos más seguros

- No beba leche no pasterizada y no consuma alimentos que contengan leche no pasterizada

RECOMENDACIONES PARA PERSONAS DE ALTO RIESGO*

Además de lo indicado arriba, se incluye:

Carnes

- No consuma perritos calientes, fiambres, embutidos (p. ej., mortadela de Bolonia) o salchichas fermentadas o secas a menos que sean calentadas hasta una temperatura interior de 73,9 °C o hasta que estén humeantes inmediatamente antes de servir
- Evite que el líquido de los envases de salchichas y de fiambres entre en contacto con otros alimentos, utensilios y superficies de preparación de alimentos. Lávese las manos después de manipular perritos calientes y embutidos
- Fíjese bien en las etiquetas de los productos. No consuma paté refrigerado adquirido en una charcutería o en la sección de charcutería de un supermercado. Pueden consumirse con seguridad los alimentos que no requieren refrigeración, como paté enlatado o en conserva. Se debe refrigerar el producto una vez abierto el envase

Quesos

- No consuma quesos blandos, como feta, queso blanco, queso fresco, brie, Camembert, quesos azules o panela (queso panela), a menos que figure en la etiqueta que está fabricado con leche pasterizada. Asegúrese de que en la etiqueta se lee «FABRICADO CON LECHE PASTERIZADA»

Pescados

- No consuma pescado ahumado refrigerado, a no ser que se encuentre en un plato cocinado, como un guiso, o a menos que sea un producto enlatado o en conserva
- Los pescados ahumados refrigerados, como salmón, trucha, pescado blanco, bacalao, atún y caballa, suelen estar etiquetados como «nova-style», «salmón ahumado», «arenque ahumado», «ahumado» o «cecina de atún»
 - Estos pescados suelen encontrarse en la sección de productos refrigerados o venderse en los mostradores de pescadería o gourmet en los establecimientos de comestibles y tiendas de delicatessen
- Se pueden consumir atún, salmón y otros pescados enlatados

Siga estos consejos generales de la FDA en relación con la seguridad del melón:

- Los consumidores y los manipuladores de alimentos deben lavarse las manos con agua caliente y jabón durante al menos 20 segundos antes y después de manipular cualquier melón entero, como cantalupo, sandía o melón de pulpa dulce
- Limpie con un cepillo la superficie de los melones, como cantalupos, con agua corriente y séquelos con un paño seco o una toalla de papel antes de proceder al corte con un cuchillo. Asegúrese de desinfectar el cepillo después de haberlo usado, para evitar transferir bacterias de un melón a otro
- Consuma con prontitud el melón cortado o refrigeréelo rápidamente. Mantenga refrigerado el melón cortado a 4,5 °C o menos (lo mejor es a 0-1,1 °C), durante no más de 7 días
- Deseche las porciones de melón cortado que hayan estado a temperatura ambiente durante más de 4 horas

*Incluye mujeres embarazadas y personas con inmunosupresión, así como ancianos.

FDA, Food and Drug Administration; USDA, U.S. Department of Agriculture.

Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention: *Listeria* (listeriosis): prevention. Disponible en <http://www.cdc.gov/listeria/prevention.html>.

Capítulo 216

Actinomyces

Brian T. Fisher

Las especies del género *Actinomyces* son bacterias grampositivas anaerobias o microaerofílicas, no esporuladas, no móviles, que tienen una estructura filamentosa y ramificada. La infección por estas bacterias se denomina **actinomicosis**, una enfermedad que se suele presentar de forma indolen-

te y granulomatosa, con un proceso supurativo con potencial extensión directa a los tejidos contiguos a través de barreras anatómicas naturales y de la formación de tractos sinusales y fistulas de drenaje. Los organismos del género *Actinomyces* pueden formar parte de la flora endógena de la orofaringe, del tubo digestivo y del tracto urogenital humano, motivo por el que las infecciones, habitualmente, son procesos locales que afectan a la piel o a las regiones cervicofacial, torácica, abdominal o pélvica. Además, la infección puede diseminarse a otras localizaciones, incluido el sistema nervioso central (SNC).

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Se han identificado al menos 21 especies de *Actinomyces* por medio de la secuenciación de ARNr 16S, y más de la mitad están asociadas a infección

en humanos. *Actinomyces israelii* es la especie predominante que causa actinomicosis en los seres humanos. Otras especies asociadas a infección, pero no las únicas, son *Actinomyces odontolyticus*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. gerencseriae* y *A. viscosus*.

Aunque la actinomicosis tiene una distribución mundial, se trata de una infección rara. Por este motivo, se conoce la epidemiología de la actinomicosis únicamente por informes o series de casos. De acuerdo con estos informes, la infección parece afectar a personas de todas las edades, sin predilección por una raza particular, estación del año u ocupación. La tasa de infección puede ser mayor en hombres, posiblemente relacionada con una mayor incidencia de traumatismos o una peor higiene dental. En una revisión de 85 casos de actinomicosis, el 27% se dieron en personas de menos de 20 años de edad, y un 7% de ellos eran niños menores de 10 años. El paciente más joven de esta serie tenía 28 días. Los factores de riesgo en niños incluyen traumatismos, caries dental, debilitamiento y diabetes mellitus mal controlada. Aunque la actinomicosis no es una infección oportunista común, se ha asociado con el uso de corticoides, leucemia, insuficiencia renal, inmunodeficiencias congénitas e infección por VIH.

PATOGENIA

Las tres localizaciones más importantes de infección por *Actinomyces* son, por orden de frecuencia, la cervicofacial, la abdominal y la pélvica; también la torácica, aunque la infección puede afectar a cualquier órgano del cuerpo. La actinomicosis suele seguir a la introducción del microorganismo por una brecha en la barrera cutánea o mucosa, como puede ser tras un traumatismo o cirugía. Otras intervenciones médicas pueden resultar en lesiones de la barrera mucosa y predisponer a infección, como es el caso de la asociación de dispositivos intrauterinos y la actinomicosis pélvica. Se ha postulado que la afectación torácica se puede presentar tras una aspiración en pacientes con mal estado de la dentadura o en los que se ha realizado un procedimiento dental reciente, o tras la aspiración de un cuerpo extraño. Pero en más de un tercio de pacientes no se identifica un evento como antecedente que pueda explicar la actinomicosis.

El sello distintivo de la actinomicosis es la diseminación por contigüidad, que no respeta los tejidos o los planos fasciales. Los focos de infección muestran infiltrados celulares densos y supuración, que forman muchos abscesos interconectados y trayectos fistulosos. Estos abscesos y trayectos fistulosos pueden seguirse de cicatrización curativa y, a partir de ella, el microorganismo se disemina en profundidad a través de los planos fasciales, lo que causa profundos trayectos fistulosos comunicantes y tractos sinusales cicatriciales.

DIAGNÓSTICO

La presencia de **gránulos de azufre** durante el examen macroscópico o microscópico del tejido afectado sugiere el diagnóstico de actinomicosis. Macroscópicamente, los gránulos de azufre son típicamente amarillos, lo que da origen a su nombre, pero también pueden ser blancos, grises o marrones. Microscópicamente, con las tinciones de hematoxilina-eosina o metenamina de plata de Gomori, estos gránulos aparecen como una masa de bacilos grampositivos filamentosos ramificados rodeados de la respuesta inmunitaria del huésped, que consiste en neutrófilos polimorfonucleares y un medio de material eosinófilo inerte al que se suele denominar **fenómeno de Splendore-Hoepli**. Una de las especies, *A. meyeri*, no presenta ramificación. En la tinción de Gram, *Nocardia* es indistinguible de *Actinomyces*, pero en las tinciones ácido-alcohol resistentes, *Nocardia* sí se tiñe, a diferencia de *Actinomyces*.

Aunque sugieren actinomicosis, los gránulos de azufre no siempre están presentes, por lo que se necesitan pruebas adicionales para llegar al diagnóstico. Los pacientes con actinomicosis sin gránulos de azufre se suelen diagnosticar mediante cultivo del organismo desde tejido de la zona afectada. Los cultivos en agar infusión cerebro-corazón incubados a 37 °C en medio anaerobio (95% nitrógeno y 5% dióxido de carbono) y una muestra separada incubada aeróbicamente muestran microorganismos en las estrías de la siembra a las 24-48 horas. Las colonias de *A. israelii* son masas laxas de delicados filamentos ramificados que tienen un crecimiento característico en forma de araña. Las colonias de *A. naeslundii* y *A. viscosus* pueden tener similares características de crecimiento. Desafortunadamente, incluso bajo estas condiciones, puede ser muy complicado que crezca *Actinomyces*, y los resultados de diferentes técnicas de cultivo varían entre las especies. Además, las pruebas de especie con bioquímica convencional son complejas y pueden dar lugar a una clasificación errónea del microorganismo. La evolución de herramientas diagnósticas, como el análisis de la secuencia 16S del ARNr y la espectrometría de masas desorción/ionización láser asistida por una matriz (MALDI) con detección de masas por tiempo de vuelo (TOF), han mejorado la precisión en el diagnóstico de especie de los microorganismos cultivados y destacan

el potencial para la detección de *Actinomyces* directamente desde el tejido afectado, sin cultivo.

Es importante señalar que la actinomicosis suele ser muchas veces, si no siempre, parte de una infección **polimicrobiana**. En un gran estudio de más de 650 casos, la infección por *Actinomyces* se identificó como cultivo puro solo en un caso y, en general, se identificó junto con otras bacterias de la flora endógena, en especial las del **grupo HACEK**, que incluye *Aggregatibacter* (antes *Haemophilus*) *aphrophilus*, *Aggregatibacter* (antes *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*. *A. actinomycetemcomitans* es un bacilo gramnegativo exigente que forma parte de la flora oral, y ha sido implicado como patógeno en la enfermedad periodontal. Otras especies bacterianas aisladas de forma concomitante en la actinomicosis humana son *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Capnocytophaga* y estreptococos aerobios y anaerobios.

Se suelen usar la TC o la RMN del área afectada en la evaluación inicial del paciente. No hay signos patognomónicos radiográficos en la actinomicosis, pero la identificación de un proceso que invade planos tisulares y que ignora las fronteras anatómicas sugiere actinomicosis. Por otra parte, las pruebas de imagen ayudan a establecer la extensión de la infección, a guiar los siguientes pasos diagnósticos y las intervenciones terapéuticas, y a hacer un seguimiento de la resolución de la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Actinomicosis cervicofacial

La actinomicosis cervicofacial en un paciente pediátrico suele manifestarse como una masa cervical o submandibular que persiste semanas o meses. Menos de la mitad de los pacientes tienen dolor asociado y menos de un tercio tienen fiebre. Una minoría de pacientes refieren disfagia o tienen un *sinus* que drena (fig. 216.1). Con menos frecuencia, la actinomicosis cervicofacial se presenta clínicamente como una infección piógena aguda con una masa dolorosa, fluctuante y acompañada de *trismus*, de inflamación dura y de fistulas que drenan los característicos gránulos de azufre. El hueso no está afectado en las primeras etapas de la enfermedad, pero después puede desarrollarse una periostitis, una osteomielitis mandibular o un absceso perimandibular. La infección puede diseminarse por los trayectos fistulosos hasta los huesos craneales, lo que puede originar una meningitis. La capacidad de *Actinomyces* de progresar a través de los planos tisulares, e incluso a través del periostio, es clave para diferenciar esta infección de la nocardiosis. Los factores predisponentes de la forma cervicofacial de la actinomicosis no están bien definidos en niños; en cambio, en adultos, la infección suele ir precedida de un traumatismo oral, cirugía oral, procedimientos dentales o caries, lo que facilita la entrada de los microorganismos en los tejidos cervicofaciales.

Actinomicosis abdominal y pélvica

De todas las formas de actinomicosis, el retraso en el diagnóstico es típico de la enfermedad abdominal o pélvica. En adultos, se suele evocar una lesión de la mucosa gastrointestinal (GI) —p. ej., una perforación GI aguda, o un traumatismo abdominal— como evento desencadenante de



Fig. 216.1 Niño de 2 años con infección por VIH que presenta una actinomicosis con una fistula de drenaje crónica.

la actinomicosis abdominopélvica. En cambio, en pacientes pediátricos, la anamnesis no suele encontrar una lesión previa de la barrera mucosa. En una serie contemporánea de casos pediátricos de actinomicosis abdominal y pélvica, tan solo en el 21% de los pacientes se informó de una cirugía abdominal previa (todas fueron apendicectomías), y en un 11% existía el antecedente de caries dental. Con frecuencia, los niños presentan dolor abdominal y una masa o bulbo palpable en la exploración abdominal. Más de la mitad de los casos presentan fiebre, y casi un tercio pérdida de peso. Al igual que con otras formas de actinomicosis, la infección abdominopélvica puede extenderse contiguamente a través de planos tisulares, afectando a cualquier tejido u órgano, incluidos el músculo, las vísceras sólidas abdominopélvicas y las paredes del tracto intestinal. Seguramente debido al retraso diagnóstico, más de un tercio de los casos pediátricos presentan fistulas y senos drenantes.

Actinomicosis torácica

La actinomicosis torácica puede declararse como una infección endobronquial, una lesión de tipo tumoral, una neumonía difusa o un derrame pleural. Un estudio retrospectivo de casos pediátricos de infección torácica mostró que casi la mitad presentaba una masa en la pared torácica. Otros síntomas como tos, fiebre, dolor torácico y pérdida ponderal fueron descritos en menos del 40% de los pacientes. Cabe señalar que la actinomicosis torácica puede encontrarse accidentalmente en radiografías solicitadas por motivos diferentes a la patología infecciosa. La presentación variable y la naturaleza indolente de la actinomicosis torácica resultan en un retraso diagnóstico. Si no se trata, el proceso infeccioso puede ir diseccionando los planos tisulares y extenderse a través de la pared torácica o el diafragma, produciendo numerosas fistulas. Estas fistulas características contienen pequeños abscesos y drenaje purulento. Otras complicaciones son la destrucción ósea de las costillas adyacentes, el esternón y los cuerpos vertebrales. En ocasiones, la afectación de los pulmones es multilobar.

Actinomicosis cerebral y otras formas

La afectación del SNC por *Actinomyces* suele deberse a la siembra hematógena en el parénquima cerebral desde un sitio distante, pero también puede resultar de la extensión contigua desde una lesión cervicofacial. La primera suele dar lugar a abscesos cerebrales múltiples. La actinomicosis laríngea se ha descrito rara vez en adolescentes mayores. La colonización de la orofaringe por *Actinomyces* puede estar implicada en el desarrollo de hipertrofia amigdalina obstructiva.

Las formas graves de **periodontitis**, en particular la periodontitis localizada juvenil, se han relacionado con *Actinomyces*, especialmente en pacientes de 10 a 19 años de edad. *Actinomyces* es propenso a infectar las válvulas cardíacas, proceso que da lugar a una forma insidiosa de endocarditis, en la que la fiebre se presenta en menos de la mitad de los casos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La actinomicosis se conoce como «la gran imitadora», por sus presentaciones clínicas que simulan apendicitis, pseudoappendicitis por *Yersinia enterocolitica*, amebiasis, neoplasias y enfermedad inflamatoria intestinal.

Debe diferenciarse la actinomicosis de otras infecciones inflamatorias crónicas, como tuberculosis, nocardiosis, infecciones bacterianas polimicrobianas e infecciones fúngicas.

TRATAMIENTO

Como con cualquier infección, una terapia antibiótica iniciada precozmente es muy importante para resolver la infección. No se suele hacer de rutina una prueba de susceptibilidad antibiótica, pero la mayoría de las especies de *Actinomyces* son sensibles a la penicilina G, que es el antibiótico de elección. Como la actinomicosis habitualmente es polimicrobiana, se tiene que aumentar el espectro con un inhibidor de β-lactamasa, como ampicilina-sulbactam o amoxicilina-ácido clavulánico, especialmente cuando la respuesta inicial al tratamiento ha sido pobre. En particular, *A. actinomycetemcomitans* es un **copatógeno** al menos en el 30% de las actinomicosis. El fracaso en la identificación de este microorganismo y su tratamiento ha resultado en una recaída clínica y deterioro en pacientes con actinomicosis. *A. actinomycetemcomitans* es sensible a la penicilina y la ampicilina *in vitro*, pero las pruebas de sensibilidad no siempre se correlacionan con el resultado clínico. En estos pacientes, se puede requerir pasar a una cefalosporina, ampicilina-sulbactam o amoxicilina-ácido clavulánico. El tratamiento de un paciente con alergia a penicilina puede ser complicado, ya que hay variación en la susceptibilidad de las especies de *Actinomyces* a otras clases de antibióticos. En particular, a pesar de ser anaerobio, un porcentaje importante de *Actinomyces* no es susceptible a

metronidazol. Se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas para ayudar en la elección del tratamiento en pacientes con alergia a penicilina o en pacientes con infecciones profundas, como abscesos cerebrales, endocarditis u osteomielitis. Se han comercializado pruebas de susceptibilidad que se pueden usar en casos graves o de mala respuesta inicial al tratamiento.

No existen datos comparativos de eficacia para orientar sobre la mejor vía y tiempo de administración. La mayoría de los expertos recomiendan la administración inicial parenteral de antibióticos y pasar a la vía oral en cuanto haya mejoría clínica. La excepción sería la endocarditis o la infección del SNC, para las que la administración parenteral debe continuarse durante todo el tratamiento. Debido a la preocupación por las recaídas, los antibióticos se mantienen durante 3-12 meses. La duración final suele estar dictada por la localización de la infección y los exámenes de seguimiento y las pruebas de imagen. Se han usado regímenes de menos de 3 meses en casos de infección local con buena resección quirúrgica.

Tradicionalmente, la cirugía adyuvante se considera necesaria para un buen resultado clínico. Sin embargo, en algunas series de casos, un subgrupo de pacientes han respondido bien con tratamiento médico exclusivamente. En el caso de abscesos significativos y/o tractos sinusoidales, el manejo quirúrgico para controlar la fuente y, si es posible, resecar el tejido afectado, puede adelantar la mejoría clínica. Sin embargo, en cada paciente hay que sopesar la morbilidad del procedimiento quirúrgico frente al potencial beneficio.

PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente con un diagnóstico temprano, un inicio precoz del tratamiento antibiótico y, si es necesario, un desbridamiento quirúrgico adecuado. La actinomicosis, con frecuencia, se presenta en los niños sin una condición de inmunodeficiencia subyacente. Sin embargo, la actinomicosis diseminada o recalcitrante debe hacer sospechar una inmunodeficiencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 217

Nocardia

Brian T. Fisher

Se han identificado varias especies de *Nocardia* como origen de enfermedad, tanto local como diseminada, en niños y adultos. Estos microorganismos son patógenos oportunistas que infectan a personas inmunodeprimidas. La infección causada por estas bacterias se denomina **nocardiosis**, que consta de infecciones supurativas agudas, subagudas o crónicas, con una tendencia a la remisión y a las exacerbaciones.

ETIOLOGÍA

Las especies de *Nocardia* son bacterias aerobias obligadas que crecen en una variedad de medios de cultivo, incluidos el agar sangre, la infusión cerebro-corazón y Lowenstein-Jensen. Las colonias pueden aparecer tan rápido como a las 48 horas, pero el crecimiento de *Nocardia* típicamente es más lento que el de otras bacterias, y puede llegar a ser de 1-2 semanas. El crecimiento, por lo general, tiene aspecto de cera, plegada o apilada en los bordes, y el mejor crecimiento se obtiene a 37 °C y 10% de dióxido de carbono. Sin embargo, muchos aislados de *Nocardia* son termófilos y crecen a temperaturas de hasta 50 °C. Microscópicamente, las especies de *Nocardia* son bacilos débilmente grampositivos y filamentosos. En algunos aislados pueden existir áreas alternantes de tinción grampositiva y gramnegativa, que producen un aspecto arrosetado, descrito con frecuencia en *Nocardia*. Este microorganismo también es débilmente ácido-alcohol resistente y la técnica ácido-alcohol resistente modificada de Kinyoun resulta de mucha utilidad para su identificación en muestras clínicas, como biopsias de tejido o lavado broncoalveolar (LBA).

Se han identificado aproximadamente 100 especies diferentes de *Nocardia*, de las cuales casi 20 se asocian a infección en humanos. La distribución

de *Nocardia* causante de enfermedad varía en los estudios observacionales, en parte debido a la variación en la clasificación taxonómica a lo largo del tiempo. Actualmente, las especies que causan enfermedad principalmente son *Nocardia farcinica*, *N. cyriacigeorgica*, *N. abscessus* y *N. nova*. La identificación de especie es esencial para el tratamiento clínico, debido a la variabilidad de las estrategias de virulencia y los perfiles de resistencia a antibióticos (v. Tratamiento más adelante). Las técnicas tradicionales de identificación de especie requieren de un procesado bioquímico que puede ser laborioso e ineficiente. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ARNr 16S o la espectrometría de masas desorción/ionización láser asistida por matriz y tiempo de vuelo (MALDI-TOF) son más eficaces en la identificación de especie. De ellas, MALDI-TOF es la tecnología que con mayor probabilidad estará disponible en el futuro en los laboratorios de microbiología.

EPIDEMIOLOGÍA

Antiguamente se pensaba que la nocardiosis era una enfermedad humana rara, pero ahora aparece con más frecuencia, y ha sido diagnosticada en individuos de todas las edades. Los pacientes pediátricos que presentan inmunidad celular comprometida tienen mayor riesgo, incluidos los niños con tratamiento inmunosupresor tras un trasplante de órgano sólido o de células madre, neoplasia, corticoterapia prolongada, infección por VIH mal controlada o aquellos con inmunodeficiencia primaria, especialmente **enfermedad granulomatosa crónica** (v. cap. 156). Curiosamente, la nocardiosis se ha descrito en pacientes sin defectos inmunitarios, aunque en estos contextos clínicos suelen estar presentes otros factores predisponentes, como las bronquiectasias.

Se han realizado múltiples estudios retrospectivos contemporáneos en Australia, Francia y España para definir mejor la epidemiología de la nocardiosis en niños y adultos. La incidencia de la nocardiosis se ha estimado en 6 de cada 100.000 hospitalizaciones. Esta tasa es mucho más elevada en huéspedes susceptibles, como los receptores de trasplante de órgano sólido, en los que la tasa de infección se eleva a 20 de cada 1.000 trasplantes.

PATOGENIA

Estos microorganismos son saprofitos ambientales ubicuos en el suelo y en material vegetal en descomposición, y se han aislado en el suelo en el mundo entero. La infección no se transmite de persona a persona, sino que típicamente se inhala, probablemente desde el polvo aerosolizado. Puede transmitirse por inoculación directa en la piel, incluidas las mordeduras de gato o las picaduras de arácnido. Un 70-80% de las infecciones por *Nocardia* se originan en el parénquima pulmonar, y el 10-25% son enfermedad cutánea primaria.

Nocardia puede diseminarse desde el foco primario de infección a cualquier órgano o localización musculoesquelética. Es frecuente la diseminación desde un foco primario pulmonar, lo que ocurre en el 15-50% de los pacientes; aquellos con inmunosupresión subyacente tienen más probabilidad de desarrollar enfermedad diseminada. El sistema nervioso central (SNC) es la localización de infección secundaria más frecuente y preocupante, y complica hasta un 25% de las enfermedades pulmonares. Aunque es rara, la infección aislada del SNC también ha sido descrita. La mayoría de los casos resultan de exposición medioambiental, pero se han descrito infecciones de herida quirúrgica esternal por *N. farcinica* en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, lo que aumenta la preocupación sobre *Nocardia* como patógeno nosocomial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS

La presentación clínica es inespecífica, con fiebre en alrededor de 60% de los pacientes, tos en el 30% y disnea en el 25%. Pueden existir signos y síntomas extrapulmonares correspondientes al lugar de la infección. En particular, se han reportado déficits neurológicos hasta en un 25% de los casos y en más de la mitad de los pacientes con afectación del SNC. La presentación neurológica puede incluir cefalea, confusión o alteración del estado mental, debilidad y trastorno de la articulación del lenguaje. La nocardiosis renal puede causar disuria, hematuria o piuria, y la afectación gastrointestinal (GI) se asocia a náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal o melena. La infección cutánea se manifiesta como **nocardiosis esporotrócoide** o como úlceras superficiales (fig. 217.1). El **micetoma** es una infección crónica y progresiva que se desarrolla de días a meses después de la inoculación, normalmente en la zona distal de los miembros.

Dada la no especificidad de los signos y los síntomas de la nocardiosis (con la excepción de las lesiones cutáneas), es necesario proceder a pruebas de imagen radiológicas para definir la extensión de la enfermedad. La infección pulmonar aparece como una consolidación consistente con



Fig. 217.1 Niña de 2 años con múltiples pustulas en el dorso del pie derecho causadas por *Nocardia brasiliensis*. (Por cortesía de Jaime E. Fergie, MD.)

neumonía bacteriana típica o, incluso, como neumonía necrosante con o sin derrame pleural. También se han descrito nódulos únicos o múltiples y lesiones cavitadas. Las lesiones cavitadas son más frecuentes en pacientes con inmunosupresión. La enfermedad que afecta al SNC toma la forma de meningitis o de lesiones focales. La meningitis se presenta con pleocitos de predominio neutrófilo o linfocítico, proteínas elevadas e hipoglucorraquia. En el caso de las lesiones focales, la TC o la RMN cerebrales muestran lesiones únicas o múltiples con potenciación en anillo. Al igual que en el cerebro, cuando se ven afectados otros órganos o tejidos blandos, la TC o la RMN típicamente muestran lesiones múltiples o únicas con captación en anillo, que sugieren abscesos.

DIAGNÓSTICO

Se requiere evidencia microbiológica para confirmar el diagnóstico de nocardiosis. Se estima que un 25% de los pacientes con nocardiosis serán diagnosticados mediante un hemocultivo rutinario. En los demás casos, se necesita una prueba invasiva como broncoscopia, biopsia de tejido o aspiración de un absceso para procurar muestras para diagnóstico. La tinción histopatológica de esos materiales muestra bacterias arrojadas filamentosas, débilmente grampositivas o positivas con tinción ácido-alcohol resistente modificada. La histopatología también puede mostrar bacterias con ramificaciones finas proclives a la fragmentación. La detección de especie de *Nocardia* requiere tecnologías de PCR del ARNr 16S o MALDI-TOF. Como *Nocardia* puede colonizar la vía respiratoria, la muestra de esputo o de LBA que identifica *Nocardia* no es por sí misma confirmatoria de nocardiosis. Sin embargo, un resultado microbiológico positivo de cualquiera de estas muestras en combinación con hallazgos clínicos y radiográficos apoya el diagnóstico de nocardiosis.

Cuando se diagnostica nocardiosis, se debe considerar si la enfermedad está diseminada, incluso en ausencia de signos o síntomas, en especial en el huésped inmunodeprimido. Aunque los datos son muy limitados, la mayoría de los expertos recomiendan como mínimo una RMN cerebral en el paciente inmunodeprimido con nocardiosis.

TRATAMIENTO

La elección, la dosis y la duración del tratamiento antibiótico dependen del lugar y la extensión de la infección, del estado inmunitario del paciente, de la respuesta clínica inicial y de la especie y las pruebas de sensibilidad del aislado de *Nocardia*. Existen una serie de opciones terapéuticas para el tratamiento de la nocardiosis, pero no hay estudios comparativos de eficacia para seleccionar el régimen de tratamiento óptimo. La **trimetoprima-sulfametoxazol** (TMP-SMX) es la formulación de sulfonamida recomendada, aunque se ha empleado la sulfadiazina y el sulfisoxazol. La creciente resistencia a TMP-SMX entre las especies de *Nocardia* pone de manifiesto la importancia del diagnóstico de especie y de las pruebas de sensibilidad antibiótica realizadas por un laboratorio de microbiología certificado. La resistencia a TMP-SMX oscila entre el 3 y el 10%, con tasas más altas en algunas especies. En particular, algunos informes han identificado tasas de resistencia cercanas al 20% para las especies frecuentemente aisladas *N. cyriacigeorgica* y *N. farcinica*. Es importante destacar que la administración de TMP-SMX como profilaxis

contra la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* no siempre protege contra la nocardiosis y, por ello, los profesionales clínicos no deben excluir este diagnóstico de entre los posibles en un paciente que está recibiendo profilaxis con TMP-SMX.

Hay otros antibióticos con actividad *in vitro* contra *Nocardia*, como amikacina, amoxicilina-ácido clavulánico, ceftriaxona, ciprofloxacin, claritromicina, imipenem, linezolid y minociclina, entre otros. Algunos estudios grandes han descrito la resistencia *in vitro* de aislados clínicos, sugiriendo que **linezolid** presenta la menor resistencia en todas las especies. Por tanto, mientras se esperan nuevas pruebas de sensibilidad en pacientes en los que se ha aislado *Nocardia* en una muestra clínica, parece razonable administrar linezolid empíricamente. Las siguientes decisiones terapéuticas deben estar dirigidas por los resultados finales de las pruebas de sensibilidad y por el foco de infección y la farmacocinética de los antibióticos disponibles. Pero la mayoría de los expertos apoya el uso de la terapia parenteral en las enfermedades graves, incluidas la endocarditis o la afectación del SNC.

Modelos animales *in vitro* e *in vivo* sugieren que hay beneficio en los regímenes combinados. No hay datos clínicos que confirmen la necesidad de tratamiento combinado, pero, sobre la base de los datos preclínicos, los expertos apoyan el uso de tratamiento combinado en los casos de enfermedad diseminada y en niños con condiciones de inmunosupresión. Se ha propuesto una variedad de terapias combinadas en diferentes informes de casos, como amikacina con ceftriaxona o amikacina con imipenem. Dado que los datos de la terapia combinada son limitados, la elección de antibiótico debe guiarse principalmente por las pruebas de sensibilidad del aislado clínico de *Nocardia*.

El **drenaje quirúrgico** de los abscesos puede acelerar la resolución de la nocardiosis. Sin embargo, no hay datos comparativos que hayan documentado la mejora en los resultados globales con una intervención quirúrgica adyuvante, y se ha informado de resolución clínica en casos de abscesos profundos seguidos exclusivamente con tratamiento médico, incluso en los situados en el SNC. Por tanto, la decisión de intervenir quirúrgicamente debe sopesarse con las potenciales consecuencias del proceso quirúrgico de drenado de abscesos.

La duración del tratamiento de la nocardiosis varía dependiendo de la presentación clínica y del estado del paciente. En general, la infección cutánea superficial requiere 6-12 semanas de tratamiento. La nocardiosis pulmonar o sistémica se trata en 6-12 meses y la infección del SNC como mínimo 12 meses. Estos intervalos son guías para orientar sobre las duraciones esperadas. La duración final debe dictarse según la resolución clínica y radiológica.

PRONÓSTICO

Históricamente, la nocardiosis se ha asociado a una mortalidad significativa. Afortunadamente, informes recientes documentan una mejoría de la tasa de curación completa que llega al 80%. La mortalidad atribuible varía según la enfermedad. No hay mortalidad atribuible asociada a enfermedad cutánea, pero es de un 10-20% en los casos de enfermedad diseminada y visceral. La infección del SNC tiene la mortalidad más alta, y llega al 25%. Es importante destacar que muchos de los datos de mortalidad vienen predominantemente de cohortes de adultos, por lo que puede haber menos mortalidad en niños. Aun así, el diagnóstico y el tratamiento precoces son importantes para reducir la morbilidad y la mortalidad, especialmente en pacientes inmunodeprimidos con mayor riesgo de desarrollar enfermedad diseminada.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Sección 5

Infecciones por bacterias gramnegativas

Capítulo 218

Neisseria meningitidis (meningococo)

Andrew J. Pollard y Manish Sadarangani

Neisseria meningitidis (el meningococo) es un microorganismo comensal de la nasofaringe humana en aproximadamente el 10% de la población y, con poca frecuencia, puede introducirse en el torrente circulatorio y causar una enfermedad invasiva devastadora como la meningitis y la septicemia meningocócica (meningococcemia). Aunque es una enfermedad endémica infrecuente en la mayoría de los países, la epidemiología varía mucho a lo largo del tiempo y en diferentes regiones geográficas, de modo que se producen patrones de enfermedad hiperendémica y epidémica. El inicio de la enfermedad en personas susceptibles puede ser muy rápido, en un plazo de horas, y la tasa de mortalidad es elevada, especialmente en los pacientes que inicialmente tienen shock séptico, a pesar del acceso a los modernos cuidados intensivos. Actualmente se sabe que la susceptibilidad individual supone una compleja relación entre factores ambientales, del huésped y bacterianos, y que la prevención de la enfermedad mediante modificación de la conducta (como evitar el humo de tabaco) y la vacunación ofrece la mejor posibilidad de control.

ETIOLOGÍA

N. meningitidis es un diplococo encapsulado gramnegativo, de condiciones de crecimiento exigentes, oxidasa-positivo y aerobio. Las diferencias en la composición química de la cápsula de polisacárido permiten la definición de 12 (previamente se consideraban 13) grupos capsulares meningocócicos serológicamente distintos, 6 de los cuales —denominados A, B, C, W (previamente denominado W-135), X e Y— son responsables de casi todos los casos de enfermedad. Las cepas de meningococo se pueden subclasificar atendiendo a la variación antigenica en dos proteínas porínicas que se encuentran en la membrana externa: **PorB** (serotipo) y **PorA** (serosubtipo); y por el **lipopolisacárido** (inmunotipo), utilizando serología. La tipificación serológica está siendo reemplazada por métodos moleculares, que identifican genes sometidos a selección inmunitaria para obtener la **tipificación de la secuencia antigenica** (que se basa en la variación de aminoácidos en diversas proteínas de la superficie, como PorA y FetA). El secuenciado de los genes de antígenos (como *PorA*, *fHbp*, *NadA* y *NHBA*) se puede convertir en un importante método de monitorización de la presión sobre las poblaciones meningocócicas por las vacunas basadas en proteínas. Como los meningococos intercambian fácilmente material genético, la tipificación basada en unos pocos antígenos no puede ofrecer un cuadro exacto de la relación entre cepas, que es un objetivo importante de la monitorización de la epidemiología. La **tipificación de secuencias multilocus**, que tipifica los meningococos utilizando la variación en siete genes constitutivos, se utiliza mucho actualmente para cartografiar la distribución de los linajes genéticos de los meningococos (<http://pubmlst.org/neisseria/>) y ofrece un cuadro más claro de la relación genética y epidemiológica entre cepas. Para definir aún mejor la variación genética en algunos países, como Reino Unido, actualmente se utiliza el **secuenciado pangénomico** para tipificar los meningococos, y es probable que sustituya al secuenciado antigenico y a la tipificación de secuencias multilocus a medida que sigan disminuyendo los precios. La aplicación de abordajes moleculares en epidemiología ha establecido que: 1) la enfermedad meningocócica endémica está causada por cepas genéticamente heterogéneas, aunque solo un pequeño número de linajes genéticos se asocia a la mayoría de los casos de enfermedad invasiva, y 2) los brotes suelen ser cloniales y estar causados por cepas únicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Los meningococos se transmiten por contacto cercano mediante gotitas aerosolizadas o por la exposición a secreciones respiratorias, como sucede al besarse. El microorganismo no sobrevive durante períodos de tiempo prolongados en el entorno. Se ha visto mayor frecuencia de colonización de la mucosa y mayor riesgo de enfermedad asociados a actividades que aumentan la probabilidad de exposición a una nueva cepa o la proximidad a un portador, lo que facilita la transmisión, como besarse, ser cliente de un bar, la bebida social, la asistencia a clubes nocturnos, los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres y vivir en dormitorios de estudiantes de primer año. Los factores que lesionan la mucosa nasofaringea, como el tabaco y las infecciones respiratorias víricas (sobre todo la gripe), también se asocian con un aumento de las tasas del estado de portador y de enfermedad, tal vez por la activación de moléculas de adhesión del huésped que son receptores para los meningococos. El estado de portador es poco habitual en la primera infancia y alcanza su máximo durante la adolescencia y al comienzo de la edad adulta.

La enfermedad meningocócica es un problema global, pero la frecuencia de la enfermedad varía en un factor de 10-100 veces en diferentes lugares geográficos en un momento temporal, y en el mismo lugar en diferentes momentos. La mayoría de los casos de enfermedad meningocócica son esporádicos, aunque los brotes pequeños (habitualmente en colegios y universidades, que representan menos del 3% de los casos en EE.UU.), la enfermedad **hiperendémica** (aumento de la incidencia de enfermedad que persiste durante una década o más como consecuencia de un único clon) y la enfermedad epidémica son todos ellos patrones reconocidos. Sin embargo, en la última década, la incidencia de enfermedad meningocócica ha disminuido en la mayoría de los países industrializados, en parte por la introducción de los programas de vacunación y, posiblemente, por la legislación generalizada contra el consumo de tabaco en lugares públicos. Uno de los factores más importantes relacionados con los cambios en las tasas de enfermedad es la llegada de cepas hiperinvasivas y su eventual declive mediante el desarrollo de la inmunidad natural. En EE.UU., la incidencia de la enfermedad fue de 1,1 casos por cada 100.000 personas en 1999, aunque había disminuido hasta 0,14 casos por cada 100.000 personas en 2014 (fig. 218.1). Por el contrario, la incidencia de la enfermedad en Irlanda en 1999 era de más de 12 casos por cada 100.000 personas, y se han descrito valores de incidencia de 1.000 por cada 100.000 personas durante epidemias en el África subsahariana. Se ha detectado enfermedad producida por clones hiperendémicos dominantes en la última década en Oregón, EE.UU.; Quebec, Canadá; en toda Nueva Zelanda; y en Normandía, Francia. Los datos de laboratorio infraestiman las tasas de incidencia de enfermedad meningocócica, porque en el 50% de los casos no se confirma

mediante cultivo, especialmente allí donde se recomiendan los antibióticos prehospitalarios en los casos sospechosos. En Reino Unido se utilizan sistemáticamente métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de los casos sospechosos, lo que aumenta al doble el número de casos confirmados.

La mayor incidencia de enfermedad meningocócica se da en los lactantes de menos de 1 año de edad, posiblemente como consecuencia de la *inexperiencia inmunitaria* (los anticuerpos que reconocen los抗ígenos meningocócicos se adquieren de forma natural al final de la infancia), la inmadurez de las vías alternativa y de la lectina del complemento y, tal vez, la escasa respuesta que generan los lactantes a los polisacáridos bacterianos. En ausencia de vacunación, las tasas de incidencia disminuyen durante toda la infancia, aparte de un pico de enfermedad en adolescentes y adultos jóvenes, que puede relacionarse con una mayor oportunidad de exposición por actividades sociales.

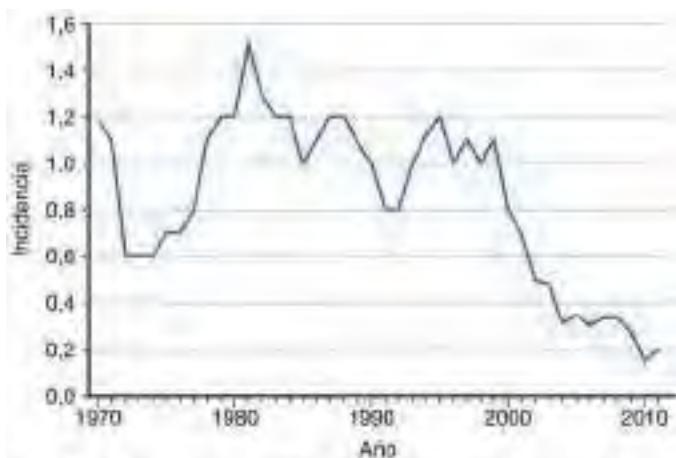
En EE.UU., la mayoría de los casos de enfermedad en el primer año de vida están causados por cepas del **grupo capsular B**. Después del primer año de edad, un 85% de los casos se distribuye aproximadamente por igual entre las cepas de los grupos capsulares B y C, y el resto se debe al **grupo Y**. En la mayoría de los otros países industrializados predominan las cepas del grupo capsular B en todas las edades, en parte por la introducción de la vacunación rutinaria con la vacuna conjugada meningocócica del **grupo capsular C** en los lactantes y en los niños que comienzan a andar. Por razones que no están claras, en niños, la enfermedad causada por cepas del grupo Y fue infrecuente en EE.UU. antes de la década de 1990, y luego empezó a subir. Las tasas por este grupo capsular también han aumentado en otros países, pero están descendiendo en EE.UU. La enfermedad causada por el grupo capsular W ha aumentado en Reino Unido como resultado de un clon hiperinvasivo, que parece haberse originado en Latinoamérica.

Durante la primera y la segunda guerra mundial se dieron grandes epidemias tanto en Europa como en EE.UU., pero desde los años noventa, casi todos los casos causados por **grupo capsular A** se han dado en Europa del Este, Rusia y países en desarrollo. La incidencia más elevada de enfermedad por grupo capsular A se ha dado en una banda de África subsahariana llamada «cinturón de la meningitis», con una endemidad anual de 10-25 casos por 100.000 habitantes. Durante más de un siglo, esta región ha experimentado epidemias de grupo capsular A cada 7-10 años, con tasa anual de hasta 1.000 por 100.000 habitantes. Los casos empiezan típicamente durante la estación seca en la región subsahariana, posiblemente relacionados con daño y lesión de la mucosa nasofaringea, y ceden en la estación de lluvias, aunque pueden resurgir en la siguiente estación seca. La incidencia de enfermedad meningocócica por grupo capsular A está decreciendo en esta región como resultado de la implementación de campañas de vacunación masiva contra las cepas con polisacárido A. Sin embargo, la enfermedad meningocócica endémica y epidémica en esta región está causada también por cepas de los grupos capsulares C, W y X. Las cepas de los **grupos capsulares A y X** son causas infrecuentes de enfermedad en otras regiones del mundo, aunque las cepas de los serogrupos A y W se han asociado con brotes en peregrinos que vuelven del Hajj.

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La colonización de la nasofaringe por *N. meningitidis* es el primer paso tanto en el estado de portador como en la enfermedad invasiva. La enfermedad habitualmente se produce 1-14 días después del contacto con el patógeno. El contacto inicial de los meningococos con las células epiteliales del huésped está mediado por fimbrias, que pueden interactuar con la molécula CD46 o con una integrina del huésped. Después, la adhesión estrecha está mediada por la unión de Opa y Opc a los receptores de la molécula de adhesión celular del antígeno carcinoembrionario (ACE) y las integrinas, respectivamente. A la posterior interiorización de los meningococos por las células epiteliales le sigue la transcitosis hacia los tejidos basolaterales y la disseminación hacia el torrente sanguíneo. La proteasa de la inmunoglobulina A, segregada por las bacterias invasoras degradada la IgA secretora de la superficie mucosa, lo que permite evitar este mecanismo de defensa de primera línea del huésped.

Una vez en el torrente sanguíneo, los meningococos se multiplican rápidamente hasta cifras elevadas para producir septicemia (**meningococcemia**). Los pacientes con mayor cantidad de bacterias tienen un deterioro clínico más rápido y un periodo más prolongado de hospitalización, además de mayor riesgo de muerte y de secuelas permanentes. La resistencia a la lisis mediada por el complemento y la fagocitosis está, a su vez, mediada en gran parte por la cápsula de polisacárido y por el **lipopolisacárido (LPS)**. Las vesículas de la membrana externa liberadas desde la superficie del microorganismo contienen LPS, proteínas de la membrana externa, proteínas periplasmáticas y fosfolípidos, y tienen una función importante en la cadena inflamatoria que produce enfermedad grave.



Fuente: CDC, datos inéditos, National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) for 1970-1996 y sistema Active Bacterial Core surveillance (ABCs) para 1997-2011.

* Por cada 100.000 personas.

† Los casos del sistema ABCs fueron menores que los casos notificados al sistema NNDSS, y podrían no ser representativos.

Fig. 218.1 Incidencia de enfermedad meningocócica por año. EE.UU., 1970-2011. (De Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al; Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR Recomm Rep 62[RR-2]:1-28, 2013.)

Una parte del daño tisular está causado por los mecanismos inmunitarios del huésped que son activados por los componentes meningocócicos, en particular el LPS. Durante la enfermedad invasiva, el LPS se une a una proteína plasmática circulante, conocida como proteína de unión al LPS. El complejo del receptor del huésped para el LPS está formado por el receptor tipo Toll (TLR) 4, CD14 y la proteína de diferenciación mieloide 2. La unión del LPS al receptor tipo Toll 4, que está activado en los leucocitos circulantes durante la septicemia, lleva a la activación de diversos tipos celulares. Se produce una reacción inflamatoria intensa por la secreción de citocinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral α , interleucina (IL) 1 β , IL-6, IL-8 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, cuyas concentraciones están relacionadas estrechamente con las concentraciones plasmáticas de LPS. Las principales citocinas antiinflamatorias IL-1Ra, IL-2, IL-4 y IL-12 y el factor transformador del crecimiento β están presentes a concentraciones muy bajas. Se han observado concentraciones tanto altas como bajas de IL-10 y de interferón γ .

Los fenómenos fisiopatológicos que se producen durante la septicemia meningocócica se relacionan principalmente con la lesión microvascular, que produce mayor permeabilidad vascular y síndrome de fuga capilar, vasoconstricción y vasodilatación patológicas, coagulación intravascular diseminada (CID) y disfunción miocárdica intensa. El aumento de la permeabilidad vascular puede producir una llamativa pérdida de líquido con hipovolemia grave. El **síndrome de fuga capilar**, con o sin reposición intensiva de líquidos (que es esencial en los casos graves), produce edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. La vasoconstricción inicial es un mecanismo compensador en respuesta a la hipovolemia y produce las manifestaciones clínicas de palidez y extremidades frías. Después de la reposición de líquido, algunos pacientes tienen **shock caliente**, es decir, vasodilatación intensa con pulsos de rebote y extremidades calientes, a pesar de la hipotensión y la acidosis metabólica persistentes. Durante la septicemia meningocócica, hay disfunción de prácticamente todos los mecanismos antitrombóticos, lo que lleva a un estado procoagulante con CID. Todos estos factores contribuyen al deterioro del funcionamiento miocárdico, aunque también hay un efecto negativo directo de las citocinas sobre la contractilidad miocárdica, que probablemente esté mediado principalmente por la IL-6. En la septicemia grave, es frecuente que haya hipoxia, acidosis, hipoglucemia, hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia, factores que reducen aún más el funcionamiento cardiaco. Algunos pacientes se hacen refractarios a los efectos inotropos positivos de las catecolaminas y precisan niveles elevados de soporte con inotropos durante su tratamiento en cuidados intensivos. Estos procesos causan un deterioro del flujo sanguíneo microvascular en todo el cuerpo y, en último término, producen **fallo multiorgánico**, que es responsable de buena parte de la mortalidad.

Después de la invasión de la circulación, los meningococos también pueden atravesar la barrera hematoencefálica y entrar en el líquido cefalorraquídeo (LCR), fenómeno facilitado por las fimbrias y, posiblemente, por Opc. Una vez ahí, las bacterias siguen proliferando, y el LPS y otros productos de la membrana externa pueden estimular una cadena proinflamatoria similar a la que se observa en la sangre, la cual lleva a la activación de moléculas de adhesión específicas y a la atracción de leucocitos hacia el LCR. El daño del sistema nervioso central se produce directamente por la inflamación meníngea e, indirectamente, por el colapso circulatorio, y se asocia a una elevada incidencia de secuelas neurológicas en los pacientes afectados. Se puede producir la muerte por edema cerebral, que da lugar a un **aumento de la presión intracranal (PIC)**, con herniación cerebral o cerebelosa.

Inmunidad

Hay una correlación inversa entre la incidencia de la enfermedad y la prevalencia de **anticuerpos bactericidas séricos (ABS)** dependientes del complemento. La concentración de ABS es máxima en el momento del nacimiento y en adultos, y mínima en niños entre los 6 meses y los 2 años de edad, cuando se produce la máxima incidencia de la enfermedad. Estos anticuerpos frente a los meningococos están provocados de manera natural por el estado de portador asintomático de cepas patogénicas y no patogénicas de *Neisseria*, y por el estado de portador de especies relacionadas antigenéticamente, como *Neisseria lactamica* y otras bacterias gramnegativas antigenéticamente relacionadas. Se ha descrito una relación similar para los grupos capsulares A, B y C. Los ensayos con vacunas respaldan estos hallazgos anteriores. Para la vacuna conjugada contra los meningococos del grupo capsular C, un título de ABS igual o mayor de 1:8 se correlacionó intensamente con la eficacia de la vacuna después de su autorización. Para la enfermedad por el grupo capsular B, los datos son menos claros, aunque la proporción de receptores de la vacuna contra el grupo capsular B con aumentos de 4 veces o más del título de ABS después de la vacunación, o con títulos de ABS iguales o mayores de 1:4, se ha correlacionado con la eficacia clínica en los ensayos de vacunas contra las vesículas de la membrana externa. Por tanto, actualmente se utilizan

estos valores de corte para la autorización por parte de las autoridades de registro de las nuevas vacunas antimeningocócicas. La estrecha asociación entre riesgo de enfermedad y variación genética en humanos en el factor H del complemento apoya aún más la importancia de la protección contra la enfermedad conferida por el complemento.

Cada vez hay más datos de que otros mecanismos distintos a los anticuerpos bactericidas dependientes del complemento son importantes determinantes de la protección frente a la enfermedad meningocócica. En personas con deficiencia del complemento, la enfermedad tiene una distribución etaria diferente y manifestaciones clínicas de menor gravedad y, a menudo, están implicados grupos capsulares poco habituales. En particular, la deficiencia del complemento no parece relacionarse de forma importante con mayor riesgo de enfermedad por el grupo capsular B. Los marcadores indirectos alternativos de protección incluyen el ensayo opsonofagocítico y la avidez de los anticuerpos, pero no se han realizado estudios en los que se haya intentado relacionar estas pruebas de laboratorio con la eficacia de la vacuna o, incluso, con la protección en la población, como si se ha visto con los ABS.

Factores del huésped

La susceptibilidad del huésped se relaciona claramente con la edad, tal y como se ha descrito antes, lo que indica que la reactividad inmunitaria y/o la falta de contacto con el antígeno durante la lactancia y la primera infancia son importantes determinantes del riesgo. El **complemento** es un factor fundamental que protege frente a la enfermedad meningocócica. Las personas con deficiencias hereditarias de properdina, factor D o componentes terminales del complemento tienen un riesgo hasta 1.000 veces superior de desarrollar enfermedad meningocócica que las personas sin deficiencias del complemento. El riesgo de enfermedad meningocócica está aumentado también en pacientes con deficiencias del complemento adquiridas asociadas con enfermedades como el síndrome nefrótico, el lupus eritematoso sistémico (LES) y la insuficiencia hepática, y también en pacientes tratados con eculizumab, un anticuerpo monoclonal contra la proteína del complemento C5.

Entre las personas con deficiencias del complemento, la enfermedad meningocócica es más prevalente durante la parte final de la infancia y la adolescencia, cuando las tasas de portador son mayores que en los niños menores de 10 años; las infecciones meningocócicas pueden ser recurrentes en estos pacientes. Aunque la enfermedad meningocócica, en ocasiones, puede ser abrumadora en pacientes con deficiencias en los componentes tardíos del complemento, los casos se describen más típicamente como menos graves que en las personas sin deficiencias del complemento (la excepción es la deficiencia de properdina), lo que quizás refleja el hecho de que estos casos están causados con frecuencia por grupos capsulares inhabituales. En un estudio, la tercera parte de los pacientes con enfermedad meningocócica producida por los grupos capsulares X, Y y W tenían una deficiencia del complemento. Aunque protegen frente a la infección temprana, una extensa activación del complemento y la bacteriolisis pueden contribuir a la patogenia de enfermedad grave, una vez que se ha producido la invasión bacteriana.

El cociente de riesgo de enfermedad meningocócica entre hermanos es similar al de otras enfermedades en las que la susceptibilidad tiene una herencia poligénica, y actualmente se ha identificado un gran número de factores genéticos del huésped que afectan a la susceptibilidad a la enfermedad meningocócica o a la gravedad de la enfermedad. Las moléculas implicadas incluyen proteínas de las superficies epiteliales, la cascada del complemento, receptores de reconocimiento de patrones, factores de coagulación o mediadores inflamatorios. Las deficiencias de las vías del complemento se asocian de forma constante a mayor riesgo de enfermedad meningocócica, de forma que se ha visto que polimorfismos específicos de la lectina de unión a la manosa y del factor H se asocian a susceptibilidad a la enfermedad. En un estudio de asociación pangenómica de 7.522 personas europeas, se identificaron polimorfismos mononucleotídicos (PMN) de genes que codifican el factor del complemento H (*CFH*) y la proteína 3 relacionada con CFH (*CFHR3*), que se asociaron a la susceptibilidad del huésped a la enfermedad meningocócica. Se sabe que la bacteriolisis mediada por el complemento es muy importante en la protección frente a la enfermedad meningocócica, lo que confiere plausibilidad biológica a estas asociaciones. En particular, el factor H se une a varias proteínas de unión que se expresan en la superficie bacteriana e inhibe la activación del complemento, permitiendo que el microorganismo escape a las respuestas del huésped.

En lo relativo a la gravedad de la enfermedad, en un metaanálisis de datos de estudios de menor tamaño se encontró que los PMN de genes que codifican el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (*SERPINE1*), el antagonista del receptor de la IL-1 (*IL1RN*) e IL-1 β (*IL1B*) se asocian a mayor mortalidad por la enfermedad meningocócica, reflejando los cambios fisiopatológicos conocidos que se producen durante la enfermedad invasiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma más frecuente de infección meningocócica es el estado de portador asintomático del microorganismo en la nasofaringe. En los infrecuentes casos en los que se produce enfermedad invasiva, el espectro clínico de la enfermedad meningocócica varía ampliamente, aunque la mayor proporción de los casos presenta meningitis meningocócica (30-50% de los casos). Otros cuadros clínicos reconocidos son bacteriemia sin septicemia, septicemia meningocócica con o sin meningitis, neumonía, meningococcemia crónica y bacteriemia oculta. Se conocen bien las infecciones focales en varias localizaciones (p. ej., miocardio, articulaciones, pericardio, hueso, ojo, peritoneo, senos paranasales y oído medio), y todas ellas pueden progresar a enfermedad diseminada. También puede producirse uretritis, cervicitis, vulvovaginitis, orquitis y proctitis.

La **septicemia meningocócica aguda** no se puede distinguir de otras infecciones víricas o bacterianas en fases tempranas después del inicio de los síntomas (tabla 218.1). Los síntomas tempranos habituales, aunque inespecíficos, incluyen fiebre, irritabilidad, letargo, síntomas respiratorios, rechazo de la bebida y vómitos. Con menos frecuencia hay diarrea, faringitis y escalofríos o temblores. Se puede observar un exantema maculopapuloso fino, indistinguible de los exantemas que se observan en algunas infecciones víricas, en alrededor del 10% de los casos, al inicio de la infección (fig. 218.2). Puede producirse dolor de las extremidades, mialgias y negativa a caminar, y son los síntomas principales en el 7% de los casos en los que, en principio, no se sospecha clínicamente. A medida que avanza la enfermedad, la frialdad de manos o pies y una coloración cutánea anómala pueden ser signos importantes; el tiempo de llenado capilar se prolonga y aparece un exantema que no se blanquea con la presión o un exantema petequial en más del 80% de los casos. En los casos de septicemia meningocócica fulminante, la enfermedad progresará con rapidez, en cuestión de horas, desde fiebre con signos inespecíficos hasta *shock* séptico, que se caracteriza por petequias y púrpura llamativas (**púrpura fulminante**), con perfusión periférica inadecuada, taquicardia (para compensar la reducción del volumen sanguíneo debido a la fuga capilar), aumento de la frecuencia respiratoria (para compensar el edema pulmonar), hipotensión (un signo tardío de *shock* en niños pequeños), confusión y coma (por la disminución de la perfusión cerebral). Puede producirse coagulopatía, trastornos electrolíticos (especialmente hipopotasemia), acidosis, hemorragia suprarrenal, insuficiencia renal e insuficiencia miocárdica (fig. 218.3). Se puede acompañar o no de meningitis.

La **meningitis meningocócica** es indistinguible de otras meningitis debidas a otras bacterias. Predominan los síntomas y los signos inespecíficos (v. tabla 218.1), como fiebre y cefalea, especialmente en niños pequeños y en fases tempranas de la enfermedad. Los niños menores de 5 años raras veces refieren cefalea. Pueden aparecer síntomas más específicos como fotofobia, rigidez de nuca, protrusión de la fontanela y signos clínicos de irritación meníngea, aunque son poco frecuentes en lactantes. En los pacientes con meningitis meningocócica, las convulsiones y otros signos neurológicos focales son menos frecuentes que en los pacientes con meningitis causada por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* tipo b. Puede haber un cuadro parecido a una meningoencefalitis, que se asocia a edema rápidamente progresivo y muerte por elevación de la PIC, y que puede ser más habitual en la infección por el grupo capsular A.

La **bacteriemia meningocócica oculta** se manifiesta como fiebre, con o sin síntomas asociados que sugieren una infección vírica leve. Puede

producirse desaparición de la bacteriemia sin antibióticos, aunque una bacteriemia mantenida produce meningitis aproximadamente en el 60% de los casos, e infecciones en tejidos distantes.

La **meningococcemia crónica** es menos frecuente y se caracteriza por la presencia de fiebre, aspecto no tóxico, artralgias, cefalea, esplenomegalia y un exantema maculopapuloso o petequial (fig. 218.4). Los síntomas son intermitentes. La duración media de la enfermedad es de 6-8 semanas. Los resultados de los hemocultivos suelen ser positivos, pero los cultivos pueden ser inicialmente negativos. La meningococcemia crónica puede resolverse de modo espontáneo, pero en los casos no tratados puede desarrollarse meningitis. Algunos casos se han asociado a deficiencia del complemento y otros a tratamiento con sulfonamidas. En un trabajo se indica que hasta el 47% de los aislados de pacientes con meningococcemia crónica (en comparación con menos del 10% en los casos agudos) tienen una mutación del gen *lpxL1*, que da lugar a menor respuesta inflamatoria y una evolución más leve de la infección.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial de la enfermedad meningocócica se debe hacer por la valoración clínica para evitar el retraso en la administración de un tratamiento adecuado. Los hallazgos de laboratorio son variables y pueden incluir leucocitopenia o leucocitosis, muchas veces con aumento del porcentaje de neutrófilos y cayados; anemia; trombocitopenia; proteinuria y hematuria. Puede haber elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (CRP), aunque en pacientes con enfermedad de inicio rápido estos valores pueden estar dentro de los límites normales en la primera consulta. Por el contrario, la elevación de la CRP en presencia



Fig. 218.3 A, Exantema purpúrico en un niño de 3 años de edad con meningococcemia. B, Púrpura fulminante en un niño de 11 meses de edad con meningococcemia. (De Thompson ED, Herzog KD: Fever and rash. En Zaoutis L, Chiang V, editors: *Comprehensive pediatric hospital medicine*, Philadelphia, 2007, Mosby, Figs 62-6 y 62-7.)



Fig. 218.4 Exantema de meningococcemia crónica. (De Persa OD, Jazmati N, Robinson N et al: A pregnant woman with chronic meningococcemia from *Neisseria meningitidis* with *lpxL1*-mutations, Lancet 384:1900, 2014.)



Fig. 218.2 Meningococcemia. Exantema maculopapular, no hemorrágico, que se transforma en petequial. (De Habif TP: *Clinical dermatology*, ed 6, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig 9-59.)

Tabla 218.1

Prevalencia de síntomas y signos en niños y jóvenes con septicemia meningocócica, enfermedad meningocócica y meningitis bacteriana

SÍNTOMA O SIGNO	INTERVALO DE PREVALENCIA (NÚMERO DE ESTUDIOS)		
	Meningitis bacteriana	Enfermedad meningocócica	Septicemia meningocócica
Fiebre	66-97% (10)	58-97% (7)	98% (1)
Náuseas o vómitos	18-70% (10)	44-76% (6)	64% (1)
Exantema	9-62% (6)	59-100% (9)	70% (1)
Cefalea	3-59% (7)	16-49% (5)	40% (1)
Letargo	13-87% (6)	36-65% (3)	59% (1)
Tos	NP (0)	15-27% (2)	33% (1)
Irritabilidad o inquietud	21-79% (8)	36-67% (3)	32% (1)
Rinorrea	NP (0)	24% (1)	31% (1)
Dolor muscular o articular	23% (1)	7-65% (3)	30% (1)
Negativa a comer o beber	26-76% (4)	13-60% (3)	27% (1)
Alteración del estado mental*	26-93% (6)	45-81% (3)	NP (0)
Rigidez cervical	13-74% (13)	5-71% (6)	NP (0)
Disminución del nivel de conciencia	60-87% (4)	10-72% (2)	NP (0)
Inconsciencia	4-18% (4)	NP (0)	NP (0)
Escalofríos o tiritona	NP (0)	39% (1)	NP (0)
Fotofobia	5-16% (2)	2-31% (5)	NP (0)
Síntomas respiratorios	25-49% (4)	16-23% (2)	NP (0)
Dificultad respiratoria	13-34% (4)	11% (1)	NP (0)
Frialdad de manos o pies	NP (0)	43% (1)	NP (0)
Shock	8-16% (2)	27-29% (2)	NP (0)
Convulsiones	14-38% (12)	7-17% (3)	NP (0)
Diarrea	21-29% (2)	7-9% (2)	NP (0)
Dolor o distensión abdominal	17% (1)	4% (1)	NP (0)
Dolor en las piernas	NP (0)	11-37% (2)	NP (0)
Sed	NP (0)	8% (1)	NP (0)
Dolor de garganta, coriza o faringitis	18% (1)	24% (1)	NP (0)
Aspecto de gravedad	NP (0)	79% (1)	NP (0)
Tiempo de relleno capilar 2 s	NP (0)	83% (1)	NP (0)
Hipotensión	NP (0)	28% (1)	NP (0)
Color cutáneo anómalo	NP (0)	19% (1)	NP (0)
Protrusión de la fontanela†	13-45% (4)	NP (0)	NP (0)
Infección ótica o infecciones ótica, nasal y faríngea‡	18-49% (5)	NP (0)	NP (0)
Infección torácica	14% (1)	NP (0)	NP (0)
Signo de Brudzinski	11-66% (2)	NP (0)	NP (0)
Signo de Kernig	10-53% (3)	NP (0)	NP (0)
Pupilas anormales	10% (1)	NP (0)	NP (0)
Afectación de pares craneales	4% (1)	NP (0)	NP (0)
Estado tóxico o moribundo	3-49% (2)	NP (0)	NP (0)
Rigidez de espalda	46% (1)	NP (0)	NP (0)
Paresia	6% (1)	NP (0)	NP (0)
Defecto neurológico focal	6-47% (3)	NP (0)	NP (0)

La clasificación de los trastornos presentados en la tabla refleja terminología utilizada en las pruebas.

*Se incluye confusión, trastorno confusional agudo y somnolencia.

†Los intervalos de edad en los cuatro estudios son 0-14 años, 0-2 años, 0-12 meses y 0-13 semanas.

‡En un estudio se indicó el número de niños y jóvenes con infecciones de oído, nariz y faringe; en los otros cuatro estudios se señaló únicamente el número de infecciones de oído.

NP, no procede.

Modificada de National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK): Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia: management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. NICE clinical guidelines, No. 102. London, 2010, RCOG Press.

de fiebre y petequias hace que el diagnóstico sea probable. En pacientes con septicemia meningocócica suele haber hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, hipoglucemia y acidosis metabólica, muchas veces con elevación de la concentración de lactato. Los pacientes con coagulopatía tienen disminución de las concentraciones séricas de protrombina y fibrinógeno y prolongación de los tiempos de coagulación.

La confirmación del diagnóstico de enfermedad meningocócica se establece por el aislamiento de *N. meningitidis* de cualquier fluido corporal que normalmente sea estéril, como la sangre, el LCR o el líquido sinovial. Los meningococos se pueden identificar en una preparación de tinción de Gram o en el cultivo de lesiones cutáneas petequiales o purpúricas, aunque raras veces se realiza esta técnica; en ocasiones se observan en la tinción de Gram de la capa leucocitaria de una muestra de sangre centrifugada. Aunque el hemocultivo puede ser positivo en más de dos tercios de los casos antes del uso de antibióticos, los resultados de los cultivos, con frecuencia, son negativos si el paciente ha sido tratado con antibióticos antes de la recogida de la muestra para cultivo; los datos indican que el cultivo es positivo en menos del 50%. El aislamiento del microorganismo de la nasofaringe no es diagnóstico de enfermedad invasiva, porque el microorganismo es un comensal habitual.

La PCR con cebadores específicos de genes meningocócicos (p. ej., *ctrA*) tiene valores elevados de sensibilidad y especificidad para la detección de meningococos utilizando muestras de sangre entera, y ha elevado la confirmación de los casos sospechosos en más del 40% en Reino Unido.

La punción lumbar se debe realizar para determinar el diagnóstico de meningitis meningocócica en los pacientes que no tengan contraindicaciones (como presencia de shock séptico, coagulopatía, trombocitopenia, dificultad respiratoria, convulsiones, elevación de la PIC o infección local). En pacientes con meningitis meningocócica, las características celulares y químicas del LCR son las de la meningitis bacteriana aguda; aparecen diplococos gramnegativos en la tinción de Gram hasta en el 75% de los casos. Los resultados del cultivo del LCR pueden ser positivos en pacientes con meningococcemia en ausencia de pleocitosis del LCR o datos clínicos de meningitis; a la inversa, en ocasiones se dan resultados negativos en los cultivos de muestras de LCR positivas en la tinción de Gram. En las preparaciones de tinción de Gram, los neumococos muy decolorados pueden ser interpretados de modo erróneo como meningococos, por lo que el tratamiento empírico no debe reducirse a infección por *N. meningitidis* a tenor de los hallazgos de la tinción de Gram solamente.

La detección de antígenos polisacáridos capsulares en el LCR con aglutinación rápida en látex apoya el diagnóstico en los casos con clínica compatible con el diagnóstico de enfermedad meningocócica, pero las pruebas no se han realizado adecuadamente en la práctica clínica (baja sensibilidad y reacciones cruzadas del grupo capsular B con el antígeno K1 de *Escherichia coli*), y han sido sustituidas por métodos de diagnóstico molecular. El estudio del antígeno en orina no es sensible y no se debe utilizar. Están en fase de desarrollo varios análisis basados en la PCR para la detección de meningococos

en sangre y LCR, y análisis por PCR multiplex que detectan varias especies bacterianas asociadas con meningitis, incluido el meningococo, y se utilizan en algunos laboratorios.

Diagnóstico diferencial

La enfermedad meningocócica puede presentarse de forma similar a la septicemia o la meningitis causadas por muchas otras bacterias gramnegativas, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o estreptococos del grupo A; a la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la ehrlichiosis o el tifus epidémico, y a la endocarditis bacteriana. Se debe descartar una meningoencefalitis de origen vírico o de otra etiología infecciosa.

En las infecciones víricas (enterovirus, virus gripales y otros virus respiratorios, sarampión, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y parvovirus) son comunes los exantemas petequiales, y se pueden confundir con la enfermedad meningocócica. También se observan exantemas petequiales o purpúricos en la deficiencia de proteína C o S, los trastornos plaquetarios (como púrpura trombocitopénica idiopática), la púrpura de Henoch-Schönlein, los trastornos del tejido conjuntivo, los exantemas medicamentosos y los traumatismos, incluidas las lesiones no accidentales. Los exantemas maculopapulosos no petequiales que desaparecen con la presión y que se observan en algunos casos de enfermedad meningocócica, especialmente en fases tempranas de la evolución, pueden ser confundidos al principio con un exantema de origen vírico.

TRATAMIENTO

Antibióticos

Debe comenzarse el tratamiento antimicrobiano empírico inmediatamente después de que se sospeche el diagnóstico de infección meningocócica invasiva y de que se hayan obtenido muestras para cultivos, utilizando una **cefalosporina de tercera generación** para cubrir los patógenos bacterianos más probables hasta que se haya confirmado el diagnóstico. En las regiones con una elevada incidencia de *S. pneumoniae* resistente a β-lactámicos, se recomienda la adición empírica de **vancomicina** intravenosa (i.v.) (v. cap. 621.1) mientras se espera el resultado de las pruebas de identificación y sensibilidad bacterianas, aunque no es necesario en otras situaciones en las que la resistencia de los neumococos a las cefalosporinas es muy infrecuente (en estas situaciones se debe realizar una evaluación del riesgo de forma individualizada). Cuando ya se haya confirmado en el laboratorio el diagnóstico de enfermedad meningocócica sensible a β-lactámicos, algunos autores recomiendan cambiar a penicilina; sin embargo, aunque no hay datos de que la supervivencia sea diferente, hay datos escasos de un estudio que indican que, en la púrpura meningocócica, las lesiones cutáneas necróticas son menos frecuentes en niños tratados con ceftriaxona que en los que reciben penicilina. Además, puede ser coste-efectivo utilizar una dosis única diaria de ceftriaxona para el tratamiento de niños pequeños, y esta es la práctica recomendada actualmente en Reino Unido (tabla 218.2). No se han realizado

Tabla 218.2 Tratamiento de las infecciones invasivas por *Neisseria meningitidis*

FÁRMACO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS	INTERVALO ENTRE DOSIS (h)	DOSIS MÁXIMA DIARIA	NOTAS
Penicilina G	i.m. o i.v.	300.000 U/kg/día	4-6	12-24 millones de U	No elimina el estado de portador y es necesaria la «profilaxis» al final del tratamiento
Ampicilina	i.m. o i.v.	200-400 mg/kg/día	6	6-12 g	No elimina el estado de portador y es necesaria la «profilaxis» al final del tratamiento
Cefotaxima Ceftriaxona	i.m. o i.v. i.m. o i.v.	200-300 mg/kg/día 100 mg/kg/día	6-8 12-24	8-12 g 2-4 g	Recomendada en recién nacidos Tratamiento preferido en administración una o dos veces al día, puede reducir las complicaciones cutáneas
TRATAMIENTO ALTERNATIVO CUANDO EXISTE ALERGIA GRAVE A LOS ANTIBIÓTICOS β-LACTÁMICOS					
Cloranfenicol*	i.v.	50-100 mg/kg/día	6	2-4 g	
Meropenem†	i.v.	60-120 mg/kg/día	8	1,5-6 g	

*Vigilar las concentraciones en sangre para evitar toxicidad.

†La incidencia de reactividad cruzada en adultos alérgicos a la penicilina es del 2-3%.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

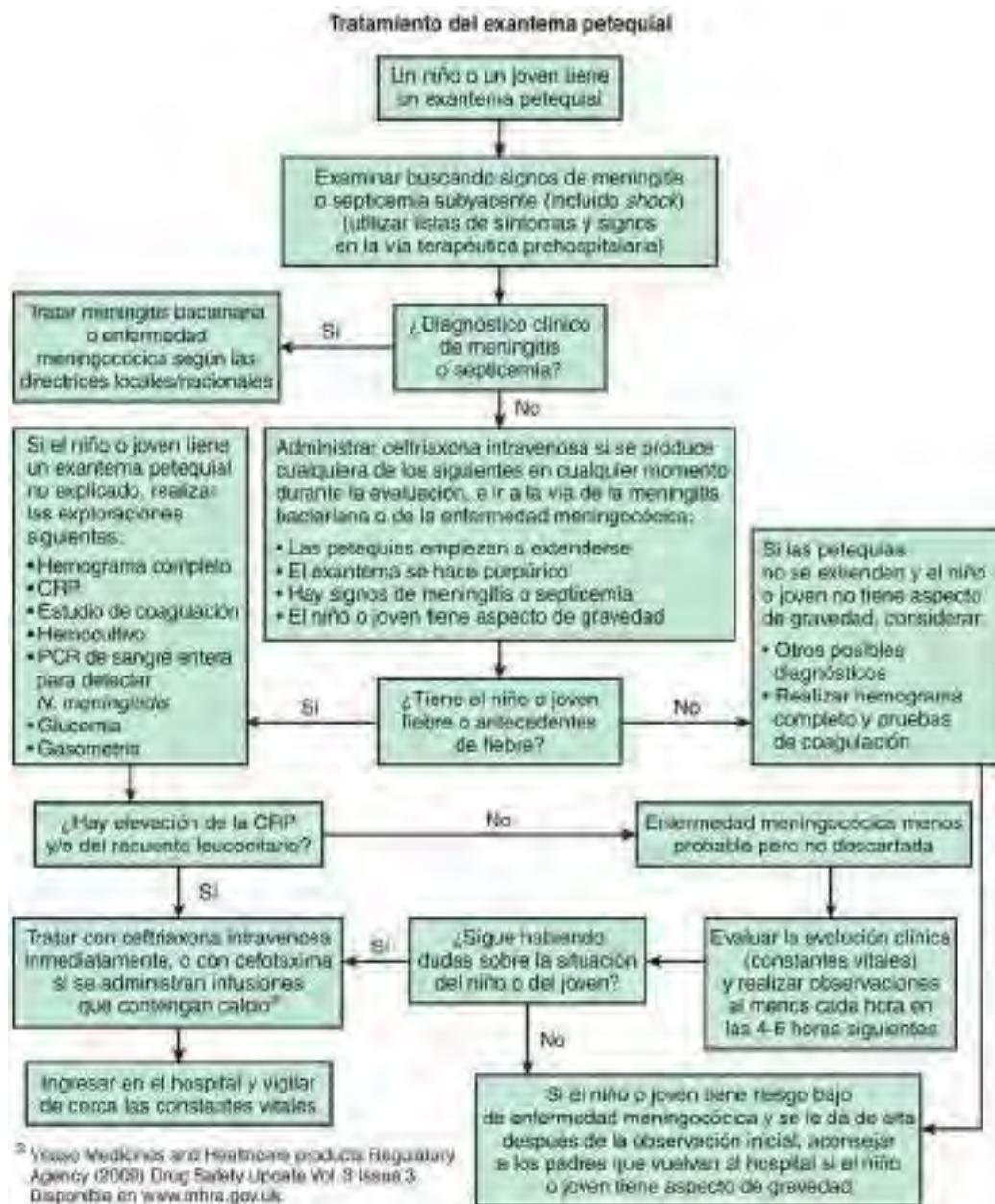


Fig. 218.5 Algoritmo de tratamiento del exantema petequial. CRP, proteína C reactiva; PCR, reacción en cadena de la polimerasa. (De National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK): *Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia: management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care*. NICE clinical guidelines, No. 102. London, 2010, RCOG Press.)

estudios adecuados para investigar la duración óptima del tratamiento en niños, aunque suele mantenerse 5-7 días.

El tratamiento precoz de las infecciones meningocócicas puede prevenir la aparición de secuelas graves, aunque, con frecuencia, es difícil un diagnóstico precoz en ausencia de hallazgos cutáneos de tipo petequial o purpúrico. En niños que consultan con exantemas petequiales, el 1-10% puede tener enfermedad meningocócica subyacente, y se han establecido protocolos para asegurarse de que se identifique a estos pacientes sin exponer a un tratamiento antibiótico parenteral innecesario a más del 90% de los casos sin enfermedad meningocócica (fig. 218.5).

Se han detectado cepas de *N. meningitidis* con disminución de la sensibilidad a la penicilina (concentración mínima inhibitoria de penicilina de 0,1-1 mg/ml) en Europa, África, Canadá y EE.UU. (4% de los aislados en 2006). Se cree que la menor sensibilidad a la penicilina se debe, en parte, a alteraciones de la proteína de unión a penicilina 2, y no parece que afecte de modo adverso a la respuesta al tratamiento. En Francia se han descrito aislados con sensibilidad reducida a las cefalosporinas de tercera generación, pero el nivel de pérdida de sensibilidad no parece que afectará a los resultados terapéuticos cuando se usen estos antibióticos como tratamiento.

Tratamiento de soporte

A la mayoría de los niños con enfermedad meningocócica se les puede tratar con antibióticos y medidas de soporte sencillas, con las que mejoraran rápidamente. Sin embargo, con una tasa de mortalidad total del 5-10%, la prioridad en el inicio del tratamiento de los niños que consultan con enfermedad meningocócica es la identificación de las características potencialmente mortales de la enfermedad: *shock* y elevación de la PIC. El retraso en el inicio del tratamiento de soporte se asocia a mala evolución y, por ello, se han establecido protocolos para ayudar a los médicos en un abordaje escalonado (<http://www.meningitis.org>). En todos los niños que consultan con enfermedad meningocócica se debe evaluar la vía respiratoria, ya que podría estar en riesgo como consecuencia de la disminución del nivel de conciencia (aumento de la PIC en la meningitis o perfusión cerebral baja en el *shock*). En los pacientes con septicemia meningocócica, se debe administrar oxígeno suplementario para tratar la hipoxia, que se debe a edema pulmonar (por la fuga capilar), y algunos pacientes necesitarán intubación endotraqueal. En la hipovolemia, hace falta tanto reposición de volumen como soporte con inótopos para mantener el gasto cardiaco. Como la reposición continua de líquidos puede producir edema pulmonar, en el paciente que se mantenga

en estado de *shock* compensado después de una reposición de 40 ml/kg de líquidos se debe iniciar la intubación endotraqueal con ventilación para mejorar la oxigenación y reducir el trabajo de la respiración. En la septicemia meningocócica son frecuentes las alteraciones bioquímicas y hematológicas, y los protocolos recomiendan la anticipación, la evaluación y la corrección de las alteraciones de la glucosa, el potasio, el calcio, el magnesio, el fosfato, los factores de la coagulación y la anemia.

A los niños con meningitis meningocócica se les debe tratar de manera cauta con líquidos de mantenimiento (no se recomienda la restricción de líquidos y puede ser perjudicial), y en los que tengan elevación de la PIC se debe prestar mucha atención a las maniobras para mantener la perfusión cerebral. Si hay *shock* asociado a aumento de la PIC, el *shock* se debe corregir cuidadosamente para asegurar el mantenimiento de la presión de perfusión cerebral.

Se han intentado muchos tratamientos complementarios en pacientes con septicemia meningocócica grave, aunque se han realizado ensayos aleatorizados y controlados (EAC) de pocos de ellos. No hay datos suficientes que permitan recomendar el uso de anticoagulantes o fibrinolíticos, oxigenación con membrana extracorpórea, plasmaféresis u oxígeno hiperbárico. En ensayos clínicos bien diseñados, un anticuerpo dirigido contra la endotoxina (HA1A) no produjo ninguna mejoría en niños con enfermedad meningocócica y, aunque inicialmente fue prometedora en la septicemia del adulto, la proteína C activada no fue útil en la septicemia pediátrica y se asoció a mayor riesgo de hemorragia. En un ensayo con poca potencia (criterio de valoración de supervivencia) se estudió una proteína recombinante bactericida que aumentaba la permeabilidad, y se vieron algunos efectos posiblemente beneficiosos en criterios de valoración secundarios (amputaciones, transfusiones, desenlace funcional), por lo que hacen falta estudios adicionales.

Aunque se aceptan los efectos beneficiosos de los **corticoides** como tratamiento complementario en la meningitis bacteriana pediátrica producida por *H. influenzae* de tipo b (Hib), no hay datos pediátricos que demuestren específicamente su utilidad en la meningitis meningocócica. Sin embargo, algunos autores extrapolan datos en animales, la experiencia con el Hib y datos convincentes de la meningitis en adultos, y recomiendan el uso de corticoides como tratamiento complementario en la meningitis meningocócica pediátrica, al mismo tiempo que la primera dosis de antibióticos o poco después. En la septicemia meningocócica no se deben utilizar habitualmente dosis terapéuticas de corticoides. Algunos intensivistas recomiendan el uso de dosis de restitución de corticoides en pacientes con *shock* séptico refractario al tratamiento, porque la septicemia grave producida por el meningococo se asocia a insuficiencia suprarrenal por necrosis o hemorragia suprarrenal (síndrome de Waterhouse-Friderichsen).

COMPLICACIONES

Durante la fase aguda de la infección se pueden producir diversas complicaciones, como hemorragia suprarrenal, endoftalmitis, artritis, endocarditis, pericarditis, miocarditis, neumonía, absceso pulmonar, peritonitis e infartos renales. Puede producirse insuficiencia renal con necesidad de diálisis por mecanismo prerenal. Durante la infección meningocócica es frecuente la reactivación de una infección latente por el virus del herpes simple.

Puede haber vasculitis por inmunocomplejos con resolución espontánea, habitualmente en los primeros 10 días después del inicio de la enfermedad, y produce diversas manifestaciones como fiebre, exantema, artritis y, raras veces, iritis, pericarditis o carditis. La artritis puede ser monoarticular u oligoarticular; afecta a articulaciones grandes y se asocia a derrames estériles que responden a los antiinflamatorios no esteroideos. Como la mayoría de los pacientes con meningitis meningocócica están afebriles el séptimo día de la estancia hospitalaria, la persistencia o la reaparición de la fiebre después de 5 días de tratamiento antibiótico justifica la evaluación para detectar complicaciones mediadas por inmunocomplejos.

La complicación más frecuente de la septicemia meningocócica aguda grave es el infarto cutáneo focal, que típicamente afecta a las extremidades inferiores y puede producir cicatrices importantes y precisar injerto cutáneo. La necrosis hística distal en la púrpura fulminante puede precisar la amputación (que se debe retrasar para permitir la delimitación de la zona) aproximadamente en el 2% de los supervivientes. La CID generalizada puede originar necrosis avascular de las epífisis y defectos metafisopifisarios que causan alteraciones del crecimiento y deformidades esqueléticas tardías.

La secuela neurológica más frecuente de la meningitis es la hipoacusia, que aparece en un 5-10% de los niños. En los casos más graves, se puede producir una trombosis cerebral, arterial o venosa, que puede desencadenar un infarto cerebral. La meningitis meningocócica rara vez se complica con un derrame o empiema subdural o con un absceso cerebral. Otras secuelas neurológicas infrecuentes son la ataxia, las convulsiones, la ceguera, las parálisis de los pares craneales, la hemiparesia o la tetraparesia, y la hidrocefalia obstructiva (se presenta unas 3-4 semanas después del inicio de la

enfermedad). Con frecuencia se describen complicaciones conductuales y psicosociales de la enfermedad.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la enfermedad meningocócica invasiva es del 5-10%, con claras diferencias relacionadas con la edad del paciente y el genotipo del meningococo. La mayoría de los fallecimientos se producen en las 48 horas siguientes a la hospitalización en niños con meningococemia. Los factores indicativos de un mal pronóstico en el inicio son hipotermia o fiebre extrema, hipotensión o *shock*, púrpura fulminante, convulsiones, leucopenia, trombocitopenia (incluida CID), acidosis y niveles séricos elevados de endotoxina y de TNF- α . La presencia de petequias de menos de 12 horas de evolución en el momento del ingreso, junto con la ausencia de meningitis y una velocidad de sedimentación globular baja o normal, indican una progresión rápida y fulminante, así como un peor pronóstico.

Como la deficiencia del complemento es poco frecuente después de la infección por el grupo capsular B, es poco probable que la detección selectiva sea útil para detectar los casos producidos por este grupo, aunque algunas autoridades sanitarias recomiendan el cribado. Sin embargo, como la tercera parte o más de los casos de enfermedad están producidos por los grupos X, Y y W asociados aparentemente a deficiencia del complemento, es adecuado realizar pruebas de detección sistemática después de la infección por grupos capsulares distintos al B.

PREVENCIÓN

Prevención secundaria

Los contactos cercanos de un paciente con enfermedad meningocócica poseen un riesgo elevado de infección porque estas personas probablemente estén colonizadas por la cepa índice (hiperinvasiva). La profilaxis antibiótica debe ofrecerse tan pronto como sea posible a las personas que han estado expuestas directamente a las secreciones bucales de un paciente, para las cuales el riesgo puede ser 1.000 veces la incidencia de fondo en la población. Esto incluye los contactos en el hogar, los besos y los contactos familiares estrechos de los casos, además de los cuidados de puericultura y los contactos preescolares recientes en EE.UU. Hasta el 30% de los casos se producen en la primera semana, aunque el riesgo persiste hasta 1 año después de la presentación del caso índice. Aunque la profilaxis no es eficaz en la prevención de los casos secundarios, pueden producirse casos coprimarios en los días siguientes a la presentación del caso índice, y se debe evaluar cuidadosamente a los contactos si presentan síntomas. El consejo sobre el tratamiento de los contactos no próximos, como en guarderías, centros de día, escuelas u otras instituciones, varía de unos países a otros, porque el riesgo de un caso secundario en estas situaciones es bajo y la opinión sobre la evaluación del riesgo es variable. La **ceftriaxona** y el **ciprofloxacino** son los fármacos más eficaces para la profilaxis, y este último es el fármaco de elección en algunos pacientes. La **rifampicina** se utiliza mucho, aunque no consigue erradicar la colonización en el 15% de los casos (tabla 218.3). No se recomienda la profilaxis de rutina al personal médico, a menos que haya tenido un contacto estrecho con aerosoles de secreciones respiratorias, como puede ser en las maniobras de reanimación boca a boca, en una intubación o en las maniobras de aspiración, antes o en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento antibiótico del caso índice.

Ni el tratamiento con penicilina ni el tratamiento con ampicilina erradicarán el estado de portador nasofaringeo, y no se deben utilizar sistemáticamente para la profilaxis. Los pacientes con infección meningocócica tratados únicamente con penicilina o ampicilina tienen, por tanto, riesgo de recurrencia y de transmisión a un contacto cercano, y deben recibir profilaxis antimicrobiana con uno de los fármacos que se señalan en la tabla 218.3 antes de ser dados de alta. Se prefiere utilizar ceftriaxona para tratar el caso índice, en cuyo caso no es necesaria una profilaxis adicional. Se deben observar las precauciones de transmisión de infecciones tipo gotitas en los pacientes hospitalizados durante 24 horas después del comienzo del tratamiento efectivo. Todos los casos de enfermedad meningocócica probables o confirmados deben declararse a los organismos sanitarios competentes, de acuerdo con la legislación nacional o regional.

También se debe vacunar a los contactos cercanos de los casos para reducir aún más el riesgo de infección secundaria, tal y como se describe a continuación.

Vacunación

Desde la década de 1960 se dispone de *vacunas contra el polisacárido meningocócico* solo, que contienen polisacáridos capsulares de los grupos A + C o de los grupos A, C, W e Y, y se han utilizado para el control de brotes y epidemias y en grupos de alto riesgo. Sin embargo, estas vacunas polisacáridas son poco inmunogénicas en lactantes, no inducen memoria inmunitaria y se asocian a *hiporrespuesta inmunitaria* (reducción de la respuesta a dosis futuras del polisacárido). Las vacunas con polisacárido solo han sido supe-

Tabla 218.3 Profilaxis antibiótica para prevenir la infección por <i>Neisseria meningitidis</i> [*]			
EDAD	DOSIS	DURACIÓN	EFICACIA
Rifampicina[†]			
Lactantes <1 mes	5 mg/kg v.o. cada 12 h	2 días (4 dosis)	
Niños ≥1 mes	10 mg/kg v.o. cada 12 h (máximo: 600 mg)	2 días (4 dosis)	90-95%
Adultos	600 mg v.o. cada 12 h	2 días (4 dosis)	90-95%
Ceftriaxona			
Niños <15 años	125 mg i.m.	1 dosis	90-95%
Niños ≥15 años	250 mg i.m.	1 dosis	90-95%
Ciprofloxacino			
Niños ≥1 mes [‡]	20 mg/kg v.o. (máximo: 500 mg)	1 dosis	90-95%
Azitromicina (no recomendada de rutina)			
Todas las edades	10 mg/kg v.o. (máx. 500 g)	1 dosis	90%

*Recomendada para los contactos en el hogar y los contactos en los que ha habido besos. En EE.UU., se recomienda la quimioprofilaxis para:

- Contacto en el hogar, especialmente niños menores de 2 años.
- Contacto en guarderías o escuelas de preescolar, en cualquier momento durante los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Exposición directa a las secreciones del paciente índice mediante besos o cepillos de dientes y utensilios de comida compartidos, en cualquier momento durante los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Reanimación con respiración boca a boca o contacto no protegido durante la intubación endotraqueal en los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Han dormido con frecuencia en el mismo lugar que el paciente índice en los 7 días previos al inicio de la enfermedad.
- Pasajeros sentados directamente al lado del caso índice durante vuelos en líneas aéreas de más de 8 horas de duración.

[†]No recomendado en embarazadas (ceftriaxona es el fármaco de elección).

[‡]No recomendado sistemáticamente en personas menores de 18 años; utilizar solo si no se han identificado en la comunidad cepas de *N. meningitidis* resistentes a quinolonas.
i.m., intramuscular; v.o., vía oral.

Las vacunas meningocócicas conjugadas tetravalentes frente a los serogrupos A, C, Y y W (**MenACWY**) han estado disponibles desde 2005 y actualmente se utilizan de forma sistemática en adolescentes en EE.UU., y como única dosis de «refuerzo» en adolescentes en algunos países que habían establecido programas de vacunación de lactantes con MenC hace más de una década. Se introdujo inicialmente en EE.UU. como una única dosis a los 11 años de edad, aunque las preocupaciones por la desaparición progresiva de la inmunidad llevaron a la adopción de una segunda dosis. Las descripciones iniciales sobre la eficacia (más del 80%) de MenACWY en el programa estadounidense indican que estas vacunas probablemente permiten controlar la enfermedad producida por los grupos capsulares C, W e Y (el grupo capsular A es poco importante en la actualidad), aunque el programa ha tardado cierto tiempo en aplicarse por completo. A medida que crezca la población de lactantes y adultos jóvenes inmunizados en EE.UU., es probable que los efectos de estas vacunas sobre el estado de portador del meningococo reduzcan la enfermedad en otros segmentos de la población mediante inmunidad de grupo, suponiendo que la dinámica de transmisión de los meningococos Y y W sea la misma que la del grupo capsular C. Aunque actualmente no se recomienda el uso sistemático de las vacunas MenACWY a una edad más temprana en EE.UU., a la vista de la baja incidencia de enfermedad producida por estos grupos capsulares en lactantes, pueden ofrecer una protección más amplia en los países que ya utilizan vacunas MenC en programas en lactantes. Otras vacunas combinadas que contienen diversos conjugados, como Hib-MenC (se utiliza en Reino Unido como refuerzo a los 12 meses) y Hib-MenCY, pueden ser importantes para ampliar la protección más allá de MenC en fases tempranas de la vida. En la tabla 218.4 se resumen las recomendaciones actuales del programa estadounidense.

Las personas con riesgo elevado de enfermedad meningocócica, como las que tienen deficiencia del complemento y los viajeros a regiones en las que hay riesgo de enfermedad meningocócica epidémica producida por A o W, deben recibir MenACWY (en la tabla 218.4 se señalan las recomendaciones de uso en EE.UU.). El riesgo de enfermedad en los contactos cercanos de los casos de enfermedad producidos por los grupos capsulares de la vacuna puede reducirse aún más si se les ofrece MenACWY, además de profilaxis antimicrobiana. No se ha confirmado la posible asociación entre el toxoide diftérico y el síndrome de Guillain-Barré, que planteó preocupaciones poco después de que se utilizara esta vacuna por primera vez en EE.UU.

Se ha desarrollado una vacuna conjugada meningocócica frente al grupo capsular A (**MenA**), para su uso en el cinturón de la meningitis del África subsahariana, y su aplicación en 2010 mediante vacunación en masa ya parece haber interrumpido la enfermedad producida por este grupo. Desde su introducción, se ha vacunado a más de 235 millones de personas.

Como se ha señalado anteriormente, la mayor parte de la enfermedad en lactantes en la mayoría de los países industrializados está producida por *meningococos portadores de polisacárido del grupo B*. Esta cápsula de polisacárido tiene identidad química con antígenos proteicos glucosilados del feto humano; como autoantígeno, no es inmunogénica en seres humanos y plantea el riesgo teórico de inducción de autoinmunidad. Por tanto, el desarrollo de la vacuna se ha centrado en antígenos proteicos subcapsulares. En varios países (como Cuba, Noruega y Nueva Zelanda) se han controlado con éxito epidemias por el grupo capsular B inmunizando con vacunas de vesículas de la membrana externa individualizadas, preparadas con vesículas de la membrana externa obtenidas de las correspondientes cepas epidémicas. La principal limitación de las vacunas de vesículas de membrana externa es que las respuestas humorales bactericidas inducidas con la vacunación están limitadas a la cepa de la vacuna, porque la respuesta está dirigida, en gran medida, contra la proteína PorA homóloga (serosubtipo) y, por tanto, no se considera su uso en situaciones endémicas, como ocurre en EE.UU. y en la mayor parte de los demás países industrializados.

En la última década se han desarrollado abordajes prometedores para la prevención de la enfermedad por el grupo capsular B. En EE.UU., se autorizó en 2014 una vacuna que se desarrolló para la vacunación de adolescentes y contiene dos variantes de la proteína de unión al factor H (**2fHbp**; vacuna Pfizer); parece ser muy inmunogénica en la población tratada, e induce anticuerpos bactericidas contra un panel de cepas con variantes fHbp. Actualmente se recomienda su uso en grupos de alto riesgo durante las epidemias (v. tabla 218.4). La proteína de unión al factor H parece ser un importante determinante de virulencia que facilita la supervivencia de los meningococos en la sangre, y se expresa en prácticamente todas las cepas.

Hay otra vacuna meningocócica de cuatro componentes, **4CMenB** (Bexsero, vacuna GSK), que ha sido autorizada en Europa y en Norteamérica y está disponible en otras diversas regiones. Esta vacuna contiene una vesícula de la membrana externa (derivada de la cepa causante del brote Nueva Zelanda) y tres proteínas recombinantes: una variante única de la proteína de unión al factor H, la adhesina A de neisserias y el antígeno de neisseria de

Tabla 218.4 Recomendaciones para la vacunación meningocócica (EE.UU., 2017)

POBLACIÓN GENERAL			
<2 AÑOS	2-10 AÑOS	11-18 AÑOS	19-55 AÑOS
No recomendada	No recomendada	Una dosis única de MenACWY-D o MenACWY-CRM a los 11-12 años de edad, con un recuerdo a los 16 años	No recomendada
POBLACIONES ESPECIALES CON MAYOR RIESGO DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA			
FACTOR DE RIESGO	2-18 MESES	7-23 MESES	2-55 AÑOS [†]
Deficiencias persistentes del complemento, asplenia funcional o anatómica	4 dosis de MenACWY-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses*	2 dosis de MenACWY-CRM, con la segunda dosis administrada a la edad de ≥12 meses y separadas ≥3 meses de la primera dosis, o 2 dosis de MenACWY-D (no indicada en asplenia anatómica o funcional [‡]) a la edad de 9 y 12 meses [†]	2 dosis de MenACWY-CRM o MenACWY-D separadas entre sí 8-12 semanas ^{*§} y MenB (2 dosis de 4CMenB o 3 dosis de 2fHbp) [†]
En riesgo durante un brote comunitario con un grupo capsular cubierto por la vacuna relevante	4 dosis de MenACWY-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses	2 dosis de MenACWY-CRM, con la segunda dosis administrada a la edad de ≥12 meses y separadas ≥3 meses de la primera dosis, o 2 dosis de MenACWY-D a la edad de 9 y 12 meses [†]	1 dosis de MenACWY-CRM o MenACWY-D MenB (2 dosis de 4CMenB o 3 dosis de 2fHbp), dependiendo del grupo capsular asociado al brote epidémico [†]
Viaje o residencia en países en los que la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica	4 dosis de MenACWY-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses*	2 dosis de MenACWY-CRM, con la segunda dosis administrada a la edad de ≥12 meses y separadas ≥3 meses de la primera dosis, o 2 dosis de MenACWY-D a los 9 y 12 meses (puede reducirse a 8 semanas si se requiere por motivos de viaje) [†]	1 dosis de MenACWY-CRM o MenACWY-D [†]
Tiene VIH	4 dosis de MenACWY-CRM a los 2, 4, 6 y 12-15 meses*	2 dosis de MenACWY-CRM o 2 dosis de MenACWY-D a los 9-23 meses, separadas entre sí 12 semanas [†]	2 dosis de MenACWY-CRM o MenACWY-D separadas entre sí 8-12 semanas [*]
Otros factores de riesgo	—	—	1 dosis de MenACWY

*Recuerdo cada 5 años si se mantiene el riesgo (tras 3 años y <7 años de edad).

[†]Asumiendo que no estaba vacunado previamente.

[‡]Debido al elevado riesgo de enfermedad neumocócica invasiva, no se debe vacunar antes de los 2 años de edad con MenACWY-D a los niños con asplenia funcional o anatómica para evitar la interferencia con la respuesta inmunitaria a la vacuna conjugada neumocócica (PCV).

[§]Si se usa MenACWY-D, se debe administrar al menos 4 semanas después de finalizar todas las dosis de PCV.

^{||}Por ejemplo, personas que viajen al «cinturón de la meningitis» del África subsahariana. El Gobierno de Arabia Saudí también requiere la vacunación a todos los que peregrinan a La Meca durante el Hajj anual.

Adaptada de <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/mening.html>.

unión a heparina. En ensayos clínicos, la vacuna 4CMenB indujo anticuerpos bactericidas frente a cepas que contenían los antígenos de la vacuna en lactantes, niños pequeños y adolescentes. La vacuna parece tener un perfil de seguridad en general favorable, aunque es frecuente que induzca fiebre en lactantes y dolor en el punto de inyección en otros grupos de edad. Se ha utilizado esta vacuna para controlar brotes de enfermedad meningocócica por el grupo capsular B en universidades de EE.UU. y Canadá, y en la enfermedad hiperendémica en Quebec, Canadá. Las recomendaciones actuales se resumen en la tabla 218.4. En 2014 se recomendó su uso sistemático en el programa de vacunación de lactantes en Reino Unido, y se extendió su uso en 2015. Los datos preliminares indican una eficacia del 82,9% contra la enfermedad meningocócica capsular B tras dos dosis a los 2 y 4 meses de edad, pero se espera que la eficacia sea más elevada contra cepas diana de los antígenos vacunales.

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

casos de gonorrea, transmitida por contacto sexual o vía perinatal, ocupa el segundo puesto, solo superada por las infecciones debidas a clamidias. Esta elevada prevalencia y la aparición de cepas resistentes a los antibióticos son las causas de la elevada morbilidad de la enfermedad.

ETIOLOGÍA

N. gonorrhoeae es un diplococo gramnegativo, aerobio, sin movilidad, no formador de esporas y con superficies adyacentes aplanas. El crecimiento óptimo tiene lugar a 35-37 °C y a un pH de 7,2-7,6, en una atmósfera con dióxido de carbono al 3-5%. La muestra se debe inocular de inmediato en un medio de transporte especializado o en el medio de Thayer-Martin modificado, húmedo y fresco, ya que los gonococos no toleran la desecación. El medio de Thayer-Martin contiene agentes antimicrobianos que inhiben el crecimiento de la flora saprofita, más resistente, presente en las muestras clínicas de mucosas y que podría invadir e impedir el crecimiento del gonococo. La identificación de presunción se puede basar en el aspecto de las colonias, en el aspecto de la tinción de Gram y en la producción de citocromo oxidasa. Los gonococos se diferencian de otras especies de *Neisseria* porque fermentan la glucosa, pero no la maltosa, la sacarosa ni la lactosa. Se pueden observar diplococos gramnegativos en el material infectado, a menudo en el interior de los leucocitos polimorfonucleares (PMN).

Como todas las bacterias gramnegativas, *N. gonorrhoeae* posee una envoltura celular compuesta por una membrana citoplasmática interna, una capa intermedia de peptidoglicano y una membrana externa. La membrana externa contiene lipooligosacáridos (LOS, también llamados endotoxinas), fosfolípidos y diversas proteínas que contribuyen a la adherencia celular, a la invasión tisular y a la resistencia frente a las defensas del huésped. Los dos sistemas principales que se empleaban para caracterizar las distintas cepas de gonococo son el auxotipo y el serotipo. El **auxotipo** se basa en los requerimientos genéticamente estables de las cepas, de nutrientes específicos o de cofactores que condicionan el crecimiento de las bacterias en distintos medios definidos por su composición química. Los sistemas de **serotipificación** se basaban en anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra una proteína porina, denominada **PorB** (antes llamada proteína I o PorI), una proteína trimérica de la membrana externa que conforma gran parte

Capítulo 219

Neisseria gonorrhoeae (gonococo)

Katherine Hsu, Sanjay Ram y Toni Darville

Neisseria gonorrhoeae es el agente causal de la **gonorrea**, una infección de las mucosas del aparato genitourinario, y de la mucosa del recto, la orofaringe y la conjuntiva. De las enfermedades transmisibles que se declaran a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU., el número de

de la estructura de la cubierta del gonococo. Se postula que los cambios en las proteínas PorB en la comunidad son el resultado, al menos en parte, de la presión de selección inmunitaria. Los métodos de tipificación basados en ADN han sustituido a la serotipificación y la auxotipificación. Los métodos más antiguos de tipificación en gel basado en ADN que incluyen el análisis del ADN genómico o ARNr (ribotipificación) por polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) o la tipificación de genes codificantes de la proteína *opa* eran muy laboriosos y, a menudo, no discriminaban con precisión entre las diferentes cepas. Los métodos que se usan en la actualidad son la tipificación secuencial multiantígeno de *N. gonorrhoeae* (NG-MAST), que examina las secuencias de los fragmentos variables internos de dos genes muy polimórficos de *N. gonorrhoeae* (*porB* que codifica PorB y *tbpB* que codifica la subunidad B de la proteína de unión a la transferrina); y la técnica de tipificación multilocus de secuencias (MLST), que analiza las secuencias de siete genes de mantenimiento cromosómicos.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde que la gonorrea pasó a ser una enfermedad de declaración obligatoria en 1944, en EE.UU. las tasas han variado desde un pico histórico en 1975 de 467,7 casos por 100.000 habitantes hasta un mínimo histórico en 2009 de 98,1 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, las tasas han aumentado casi cada año desde 2009, con un total de 555.608 casos y una tasa de 171,9/100.000 reportados en 2017. Las tasas de gonorrea reportadas son más elevadas en el sur (194/100.000); en los adultos jóvenes de 20-24 años (684,8 casos por 100.000 mujeres de entre 20-24 años; 705,2 casos por 100.000 hombres de entre 20-24 años); en los hombres (169,7/100.000 hombres frente a 120,4/100.000 mujeres); y en las personas de raza negra (548,1/100.000 frente a 66,4/100.000 en blancos). Durante el periodo 2013-2017, la tasa en hombres aumentó un 86,3%, y en mujeres un 39,4%, lo que sugiere o bien un aumento de la transmisión o bien una mejora en la detección de la enfermedad (p. ej., con el cribado extragenital) entre la población gay, bisexual u otros hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH).

Se usan los métodos de tipificación molecular (NG-MAST, MLST) para analizar la extensión de las cepas individuales de *N. gonorrhoeae* en una comunidad. El mantenimiento y la extensión posterior de las infecciones gonocócicas en una comunidad persisten por la transmisión continuada desde individuos asintomáticos y por la existencia de un grupo central de **riesgo elevado, hiperendémico**, como los trabajadores del sexo, los HSH o los adolescentes promiscuos. Esta última observación refleja que la mayoría de las personas con gonorrea interrumpen su actividad sexual y buscan asistencia médica, a menos que, por necesidades económicas u otros factores (p. ej., drogadicción), mantengan sus hábitos sexuales. Por tanto, muchos transmisores centrales pertenecen a un subgrupo de personas infectadas asintomáticas o que, ignorando sus síntomas, continúan siendo sexualmente activos. Esto subraya la importancia de buscar y tratar a los contactos sexuales de las personas infectadas que solicitan asistencia médica. La práctica de **sexo oral** juega un papel en el mantenimiento de la gonorrea en los HSH, ya que proporciona un núcleo de infecciones faríngeas asintomáticas no tratadas y puede ser el origen de hasta un tercio de las uretritis gonocócicas sintomáticas en los HSH.

La infección gonocócica en los recién nacidos suele ocurrir por exposición en el parto al exudado infectado del cuello uterino materno. La infección aguda comienza 2-5 días después del parto. La incidencia de la infección neonatal depende de la prevalencia de la infección gonocócica en las mujeres embarazadas, de la búsqueda y la detección de infección gonocócica en la etapa prenatal y de la profilaxis oftálmica neonatal.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

N. gonorrhoeae infecta principalmente los epitelios cilíndricos, ya que los epitelios escamosos estratificados son relativamente resistentes a la invasión. La invasión de las mucosas por los gonococos desencadena una inflamación local que da lugar a un exudado purulento de leucocitos PMN, suero y epitelio descamado. El LOS gonocócico (endotoxina) tiene un efecto citotóxico directo, lo que paraliza el movimiento de los cilios mucosos y provoca la pérdida de las células epiteliales ciliadas. Se cree que la citotoxicidad de las infecciones gonocócicas se encuentra mediada por el factor de necrosis tumoral (TNF) y por otras citocinas. El LOS activa el complemento, lo que también contribuye a la respuesta inflamatoria aguda.

Los gonococos pueden ascender por el aparato genitourinario y producir uretritis o epididimitis en los hombres pospuberales, y endometritis aguda, salpingitis y peritonitis, que en conjunto forman la denominada **enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) aguda**, en las mujeres pospuberales. La **periperatitis** (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) se produce tras la diseminación peritoneal desde las trompas de Falopio hasta la cápsula hepática. Los gonococos, tras invadir los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos, pueden producir una

linfadenopatía inguinal, abscesos perineales, perianales, isquiorrectales o periprostáticos, o bien una **infección gonocócica diseminada (IGD)**.

Varios factores de virulencia del gonococo y del estado inmunitario del huésped influyen en la penetración de las barreras mucosas y las posteriores manifestaciones de la infección local y sistémica. La presión selectiva de las distintas mucosas probablemente cause los cambios en la membrana externa del microorganismo, entre los que se incluyen la expresión de distintas variantes de fimbrias, proteínas de opacidad (Opa, antes proteína II) y LOS. Estas variaciones pueden aumentar la adhesividad del gonococo, su capacidad invasiva, su poder de replicación y la evasión de la respuesta inmunitaria del huésped.

Para que la infección tenga lugar, los gonococos deben adherirse primero a las células del huésped. Los gonococos se adhieren a las microvellosidades de las células epiteliales no ciliadas a través de unas estructuras filamentosas compuestas por proteínas, denominadas fimbrias, que se extienden a partir de la pared celular. Las fimbrias sufren variaciones antigenicas de alta frecuencia que contribuyen a la defensa del gonococo frente a la respuesta inmunitaria del huésped y proporcionan ligandos específicos para unirse a diversos receptores celulares. Las proteínas de opacidad, que en la mayor parte de los casos confieren un aspecto opaco a las colonias, también actúan como ligandos de miembros de la familia de moléculas de adhesión relacionadas con el antígeno carcinoembriionario (CEACAM) o de proteoglucanos heparán sulfato (HSPG), que favorecen la adherencia a las células del ser humano. En las mujeres, las interacciones entre el receptor de complemento (CR3) de las células epiteliales cervicales e iC3b, fimbrias y PorB en la superficie gonocócica facilita la entrada celular de los gonococos. En cambio, en los hombres, la interacción entre los LOS y el receptor asialoglicoproteico (ASGP-R) permite la entrada de los gonococos en las células del epitelio uretral. Los gonococos que expresan determinadas proteínas Opa se adhieren a CEACAM3 y son fagocitados por los neutrófilos humanos en ausencia de suero. La interacción de Opa con CEACAM1 en los linfocitos CD4⁺T puede suprimir su activación y proliferación y contribuir a la inmunosupresión asociada a la gonorrea. Una proteasa IgA gonocócica inactiva IgA₁ al romper la molécula en la región bisagra, contribuyendo a la colonización o invasión de las superficies de la mucosa del huésped.

Otras variaciones fenotípicas que tienen lugar como respuesta a las condiciones adversas del medio también contribuyen a la capacidad de producir infecciones del gonococo. Entre estas variaciones se incluyen las proteínas quelantes del hierro que se fijan a la transferrina o a la lactoferrina, ciertas proteínas que se expresan en condiciones anaerobias y proteínas que son sintetizadas en respuesta al contacto con las células epiteliales. Los gonococos pueden crecer *in vivo* en condiciones anaerobias o en ambientes con una falta relativa de hierro.

Aproximadamente 24 horas después de la unión, la célula epitelial sufre una invaginación de su superficie y engloba al gonococo en el interior de una vacuola fagocítica. Se cree que este fenómeno está mediado por la inserción de la proteína PorB de la membrana externa del gonococo en el interior de la célula huésped y la posterior alteración de la permeabilidad de la membrana celular. A continuación, las vacuolas fagocíticas liberan gonococos al espacio subepitelial por medio de exocitosis. Los microorganismos viables pueden producir entonces formas locales de enfermedad gonocócica (salpingitis) o bien diseminarse al torrente sanguíneo o a los vasos linfáticos.

Las IgG e IgM séricas dirigidas contra las proteínas del gonococo y los LOS activan el complemento. Los gonococos han desarrollado diversos mecanismos para amortiguar la activación del complemento. Un ejemplo es barrer el ácido citidina monofosfato-N-acetilneuramínico (CMP-Neu5Ac, la molécula donante de ácido siálico) saliendo su LOS, lo que reduce la unión de los anticuerpos bactericidas y, simultáneamente, potencia la unión de un inhibidor del complemento llamado **factor H (FH)**. Esta propiedad se suele perder en los subcultivos con medio que no contiene CMP-Neu5Ac, por lo que se llama «resistencia sérica inestable». Por el contrario, la «resistencia sérica permanente» (resistencia al complemento independientemente del salido de LOS) se suele observar en gonococos que expresan proteínas porinas particulares (la mayoría de PorB.1As y algunas PorB.1Bs), lo que facilita su unión a inhibidores del complemento como FH o la proteína de unión C4b (C4BP). Estas cepas se suelen asociar a enfermedad diseminada. *N. gonorrhoeae* disminuye la eficacia del complemento y altera las respuestas inflamatorias tras infecciones en el ser humano. Las cepas que se asocian con la IGD, por lo general, son «estables» al suero normal (son resistentes al suero, muestran menos depósito de C3b en su superficie), inactivan más rápidamente C3b, producen menos C5a y dan lugar a una menor respuesta inflamatoria local. Las cepas causantes de la EIP son sensibles al suero, depositan más C3b en su superficie, inactivan C3b más lentamente, producen más C5a y desencadenan una mayor respuesta inflamatoria local. Los anticuerpos IgG dirigidos contra la proteína modificable por reducción (Rmp) gonocócica bloquean la destrucción de *N. gonorrhoeae* mediada por

el complemento. Los anticuerpos bloqueantes anti-Rmp pueden presentar especificidad frente a ciertas secuencias de las proteínas de la membrana externa (p. ej., OmpA) comunes con otras especies de *Neisseria* o de Enterobacteriaceae, o pueden dirigirse a secuencias específicas del bucle de cisteína de la secuencia Rmp proximal a la región OmpA compartida. Los anticuerpos preexistentes dirigidos contra la Rmp facilitan la transmisión de la infección gonocócica en las mujeres expuestas; la Rmp se encuentra muy conservada en *N. gonorrhoeae*, y una de sus funciones puede ser bloquear las defensas de las mucosas. Los mecanismos de adaptación de los gonococos, como la sialilación de los LOS, el aumento de producción de catalasa y las variaciones de la expresión de las proteínas de superficie, parecen importantes para evitar ser destruidos por los neutrófilos.

Ciertos factores del huésped influyen sobre la incidencia y las manifestaciones de la infección gonocócica. Las niñas prepúberales son susceptibles de contraer vulvovaginitis y, muy rara vez, padecer salpingitis. *N. gonorrhoeae* infecta epitelios no queratinizados, y el delgado epitelio vaginal, no queratinizado, junto con el pH alcalino de la secreción mucosa vaginal, predisponen a este grupo de edad a padecer infecciones del aparato genital inferior. La queratinización del epitelio vaginal inducida por estrógenos que se ve en recién nacidas y en mujeres maduras favorece la resistencia frente a la infección. Las mujeres pospuberales son más susceptibles de padecer salpingitis, especialmente en la menstruación, cuando la menor actividad bactericida del moco cervical y el reflujo de sangre desde la cavidad uterina hacia las trompas de Falopio facilitan el paso de los gonococos a la porción superior del aparato reproductor.

Las poblaciones con riesgo de padecer una IGD son los portadores asintomáticos; los neonatos; las mujeres durante la menstruación, el embarazo y el puerperio; los HSH y los huéspedes con defectos en el complemento. El estado de portador asintomático implica el fracaso del sistema inmunitario del huésped en el reconocimiento del gonococo como un patógeno o muestra la capacidad del gonococo para evitar ser destruido. La **colonización faríngea** es un factor de riesgo de sufrir una IGD. El porcentaje elevado de infecciones asintomáticas en la gonorrea faríngea puede justificar este fenómeno. Las mujeres tienen mayor riesgo de sufrir IGD en la menstruación, el embarazo y el puerperio, tal vez por la mayor descamación del epitelio endocervical y por la menor actividad bactericida de la peroxidasa del moco cervical durante estos períodos. Se cree que la ausencia de anticuerpos IgM bactericidas en los neonatos es la causa de la mayor susceptibilidad de los neonatos a la IGD. Los pacientes con deficiencias de los componentes terminales del sistema del complemento (C5-C9) tienen un riesgo considerable de padecer episodios recurrentes de IGD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de presentaciones clínicas de la gonorrea puede variar desde un estado de portador asintomático hasta la infección sistémica diseminada, pasando por las características infecciones mucosas localizadas (v. cap. 146).

Gonorrea asintomática

La incidencia de la gonorrea asintomática en los niños no ha sido determinada. Se han aislado gonococos de la orofaringe de niños de corta edad que han sufrido abusos sexuales por parte de un contacto masculino; no suelen cursar con síntomas orofaringeos. La mayor parte de las infecciones del aparato genital son sintomáticas en los niños. Sin embargo, hasta el 80% de las mujeres sexualmente maduras con infecciones gonocócicas urogenitales se encuentran asintomáticas en poblaciones donde la mayor parte de las infecciones se detectan a través de pruebas de detección selectiva u otro tipo de tácticas para descubrir nuevos casos. Esta situación contrasta con la de los hombres, que son asintomáticos solo en el 10% de los casos. El 26-68% de las mujeres con infección urogenital son portadoras rectales asintomáticas de *N. gonorrhoeae*. La mayor parte de las personas con resultados positivos en los cultivos rectales se encuentran asintomáticas. La mayoría de las infecciones faríngeas gonocócicas cursa de modo asintomático, aunque rara vez puede darse **faringoamigdalitis** o **linfadenopatía cervical agudas**. La gonorrea faríngea se adquiere fácilmente mediante la felación y puede ser el origen de una proporción significativa de gonorrea uretral en los HSH. Está aumentando la prevalencia de la gonorrea faríngea, sobre todo entre adolescentes y adultos jóvenes, y se asocia con un aumento global de la prevalencia de las prácticas de sexo oral.

Gonorrea no complicada localizada

La gonorrea genital tiene un periodo de incubación de 2-5 días en los hombres y de 5-10 días en las mujeres. La infección primaria se desarrolla en la uretra masculina, en la vulva y la vagina de las mujeres prepúberales y en el cérvix de las mujeres pospuberales. La oftalmitis neonatal se produce en ambos sexos.

La **uretritis** suele caracterizarse por una secreción purulenta y disuria sin tenesmo vesical ni polaquiuria. La uretritis masculina no tratada cura espontáneamente en varias semanas o puede complicarse con epididimitis, edema peneano, linfangitis, prostatitis o vesiculitis seminal. En la secreción purulenta se encuentran diplococos intracelulares gramnegativos. En los HSH, la mucosa rectal puede infectarse tras el sexo anal receptivo. Los síntomas van desde secreción mucopurulenta indolora y escaso sangrado rectal hasta proctitis evidente con dolor rectal y tenesmo.

En las niñas prepúberales, la **vulvovaginitis** se suele caracterizar por una secreción vaginal purulenta y una vulva inflamada, eritematosa, dolorosa y excoriada. Puede existir disuria. Debe sospecharse infección gonocócica en toda joven con descarga vaginal, incluso cuando no se sospeche que exista abuso sexual; el abuso sexual si debe sospecharse en los casos de infección gonocócica en niños prepúberes fuera del periodo neonatal. En las mujeres pospuberales, la uretritis y la cervicitis gonocócicas sintomáticas se caracterizan por secreción purulenta, dolor suprapúbico, disuria, hemorragia intermenstrual y dispareunia. El cuello uterino puede estar inflamado y sensible. En la gonorrea urogenital limitada al tracto genital inferior no se produce una exacerbación del dolor con los movimientos del cuello uterino, y los anejos tampoco son dolorosos a la palpación. Se puede observar secreción purulenta que puede provenir de la uretra o de los conductos de la glándula de Bartolini. La gonorrea rectal es, a menudo, asintomática, pero puede causar proctitis, caracterizada por secreción anal, prurito, hemorragia, dolor, tenesmo rectal y estreñimiento. La gonorrea rectal asintomática no siempre se debe a coito anal; en ocasiones, puede representar una translocación de secreciones infectadas desde la infección cervicovaginal.

La **oftalmitis** gonocócica puede ser unilateral o bilateral y puede ocurrir en cualquier grupo de edad tras la inoculación ocular con secreciones infectadas. La **oftalmía neonatal** debida a *N. gonorrhoeae* suele aparecer 1-4 días después del parto (v. cap. 652). La infección ocular en pacientes más mayores se produce tras inoculación o autoinoculación de una infección genital. Comienza con una inflamación moderada y una secreción serosanguinolenta. En 24 horas, la secreción es purulenta y espesa y se produce edema a tensión de los párpados, con quemosis importante. Si no se instaura un tratamiento precoz puede haber ulceración con perforación corneal, que puede llegar a causar ceguera.

Infección gonocócica diseminada

La diseminación hematogena se produce en el 1-3% de todas las infecciones gonocócicas, y con más frecuencia después de una infección primaria asintomática que de una infección sintomática. Antes, la mayor parte de los casos ocurría en mujeres, con síntomas que comienzan 7-30 días después de la infección y en los 7 días siguientes a la menstruación en casi la mitad de los casos; ahora las series de casos más recientes describen más casos en hombres que en mujeres. Las manifestaciones más frecuentes son artralgia asimétrica, lesiones cutáneas en zonas acras de tipo pustuloso o petequial, tenosinovitis, artritis supurativa y, con menor frecuencia, carditis, meningitis y osteomielitis. El síntoma inicial más frecuente es una instauración aguda de **poliartrralgia con fiebre**. Solo un 25% de los pacientes presenta lesiones cutáneas. La mayoría de los pacientes niega sufrir síntomas genitourinarios, aunque los cultivos genitourinarios confirman la infección primaria de la mucosa. Los resultados de aproximadamente el 80-90% de los cultivos de las secreciones del cuello uterino son positivos en las mujeres con IGD. En los hombres, los resultados de los cultivos uretrales son positivos en el 50-60% de los casos, los de los cultivos faríngeos en el 10-20% y los de los rectales en el 15%.

La IGD se ha clasificado en dos síndromes clínicos que poseen algunas características en común. El más frecuente es el **síndrome tenosinovitis-dermatitis**, caracterizado por escalofríos, fiebre, lesiones cutáneas y poliartrralgias que afectan principalmente a muñecas, manos y dedos. Los resultados de los hemocultivos son positivos aproximadamente en el 30-40% de los casos, mientras que los cultivos del líquido sinovial son casi siempre negativos. En el **síndrome de la artritis supurativa**, los síntomas y signos sistémicos son menos llamativos y resulta más habitual la artritis monoarticular, que suele afectar a la rodilla. La infección monoarticular puede encontrarse precedida de una fase de afectación poliarticular. En los casos de afectación monoarticular, los cultivos del líquido sinovial son positivos en aproximadamente el 45-55% de los casos, y el análisis del líquido sinovial es indicativo de artritis séptica. Los hemocultivos suelen ser negativos. La IGD en los neonatos suele cursar como una artritis séptica poliarticular.

Las lesiones dermatológicas suelen comenzar como máculas rojizas o rosáceas de 1-20 mm, no confluentes y dolorosas, y evolucionan a lesiones petequiales, pustulosas, ampollas, vesiculosas o maculopapulosas. Las típicas pústulas necróticas sobre un fondo eritematoso se distribuyen desigualmente en las extremidades, incluidas las superficies palmaroplantares, respetando, por lo general, la cara y el cuero cabelludo. Su número oscila

entre 5 y 40, y el 20-30% pueden contener gonococos. Aunque en la IGD pueden existir inmuno complejos, los niveles de complemento se encuentran normales, y se desconoce el papel de estos inmuno complejos en la patogenia de la enfermedad.

La **endocarditis aguda** es una manifestación poco frecuente (1-3%), pero a menudo mortal, de la IGD que suele ocasionar una rápida destrucción de la válvula aórtica. La **pericarditis aguda** es una entidad que rara vez se ha descrito en los pacientes con gonorrea diseminada. Se han registrado casos de **meningitis** por *N. gonorrhoeae*, y los signos y síntomas son similares a los de cualquier otra meningitis bacteriana aguda.

DIAGNÓSTICO

La confirmación en el laboratorio de la infección gonocócica es esencial, dadas las implicaciones legales del potencial abuso sexual en niños y la necesidad de avisar a los contactos sexuales de los adolescentes y los adultos para que reciban tratamiento. Con las nuevas pruebas sensibles y específicas de amplificación de ácido nucleico (NAAT), ya no se justifica el uso de tecnologías no amplificadas como las sondas/hibridación de ácidos nucleicos, las pruebas de transformación genética de ácidos nucleicos o el enzimo inmunoanálisis. El cultivo y las pruebas de sensibilidad siguen necesitándose, tanto porque los datos no son suficientes para recomendar pruebas sin cultivo en casos de abuso sexual en niños prepúberes y exposición extragenital en niñas prepúberes, como porque el cultivo es necesario para evaluar los casos sospechosos de fracaso de tratamiento y monitorizar el desarrollo de resistencias a los regímenes actuales.

Tinción de Gram y cultivo

La tinción de Gram es útil en la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de infección gonocócica. En los hombres con uretritis sintomática, se puede realizar un diagnóstico de presunción de gonorrea tras la identificación de diplococos gramnegativos intraleucocitarios en la secreción uretral. Un hallazgo similar no es suficiente en las mujeres, debido a que *Mima polymorpha* y *Moraxella*, que son parte de la flora vaginal normal, tienen un aspecto similar. La sensibilidad de la tinción de Gram en el diagnóstico de la cervicitis gonocócica y de infecciones asintomáticas también es baja. La presencia de especies de *Neisseria* comensales en la orofaringe impide el uso de la tinción de Gram en el diagnóstico de la gonorrea faríngea.

Se puede hacer cultivo de cualquier localización, incluidas las no genitales. Una de las ventajas del cultivo es la posibilidad de disponer de un aislado para estudios posteriores, en particular para hacer pruebas de sensibilidad a antibióticos. Entre las desventajas, se incluyen el transporte y los requerimientos de crecimiento más restringidos, la sensibilidad menor que las NAAT y el retraso en obtener resultados. El material para cultivo cervical se obtiene de la siguiente manera: tras limpiar el exocervix, se coloca una torunda en el orificio cervical y se rota suavemente durante varios segundos. Las muestras uretrales de hombres se obtienen colocando una pequeña torunda 2-3 cm en el interior de la uretra. El material para los cultivos rectales se obtiene introduciendo torundas 2-4 cm por el conducto anal, desecharlo las muestras más contaminadas por heces. Para que los resultados del cultivo sean óptimos, las muestras deberían obtenerse con torundas que no sean de algodón (p. ej., las torundas uretrogenitales con punta de alginato de calcio, inoculadas directamente en las placas de cultivo e incubadas inmediatamente). La elección del sitio anatómico que se va a cultivar depende del tipo de exposición y de las manifestaciones clínicas. Si hay síntomas, en los hombres se deben cultivar las muestras uretrales y rectales, y en todas las mujeres se pueden realizar cultivos endocervicales y rectales, independientemente de que haya antecedentes o no de coito anal. Los cultivos de muestras faríngeas se reservan a los hombres y a las mujeres con síntomas de faringitis y con antecedentes recientes de una exposición oral a una persona con gonorrea genital conocida. En los casos en que se sospeche **abuso sexual infantil**, el cultivo sigue siendo el método recomendado para detectar *N. gonorrhoeae* en muestras de uretra de niños varones y de localizaciones extragenitales (conjuntiva, faringe, recto) en todos los niños, ya que las NAAT no han sido suficientemente evaluadas en estas poblaciones ni en estas localizaciones. No se debe intentar tomar muestras endocervicales hasta pasada la pubertad.

Las muestras obtenidas de zonas normalmente colonizadas por otros microorganismos (p. ej., del cuello uterino, el recto o la faringe) se deben inocular en un medio de cultivo selectivo como el de Thayer-Martin modificado (reforzado con vancomicina, colistina, nistatina y trimetoprima, para inhibir el crecimiento de la flora comensal). Las muestras de fluidos normalmente estériles o mínimamente contaminados (como el líquido sinovial, la sangre o el líquido cefalorraquídeo) se deben inocular en un medio no selectivo de agar chocolate. Ante la sospecha de IGD, se deben realizar cultivos de muestras de sangre, faringe, recto, uretra, cuello uterino y líquido sinovial

(en caso de afectación articular). Las muestras cultivadas se deben incubar a una temperatura de 35-37 °C en una atmósfera con dióxido de carbono al 3-5%. Cuando las muestras tengan que enviarse a un laboratorio central para su cultivo en placas, debe utilizarse un medio de transporte de mantenimiento, no nutritivo (como el medio de Stuart modificado por Amies), que conserve las muestras hasta 6 horas con una pérdida mínima de viabilidad. Si el cultivo en placas se va a retrasar más de 6 horas por la necesidad de transportar la muestra, es preferible inocularla directamente en un medio de cultivo y transportarla a temperatura ambiente en una atmósfera enriquecida en CO₂. Los sistemas Transgrow y JEMBEC (John E. Martin Biological Environmental Chamber) del medio de Thayer-Martin modificado son sistemas de transporte alternativo.

Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

La FDA estadounidense ha aprobado el uso de NAAT en torundas endocervicales, vaginales y uretrales, y en la primera orina, tanto en hombres como en mujeres. Las ventajas del uso de NAAT son condiciones de transporte menos restrictivas, un tiempo hasta obtener resultados más corto, flexibilidad en la fuente de la muestra (siempre y cuando sea factible hacer pruebas donde no se ha realizado examen físico) y la preferencia del paciente por pruebas menos invasivas. Sin embargo, las NAAT no proporcionan información sobre la sensibilidad a antibióticos, por lo que, en casos de infección gonocócica persistente tras el tratamiento, los profesionales clínicos deben realizar tanto un cultivo como pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Aunque las muestras de orina son aceptables en mujeres, su sensibilidad parece ser menor que la de las muestras vaginales o endocervicales obtenidas con torunda. Por el contrario, la sensibilidad y la especificidad de las muestras de orina y de las muestras uretrales obtenidas con torunda en hombres son similares, por lo que las muestras de primera orina son las recomendadas para el cribado uretral en el hombre. Hay que examinar cuidadosamente los prospectos de cada fabricante de NAAT para valorar las indicaciones actuales y las muestras permitidas. Las pruebas NAAT no están aprobadas por la FDA para su empleo con muestras del recto, la faringe, la conjuntiva, el líquido articular, la sangre o el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, algunos laboratorios han establecido especificaciones de rendimiento para cumplir con las regulaciones de los Centers for Medicare and Medicaid Services (CMMS) y satisfacer las Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) de la FDA sobre pruebas e informe de resultados de muestras rectales y faríngeas, lo que facilita su uso en el ámbito clínico (cribado de gonorrea rectal y faríngea con NAAT se recomiendan al menos anualmente en HSH con relaciones sexuales anales receptoras o faríngeas).

Los datos del empleo de NAAT en niños son limitados. En un estudio multicéntrico de NAAT usando amplificación con desplazamiento de hebra o amplificación mediada por transcripción en niños examinados por abuso sexual, la orina de las niñas prepúberes era una alternativa fiable al cultivo vaginal en la detección del *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, el cultivo sigue siendo el método recomendado para comprobar el resto de las muestras en prepúberes. Dadas las implicaciones legales del diagnóstico de infección por *N. gonorrhoeae* en un niño, cualquier muestra positiva debe quedar retenida para pruebas confirmatorias adicionales.

TRATAMIENTO

En todos los pacientes en los que se sospecha o en los que se demuestra la existencia de una gonorrea, se debe descartar la coexistencia de una sífilis o de infecciones por VIH o por *Chlamydia trachomatis*. La incidencia de coinfección por *Chlamydia* es del 15-25% en los hombres y del 35-50% en las mujeres. Los pacientes, después del periodo neonatal, deben recibir de manera profiláctica el tratamiento de las infecciones por *C. trachomatis* (a menos que se documente un resultado NAAT negativo para clamidias en el momento en que se comience el tratamiento para la gonorrea). Sin embargo, si no se dispone del resultado de las pruebas de *Chlamydia* o si es negativo el resultado de una prueba no NAAT para *Chlamydia*, los pacientes deben ser tratados de gonorrea y de infección por *Chlamydia* (v. cap. 253.2). Las personas que reciben un diagnóstico de gonorrea deben recibir también la indicación de abstenerse de relaciones sexuales hasta 7 días después del tratamiento y hasta que todas las parejas sexuales sean adecuadamente tratadas (7 días tras recibir tratamiento y resolución de síntomas, si estos están presentes). Hay que examinar a los contactos sexuales de los 60 días anteriores, tomar cultivos e instaurar un tratamiento empírico.

A lo largo de los años, *N. gonorrhoeae* ha desarrollado progresivamente resistencia a los antibióticos utilizados para su tratamiento. La resistencia de *N. gonorrhoeae* a la penicilina y a la tetraciclina está mediada por plasmidos, y frente a penicilinas, tetraclinas, espectinomicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas y azitromicina es una resistencia cromosómica. El

surgimiento de gonorrea resistente a cefalosporinas a nivel mundial ha provocado que los CDC hayan declarado *N. gonorrhoeae* una amenaza de resistencia a los antibióticos de nivel «urgente». Datos de vigilancia del proyecto Gonococcal Isolate Surveillance Project de los CDC muestran fluctuaciones preocupantes en las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de la cefalosporina oral **cefixima** y de la cefalosporina de tercera generación inyectable **ceftriaxona**, lo que llevó a los CDC a revisar en 2012 sus directrices para el tratamiento de la gonorrea en EE.UU.; recomiendan el tratamiento dual en un intento de mantener el último tratamiento eficaz que está disponible comercialmente. Hay una base teórica para utilizar dos antimicrobianos con diferentes dianas moleculares para mejorar la eficacia del tratamiento y, posiblemente, retrasar la aparición y la diseminación de la resistencia a las cefalosporinas.

La tabla 219.1 resume los regímenes de tratamiento de primera línea en el neonato, el niño (peso de 45 kg o menos), el adolescente y los adultos. Las infecciones mucosas localizadas son tratables con dosis únicas; las infecciones diseminadas se tratan como mínimo 1 semana. Aunque el tratamiento dual no se recomienda en infecciones neonatales o de la infancia, sí se recomienda en los adultos y adolescentes (incluidos los niños de más

de 45 kg). La **azitromicina** se prefiere como segundo antimicrobiano en lugar de la doxiciclina, por la comodidad y las ventajas de cumplimiento de un tratamiento de dosis única y la mayor prevalencia de resistencia de los gonococos a las tetraciclinas en comparación con la azitromicina en aislados de seguimiento de gonococos, particularmente en cepas con CMI de cefixima elevadas.

Existen regímenes alternativos para adolescentes y adultos, pero son muy limitados. En el caso de los pacientes con alergia a cefalosporinas, la combinación de gentamicina (240 mg por vía intramuscular [i.m.] y azitromicina (2 g por vía oral [v.o.]) curó el 100% de los casos de infección urogenital no complicada en un estudio en EE.UU. con pacientes de 15-60 años; la combinación de gemifloxacino (320 mg v.o.) (no indicado en pacientes menores de 18 años) y azitromicina (2 g v.o.) curó más del 99% de los casos de infección urogenital no complicada en el mismo ensayo clínico, pero se vio limitada por la aparición de vómitos en un 8% de los pacientes al cabo de 1 hora de la administración oral de ambos antibióticos. En el caso de pacientes con alergia a azitromicina, se puede emplear doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día durante 7 días) en lugar de azitromicina como segundo antibiótico. Si no se dispone de ceftriaxona,

Tabla 219.1 Tratamiento recomendado para la infección gonocócica

	INFECCIÓN	TRATAMIENTO	DURACIÓN
Neonatos	Oftalmia neonatal	Ceftriaxona,* 25-50 mg/kg i.v. o i.m. (máx. 250 mg), junto con lavado frecuente del ojo afectado hasta que ceda la secreción	Dosis única
	Infección diseminada Absceso de cuero cabelludo Artritis séptica	Ceftriaxona,* 25-50 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día o Cefotaxima, 25-50 mg/kg i.v. o i.m. cada 8-12 h [†]	7 días
	Meningitis	Ceftriaxona,* 25-50 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día o Cefotaxima, 25-50 mg/kg i.v. o i.m. cada 8-12 h [†]	10-14 días
	Endocarditis	Ceftriaxona,* 25-50 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día o Cefotaxima, 25-50 mg/kg i.v. o i.m. cada 8-12 h [†]	Mínimo 28 días
Niños 45 kg	Infección faríngea Infección anorrectal Infección urogenital	Ceftriaxona, 25-50 mg/kg i.v. o i.m. (máx. 250 mg)	Dosis única
	Conjuntivitis	Ceftriaxona, 50 mg/kg i.m. (máx. 1 g) [‡]	Dosis única
	Infección diseminada Artritis séptica	Ceftriaxona, 50 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día (máx. 1 g diario)	7 días
	Meningitis	Ceftriaxona, 50 mg/kg i.v. o i.m. cada 12-24 h (máx. 4 g al día)	10-14 días
	Endocarditis	Ceftriaxona, 50 mg/kg i.v. o i.m. cada 12-24 h (máx. 4 g al día)	Mínimo 28 días
Adultos, adolescentes y niños 45 kg	Infección faríngea Infección anorrectal Infección urogenital	Ceftriaxona, 250 mg i.m. junto con Azitromicina, 1 g v.o.	Dosis única
	Conjuntivitis	Ceftriaxona, 1 g i.m. junto con Azitromicina, 1 g v.o. [‡]	Dosis única
	Infección diseminada Artritis séptica	Ceftriaxona, 1 g i.v. o i.m. una vez al día [§] junto con Azitromicina, 1 g v.o.	7 días
	Meningitis	Ceftriaxona, 1-2 g i.v. cada 12-24 h junto con Azitromicina, 1 g v.o.	10-14 días
	Endocarditis	Ceftriaxona, 1-2 g i.v. cada 12-24 h junto con Azitromicina, 1 g v.o.	Mínimo 28 días
			Dosis única

*Cuando esté disponible, la cefotaxima debe sustituirse por ceftriaxona en neonatos con hiperbilirrubinemia (particularmente en los prematuros) y en los menores de 28 días de edad si reciben fluidos intravenosos que contienen calcio. Consultar las referencias para las dosis neonatales.

[†]La dosis y/o frecuencia de las dosis cambian tras la edad posnatal de 7 días. Consultar las referencias para las dosis neonatales.

[‡]Además del lavado del ojo infectado con suero salino (una vez).

[§]La ceftriaxona debe continuarse 24-48 h tras el inicio de la mejoría clínica, momento en el que se puede pasar a la vía oral (p. ej., cefixima o quinolona) si se ha documentado su sensibilidad en el cultivo. Si no se ha aislado ningún organismo y el diagnóstico es seguro, el tratamiento con ceftriaxona debe continuarse al menos 7 días.

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; v.o., oral.

De Hsu KK, Wang Z: *Neisseria gonorrhoeae*. En Long SS, Prober CG, Fischer M, editors: *Principles and practice of pediatric infectious diseases*, ed 5, Philadelphia, 2018, Elsevier, Table 126.1.

se puede usar una cefalosporina alternativa como cefixima (400 mg v.o.), en combinación con azitromicina o doxiciclina en los casos de infección anorrectal y urogenital no complicadas, aunque no proporciona unos niveles bactericidas en sangre tan altos o tan sostenidos como los 250 mg de ceftriaxona i.m., y tiene un efecto limitado en la gonorrea faríngea. Otras cefalosporinas inyectables administradas en dosis única, como ceftizoxima (500 mg i.m.), cefoxitina (2 g i.m.) con probenecid (1 g v.o.), o cefotaxima (500 mg i.m.), no ofrecen ninguna ventaja respecto a la ceftriaxona en la infección urogenital, y su eficacia en los casos de infección faríngea no está clara.

Las embarazadas con infección gonocócica deben tratarse con el tratamiento dual estándar. Si este tratamiento se ve limitado por alergias, se debe consultar a un especialista en enfermedades infecciosas. La coinfección con VIH se trata de la misma manera que los casos VIH-negativos.

No se recomienda hacer pruebas de curación en personas diagnosticadas de gonorrea urogenital o rectal que reciben los regímenes recomendados o alternativos. Sin embargo, toda persona con gonorrea faríngea tratada con un régimen alternativo debe regresar a los 14 días para hacerse una prueba de curación mediante cultivo, NAAT o ambos, ya que la gonorrea faríngea es más difícil de erradicar. Los síntomas que persisten tras el tratamiento deben ser evaluados mediante cultivo (con o sin NAAT simultáneas), y cualquier gonococo que se aísle se tiene que someter a pruebas de sensibilidad antibiótica. Hay que sospechar **fracaso terapéutico** en pacientes: 1) con síntomas que no se resuelven en 3-5 días tras un tratamiento adecuado y que no han tenido relaciones sexuales en el seguimiento postratamiento, y 2) con una prueba de curación positiva (es decir, un cultivo positivo o NAAT positivas más de 72 horas o más de 6 días después de recibir el tratamiento adecuado, respectivamente) y que no han tenido relaciones sexuales durante el periodo de seguimiento postratamiento.

COMPLICACIONES

El diagnóstico precoz y el tratamiento correcto garantizan una recuperación completa de la enfermedad gonocócica no complicada. Las complicaciones ocurren por la diseminación de los gonocos desde un sitio local de invasión. Las complicaciones y las secuelas permanentes se asocian a retraso en el tratamiento, infección recurrente, infección metastásica (meninges, aorta, valvular) y retraso del tratamiento tópico de la oftalmía gonocócica.

El intervalo entre la infección primaria y el desarrollo de una complicación suele ser de días o semanas. En las mujeres pospuberales, se puede observar endometritis, en especial durante las menstruaciones, y puede progresar a salpingitis, absceso tuboovárico y peritonitis (EIP). Las manifestaciones de la EIP consisten en signos de infección del tracto genital inferior (p. ej., secreción vaginal, dolor suprapúblico y dolor del cuello uterino) y superior (p. ej., fiebre, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y dolor o masas en los anexos). El diagnóstico diferencial incluye enfermedades ginecológicas (quiste ovárico, tumor ovárico y embarazo ectópico) y trastornos intraabdominales (apendicitis, infección del tracto urinario y enfermedad inflamatoria intestinal). Aunque *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* están implicados en muchos casos de EIP, este síndrome conlleva un espectro de enfermedades infecciosas del tracto genital superior causadas por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y flora endógena (estreptococos, anaerobios, bacilos gramnegativos). El tratamiento debe ser, por tanto, amplio. Las mujeres con síntomas graves (incapacidad para excluir una emergencia quirúrgica, presencia de absceso tuboovárico, enfermedad grave, náuseas, vómitos o fiebre elevada), embarazo o falta de respuesta al tratamiento ambulatorio en 72 horas, deben iniciar el tratamiento parenteral en el hospital. La decisión de hospitalizar a adolescentes con EIP aguda debe basarse en los mismos criterios usados en mujeres mayores, ya que la respuesta clínica al tratamiento ambulatorio es similar en las mujeres jóvenes y en las mayores.

El tratamiento parenteral recomendado es cefotetán (2 g i.v. cada 12 horas) o cefoxitina (2 g i.v. cada 6 horas) junto con doxiciclina (100 mg v.o. o i.v. cada 12 h); o clindamicina (900 mg i.v. cada 8 horas) junto con una dosis de carga de gentamicina (2 mg/kg i.v. o i.m.) seguida de gentamicina de mantenimiento (1,5 mg/kg cada 8 horas). Una pauta alternativa parenteral consiste en dar ampicilina-sulbactam (3 g i.v. cada 6 horas) junto con doxiciclina (100 mg v.o. o i.v. cada 12 h). La experiencia clínica debe guiar la transición a la vía oral, que habitualmente puede iniciarse a las 24 horas de la mejoría clínica. A partir de entonces, se administra clindamicina oral (450 mg v.o. cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día) hasta completar 14 días totales de tratamiento, salvo que exista un absceso tuboovárico, en cuyo caso se administra clindamicina (450 mg v.o. cuatro veces al día) o metronidazol (500 mg v.o. dos veces al día) junto con doxiciclina hasta completar 14 días de tratamiento con buena cobertura anaerobia. El tratamiento parenteral y el tratamiento i.m./v.o. parecen tener eficacia

clínica similar en mujeres jóvenes y mayores con EIP leve o moderada. Los regímenes recomendados son los siguientes: dosis única de ceftriaxona (250 mg i.m.) junto con doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día), con o sin metronidazol (500 mg v.o. dos veces al día), durante 14 días; dosis únicas de cefoxitina (2 g i.m.) y probenecid (1 g v.o.) junto con doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día), con o sin metronidazol (500 mg v.o. dos veces al día) durante 14 días.

Una vez dentro del peritoneo, los gonocos pueden producir una siembra en la cápsula hepática y originar una perihepatitis. La presencia de dolor en el hipocondrio derecho con o sin signos de salpingitis se conoce como **síndrome de Fitz-Hugh-Curtis**. La perihepatitis también puede deberse a *C. trachomatis*. La progresión a EIP ocurre en un 20% de los casos de cervicitis gonocócica. *N. gonorrhoeae* se aísla en aproximadamente el 40% de los casos de EIP en EE.UU. Los casos no tratados pueden evolucionar a hidrosalpinx, piosalpinx, absceso tuboovárico y, finalmente, esterilidad. Incluso con un correcto tratamiento de la EIP, el riesgo de esterilidad debido a una oclusión bilateral de las trompas es cercano a un 20% tras un primer episodio de salpingitis, y superior a un 60% si se han producido tres o más episodios. El riesgo de embarazo ectópico se multiplica por siete después de haber padecido un episodio o más de salpingitis. Las secuelas adicionales de la EIP consisten en dolor crónico, dispareunia y mayor riesgo de EIP recurrente.

La infección gonocócica urogenital adquirida en el primer trimestre del embarazo conlleva un riesgo de derivar en un aborto séptico. Tras la semana 16 de gestación, la infección produce una **corioamnionitis**, que es una causa importante de rotura de las membranas y de partos prematuros.

En los hombres, la uretritis gonocócica se resuelve sin tratamiento de forma espontánea al cabo de varias semanas o meses. La epididimitis y la prostatitis aguda o crónica son complicaciones raras; la mayoría de los hombres con epididimitis también tienen uretritis evidente. Hay otras complicaciones menos frecuentes todavía, como el edema peneano asociado a linfangitis peneana dorsal o tromboflebitis, fistulas o abscesos periuretrales, vesiculitis seminal y balanitis en hombres no circuncidados.

PREVENCIÓN

Los esfuerzos por desarrollar una vacuna antigenocócica que confiera protección cruzada amplia han sido infructuosos hasta la fecha. Una vacuna a partir de las fimbrias, estudiada en un ensayo con 3.250 voluntarios, confirió respuesta de anticuerpos y protección contra la infección por cepa homóloga, pero no protección contra la enfermedad. La principal dificultad encontrada para obtener una única vacuna efectiva frente a las fimbrias es el elevado grado de variabilidad antigenética de estas entre las distintas cepas de gonocos y dentro de una misma cepa de gonococo. Una vacuna a partir de membrana externa enriquecida con PorB también produjo respuesta de anticuerpos, pero no indujo protección en hombres voluntarios ante la infección por cepa homóloga, probablemente debido a que pequeñas cantidades de Rmp presentes en la preparación de la vacuna produjeron anticuerpos subversivos. Tampoco demostró ser protectora una vacuna de células enteras inactivadas con formalina ensayada en 62 voluntarios en una población en Inuvik, Canadá. Las estructuras de la superficie del gonococo —como las porinas (aisladas sin contaminación por Rmp); las proteínas que se expresan ante determinadas condiciones de estrés, que pueden encontrarse *in vivo* y se han identificado por proteómica o transcriptómica; y los LOS— pueden resultar más prometedoras como candidatas para la obtención de la vacuna.

Ante la ausencia de una vacuna, la prevención de la gonorrea en adolescentes y adultos se puede conseguir por medio de la **educación**; del empleo de **anticonceptivos de barrera** (en especial preservativos); de una **detección sistemática** de poblaciones de alto riesgo, tal y como recomiendan la U.S. Preventive Services Task Force (PSTF) y los CDC (p. ej., mujeres sexualmente activas menores de 25 años, HSH, individuos previamente infectados con gonorrea) y de la **identificación** y el **tratamiento tempranos** de los contactos (toda pareja sexual en los 60 días precedentes al inicio de los síntomas o al diagnóstico de gonorrea; o, si no hay ninguna, la pareja sexual más reciente debe ser examinada y tratada de forma preventiva). En el caso de los pacientes heterosexuales, el compañero puede recibir el tratamiento acelerado de la pareja (TAP) con cefixima (400 mg) y azitromicina (1 g), bien del paciente, bien del investigador o especialista o bien de la farmacia, según permita la ley (<https://www.cdc.gov/std/ept/legal>). La TAP ha demostrado ser segura y eficaz en la prevención de la reinfección y está apoyada por la American Academy of Pediatrics, la American Academy of Family Physicians y la Society of Adolescent Health and Medicine, así como otras organizaciones clínicas, para su uso cuando la evaluación personal y el tratamiento de la pareja no son posibles o no han funcionado. (Debido al alto riesgo de coexistencia de infecciones de transmisión sexual no diagnosticadas como el VIH,

la EPT no se considera una práctica de rutina en la estrategia de tratamiento de la pareja en los HSH.)

Un niño nacido de una mujer con infección gonocócica cervical tiene aproximadamente un 30% de riesgo de adquirir infección oftálmica, comparado con menos del 5% de riesgo si se administra profilaxis ocular. La **oftalmía neonatal gonocócica** se puede prevenir con la instilación de pomada oftálmica de eritromicina (0,5%) en el saco conjuntival (v. cap. 652). Si no se dispone de eritromicina en pomada, los niños con riesgo de infección por *N. gonorrhoeae* (especialmente aquellos nacidos de madres con infección gonocócica no tratada o sin cuidados prenatales) pueden recibir ceftriaxona (25-50 mg/kg i.v. o i.m.), sin exceder los 250 mg en una única dosis.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 220

Kingella kingae

Pablo Yagupsky

Cada vez se reconoce más que *Kingella kingae* es la causa más frecuente de las artritis sépticas, la osteomielitis y la espondilodiscitis en niños pequeños.

ETIOLOGÍA

Kingella kingae es un miembro de la familia Neisseriaceae, de cultivo exigente y β-hemolítico, que aparece en forma de parejas o cadenas cortas de cocobacilos gramnegativos con extremos afilados (fig. 220.1).

EPIDEMIOLOGÍA

K. kingae es portado de forma asintomática en la cara posterior de la faringe. La **colonización** habitualmente comienza después de los 6 meses de edad, alcanza una prevalencia del 10% entre los 12 y los 24 meses de edad y disminuye en niños mayores. La colonización faríngea es fundamental para la transmisión del microorganismo por contacto estrecho entre hermanos y compañeros de juego. La asistencia a guarderías incrementa el riesgo de colonización y transmisión, y en algunos centros se han descrito brotes de infección invasiva.

Esta especie elabora cuatro polisacáridos capsulares diferentes (a-d) que parecen representar factores de virulencia importantes. Las cepas colonizadoras de *K. kingae* difieren en cuanto a su potencial invasivo. Mientras que algunos clones se encuentran habitualmente como colonizadores respiratorios, pero raras veces se pueden cultivar en los focos de enfermedad,

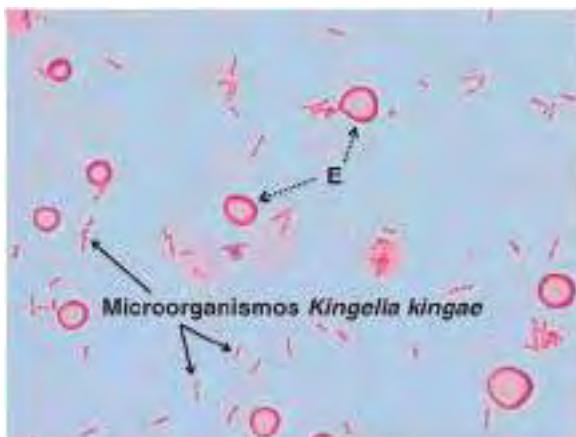


Fig. 220.1 Tinción de Gram típica de un frasco de hemocultivo positivo de un niño con bacteriemia por *K. kingae*, en la que se ven parejas y cadenas cortas de cocobacilos gramnegativos redondeados. E, eritrocitos.

otros clones, que generalmente expresan los polisacáridos capsulares a o b, penetran rápidamente en el torrente sanguíneo y se diseminan en el sistema esquelético o el endocardio, lugares por los que el microorganismo tiene especial tropismo.

La enfermedad invasiva por *K. kingae* se diagnostica la mayoría de las veces en niños, por lo demás sanos, de 6 meses a 3 años de edad, etapa que coincide con la prevalencia máxima del estado de **portador faríngeo** (fig. 220.2). Por el contrario, los niños mayores y los adultos con infecciones por *K. kingae* muchas veces tienen enfermedades crónicas subyacentes, enfermedades que causan inmunodepresión, neoplasias malignas o valvulopatías cardíacas. Se ha estimado una incidencia anual de 9,4 por cada 100.000 para las infecciones invasivas demostradas mediante cultivo en niños israelíes menores de 5 años, pero dado el cultivo subóptimo de *K. kingae*, esta cifra se debe considerar como una estimación mínima.

PATOGENIA

La patogenia de la enfermedad por *K. kingae* comienza con la adhesión del microorganismo al epitelio faríngeo, que está mediada por fimbrias y por adhesinas no pilosas. *K. kingae* segregó una potente toxina con repetición interna (RTX), con actividad deletérea contra las células epiteliales respiratorias, los macrófagos y los sinoviocitos, lo que indica que puede participar en la alteración de la mucosa respiratoria, favorecer la supervivencia de la bacteria en el torrente sanguíneo y facilitar la invasión de los tejidos del sistema esquelético. Los niños con enfermedad por *K. kingae* a menudo consultan con síntomas de infección respiratoria superior; enfermedad de mano, pie y boca; estomatitis herpética o úlceras aftosas bucales, lo que sugiere que un daño inducido por virus a la mucosa colonizada facilita la invasión del torrente sanguíneo.

ENFERMEDAD CLÍNICA

La artritis séptica es la infección invasiva más frecuente por *K. kingae*, seguida por bacteriemia, osteomielitis y endocarditis (tabla 220.1). El microorganismo es la causa más frecuente de las infecciones del sistema esquelético en niños de 6 meses a 3 años, al menos en algunos países. Con la excepción de la endocarditis, la presentación de las infecciones invasivas por *K. kingae* suele ser leve, y es frecuente que haya una temperatura corporal menor de 38 °C, una concentración normal de proteína C reactiva (CRP) y un recuento leucocitario normal, por lo que es necesario tener una alta sospecha clínica.

Artritis séptica

Aunque la artritis por *K. kingae* afecta especialmente a las grandes articulaciones que soportan carga, no es infrecuente la afectación de las pequeñas articulaciones metacarpofalángicas, esternoclaviculares y tarsianas (v. cap. 704). La enfermedad tiene una presentación aguda y se solicita asistencia médica para los niños después de una media de 3 días. El recuento leucocitario del líquido sinovial es menor de 50.000 leucocitos/μl en casi el

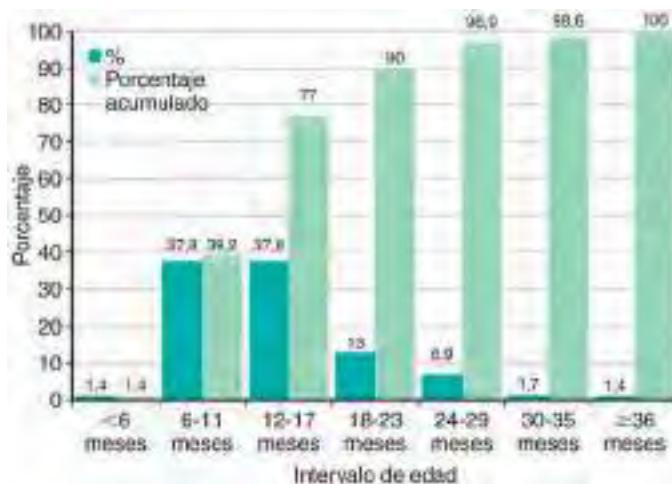


Fig. 220.2 Distribución por edades de 291 niños previamente sanos con infecciones invasivas por *K. kingae*. (Datos de Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, et al: Invasive pediatric *Kingella kingae* infections: a nationwide collaborative study, Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 639-643.)

Tabla 220.1Espectro clínico y frecuencia relativa de las infecciones por *Kingella kingae*

ENFERMEDAD CLÍNICA	FRECUENCIA
SISTEMA ESQUELÉTICO	+++
Artritis séptica	+++
Osteomielitis	++
Espondilodiscitis	+
Tenosinovitis	±
Dactilitis	±
Bursitis	±
Bacteriemia sin foco	+++
CARDIACA	+
Endocarditis	+
Pericarditis	±
Meningitis	±
Peritonitis	±
Celulitis	±
Abscesos de partes blandas	±
APARATO RESPIRATORIO INFERIOR	±
Laringotraqueobronquitis	±
Neumonía	±
Empiema pleural	±
Oculares	±
Queratitis	±
Absceso corneal	±
Endoftalmitis	±
Absceso palpebral	±

+++ , muy frecuente; ++, frecuente; +, infrecuente; ±, excepcional.

25% de los pacientes, y la tinción de Gram del líquido sinovial es positiva solo en un pequeño porcentaje de casos. La afectación de la articulación de la cadera simula una sinovitis tóxica, y debe sospecharse siempre la posibilidad de una infección por *K. kingae* ante un dolor de cadera o una cojera en un menor de 4 años de edad.

Osteomielitis

La osteomielitis por *K. kingae* habitualmente afecta a los huesos largos de las extremidades (v. cap. 704). También se ven afectados con frecuencia el calcáneo, el astrágalo, el esternón y la clavícula (raras veces son infectados por otros patógenos bacterianos). El inicio de la osteomielitis por *K. kingae* es insidioso y la enfermedad se diagnostica después de 1 semana o más en el 70% de los pacientes. En la RMN, se observan cambios leves en el hueso y las partes blandas. La afectación del cartílago epifisario parece asociarse de forma específica a este microorganismo. A pesar del frecuente retraso en el diagnóstico, es poco habitual que haya osteomielitis crónica y discapacidades ortopédicas funcionales.

Espondilodiscitis

K. kingae es actualmente la segunda bacteria que se aísla con más frecuencia en niños menores de 4 años con espondilodiscitis. Se supone que el microorganismo penetra en la abundante red de vasos sanguíneos que atraviesan las placas epifisarias cartilaginosas vertebrales y entra en el anillo de niños pequeños durante un episodio de bacteriemia. La espondilodiscitis por *K. kingae* habitualmente afecta a los espacios intervertebrales lumbares y, en orden de frecuencia decreciente, a los discos toracolumbares, torácicos, lumbarosacros y cervicales. Es infrecuente la afectación de múltiples discos. Los pacientes consultan con cojera, dolor lumbar, rigidez de la espalda, rechazo a sentarse o caminar, síntomas neurológicos o síntomas abdominales. La radiografía y la RMN muestran estrechamiento del espacio intervertebral. Los pacientes responden bien a un tratamiento antibiótico adecuado y se recuperan sin complicaciones, aunque puede persistir un estrechamiento residual del espacio intervertebral.

Bacteriemia oculta

Los pacientes con bacteriemia por *K. kingae* y sin infección focal (bacteriemia oculta) habitualmente consultan con fiebre leve o moderada, síntomas indicativos de una infección respiratoria superior vírica, una concentración media de CRP de 2,2 mg/dl y un recuento leucocitario medio de 12.700/μl.

Los niños con bacteriemia por *K. kingae* responden favorablemente a un ciclo corto de antibióticos.

Endocarditis

A diferencia de otras infecciones por *K. kingae*, la endocarditis también se diagnostica en niños en edad escolar, adolescentes y adultos. La enfermedad puede afectar a válvulas cardíacas tanto naturales como protésicas. Entre los factores predisponentes se incluyen las cardiopatías congénitas y la valvulopatía reumática, aunque algunos pacientes tenían previamente un corazón normal. Habitualmente afecta al lado izquierdo del corazón, generalmente la válvula mitral. La fiebre y los reactantes de fase aguda están más elevados en los pacientes con endocarditis que en los que tienen bacteriemia no complicada; no hay ningún valor de corte particular que distinga de manera exacta entre las dos situaciones. A pesar de la elevada sensibilidad de *K. kingae* a los antibióticos, es frecuente que haya insuficiencia cardíaca, shock séptico, accidentes cerebrovasculares y otras complicaciones potencialmente mortales, y la tasa de mortalidad es elevada (más del 10%). Debido a la posible gravedad de la endocarditis por *K. kingae*, está indicada la evaluación ecocardiográfica sistemática de los niños con bacteriemia aislada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la enfermedad por *K. kingae* se basa en el aislamiento de la bacteria o en la positividad de un ensayo de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT; reacción en cadena de la polimerasa) en una localización normalmente estéril como la sangre, el líquido sinovial o el tejido óseo. Aunque *K. kingae* crece en los medios bacteriológicos habituales, generalmente no se consigue aislarla en los exudados. La detección mejora si se inoculan muestras de líquido sinovial en frascos de hemocultivo; esto sugiere que la dilución de las muestras purulentas en un gran volumen de caldo nutritivo reduce la concentración de factores perjudiciales, lo cual mejora el aislamiento de esta bacteria de cultivo exigente.

El estudio de muestras de hueso y articulación mediante NAAT que detecta genes específicos de *K. kingae*, como *cpn* y los genes que codifican la toxina RTX de la bacteria, ha cuadruplicado la detección del microorganismo y han reducido la proporción de *artritis séptica con cultivo negativo* en niños pequeños.

TRATAMIENTO

K. kingae habitualmente es muy sensible a la penicilina y las cefalosporinas, aunque es poco sensible a la oxacilina. Aunque a menudo se detecta producción de β-lactamasa en cepas de *K. kingae* colonizadoras, su prevalencia en los microorganismos invasivos es baja, y hay una amplia variación geográfica. Se debe estudiar sistemáticamente la producción de β-lactamasa en todos los aislados obtenidos de localizaciones corporales que normalmente son estériles.

Debido a la falta de directrices específicas para el tratamiento de la enfermedad por *K. kingae*, se han administrado a los pacientes diversos regímenes antibióticos, según los protocolos desarrollados para las infecciones causadas por los patógenos tradicionales. El tratamiento de primera línea de las infecciones esqueléticas en niños pequeños habitualmente supone la administración intravenosa (i.v.) de una **cefalosporina** de segunda o tercera generación, a la espera de los resultados del cultivo. *K. kingae* siempre es resistente a los antibióticos glucopeptídicos, y la mayoría de los aislados también son resistentes a la clindamicina, lo cual plantea un problema grave en las zonas en las que son frecuentes las infecciones esqueléticas causadas por *S. aureus* resistente a meticilina contraído en la comunidad, porque inicialmente se administra **vancomicina** o **clindamicina** a los niños con sospecha de artritis séptica u osteomielitis. A menudo se cambia el régimen antibiótico inicial a una cefalosporina (p. ej., ceftriaxona), una vez que se ha identificado *K. kingae*, o a ampicilina si se ha excluido la producción de β-lactamasa. Se utiliza la respuesta clínica favorable y la disminución de la concentración de CRP hasta 20 μg/ml o menos para guiar el cambio a antibióticos orales y definir la duración del tratamiento. La duración del tratamiento antibiótico ha sido de 2-3 semanas en la artritis, de 3-6 semanas en la osteomielitis y de 3-12 semanas en la espondilodiscitis causadas por *K. kingae*. Aunque a algunos niños con artritis séptica se les ha tratado con aspiraciones articulares repetidas y lavado, la mayoría de los pacientes responde rápidamente al tratamiento conservador con antibióticos adecuados, y no son necesarias técnicas quirúrgicas invasivas.

A los niños con bacteriemia sin foco por *K. kingae* inicialmente se les trata con un antibiótico β-lactámico por vía intravenosa, y posteriormente se les cambia a un fármaco oral cuando la situación clínica ha mejorado. En la mayoría de los casos, la duración total del tratamiento es de 1 a 2 semanas.

Los pacientes con endocarditis por *K. kingae* habitualmente reciben un antibiótico β-lactámico i.v., en monoterapia o combinado con un amino-

glucósido, durante 4-7 semanas. Es necesaria la intervención quirúrgica temprana en caso de complicaciones potencialmente mortales que no respondan al tratamiento médico.

PREVENCIÓN

Como el riesgo de que los portadores faríngeos asintomáticos presenten una infección invasiva por *K. kingae* es bajo (menos del 1% al año), mientras no haya enfermedad clínica no está indicado erradicar el microorganismo de las superficies mucosas colonizadas. Sin embargo, en los brotes descritos de infecciones por *K. kingae* en guarderías, 31 de 199 compañeros de clase (15%) presentaron una infección confirmada o probable, incluida la endocarditis mortal, en un periodo de 1 mes, lo que indica que las cepas causales combinaban una capacidad de transmisión y una virulencia anormalmente alta. En estas circunstancias se ha usado la administración de antibióticos profilácticos dirigida a erradicar la colonización en los contactos y a evitar que se produzcan más casos de enfermedad, empleando rifampicina (10 o 20 mg/kg dos veces al día durante 2 días), en monoterapia o combinada con amoxicilina (80 mg/kg/día) durante 2 o 4 días. La eficacia de estos regímenes ha variado entre el 47 y el 80%, lo que indica que es difícil erradicar *K. kingae* de la mucosa colonizada. Sin embargo, tras la administración de profilaxis antibiótica, no se han detectado más casos de enfermedad, lo que sugiere que la reducción de la densidad bacteriana con los antibióticos o la inducción de una respuesta inmunitaria eficaz por un estado de portador prolongado son suficientes para reducir la transmisión y prevenir casos adicionales.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 221

Haemophilus influenzae

Robert S. Daum

La introducción en EE.UU. y en la mayoría de los demás países de una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad causada por *Haemophilus influenzae tipo b* (Hib) ha permitido una reducción espectacular de la incidencia de infecciones causadas por este microorganismo. Sin embargo, la morbilidad de las infecciones por Hib continúa siendo un problema a nivel mundial, principalmente en los países en vías de desarrollo. Aunque sigue habiendo casos ocasionales de enfermedad invasiva causada por microorganismos de tipo no b, estos son infrecuentes. Los miembros no tipificables de la especie son causas destacadas de otitis media, sinusitis y bronquitis crónica.

ETIOLOGÍA

Haemophilus influenzae es un coccobacilo pleomórfico, exigente y gramnegativo, que requiere la presencia de factor X (hematina) y factor V (nucleótido de fosfopiridina) para su crecimiento. Algunos tipos de *H. influenzae* se encuentran rodeados de una cápsula compuesta de polisacáridos. Estas cepas encapsuladas pueden clasificarse en uno de seis serotipos distintos, tanto bioquímica como antigénicamente, que se denominan con las letras a, b, c, d, e y f.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la aparición de la eficaz vacuna conjugada contra el tipo b en 1988, *H. influenzae* era una causa destacada de diversas enfermedades graves infantiles. Era sorprendente la distribución por edades de los casos, ya que más del 90% de ellos correspondían a niños menores de 5 años, y la mayoría ocurría en niños menores de 2 años. La tasa de ataque anual de la enfermedad invasiva se estimó en 64-129 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años. La enfermedad invasiva causada por otros serotipos capsulares es mucho menos frecuente, pero sigue produciéndose; la incidencia de enfermedad invasiva por serotipos b y no b se ha estimado en EE.UU. en alrededor de 0,08 y 1,02 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años por año, respectivamente. Las variedades no encapsuladas (no tipificables) de *H. influenzae* también causan de forma infrecuente enfermedad invasiva, sobre todo en los neonatos, en niños inmunodeprimidos y en niños de países en vías de desarrollo. La tasa estimada de enfermedad invasiva debida a

H. influenzae no tipificable en EE.UU. es de 1,88 por cada 100.000 niños menores de 5 años por año. Dichas cepas no tipificables, con frecuencia, son los agentes causantes de otitis media, sinusitis y bronquitis crónicas.

El ser humano es el único huésped natural de *H. influenzae*. Este microorganismo forma parte de la flora normal de las vías respiratorias en un 60-90% de los niños sanos, y la mayoría son cepas no tipificables. Antes de la aparición de la inmunización con la vacuna conjugada, se podía aislar Hib en la faringe de un 2-5% de los niños sanos en edad preescolar y escolar, con tasas menores en lactantes y en adultos. Dicha colonización asintomática por Hib ocurre a mucha menor escala en poblaciones inmunizadas.

La circulación continua de la bacteria de tipo b a pesar de la cobertura vacunal actual sugiere que la eliminación de la enfermedad por este tipo será una tarea ímpresa. Los pocos casos de enfermedad invasiva de tipo b en EE.UU. se producen en la actualidad en niños vacunados y no vacunados; alrededor del 50% aparecen en lactantes menores de 6 meses de edad, demasiado jóvenes para haber recibido una serie inicial primaria completa. En los casos de pacientes lo suficientemente mayores como para haber recibido una serie vacunal completa, la mayoría están infrainmunizados. Para ilustrar este punto, durante una cierta carencia de vacuna de Hib se produjo enfermedad invasiva en cinco niños en Minnesota, todos ellos incompletamente inmunizados. Se requerirán esfuerzos continuos para proporcionar las vacunas conjugadas disponibles en la actualidad a los niños de países en vías de desarrollo, donde el factor económico sigue siendo un problema significativo.

En la era prevacunal, ciertos grupos e individuos tuvieron una mayor incidencia de enfermedad invasiva de Hib; entre ellos, los nativos de Alaska, los indios americanos (apaches, navajos) y la población afroamericana. También se sabía que las personas con trastornos médicos crónicos tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad invasiva, como las que padecen drepanocitosis, asplenia, inmunodeficiencias primarias o adquiridas y neoplasias malignas. Los lactantes no vacunados que hayan padecido una infección invasiva por Hib poseen un riesgo mayor de sufrir recurrencias, lo que refleja el hecho de que no suelen desarrollar una respuesta inmunitaria protectora a *H. influenzae*.

Los factores socioeconómicos asociados con un mayor riesgo de padecer la forma invasiva de la infección por Hib son el cuidado de los niños fuera del hogar, tener hermanos en escuelas de enseñanza primaria o más pequeños, un periodo de lactancia corto y el tabaquismo de los padres. El antecedente de otitis media se asocia con un riesgo más elevado de enfermedad invasiva. Con la excepción del serotipo b, es mucho menos conocida la epidemiología de la enfermedad invasiva debida a cepas de tipo no b, y no está claro si las características epidemiológicas de la enfermedad de tipo b se aplican a la enfermedad causada por los aislados de tipo no b.

Entre los contactos familiares en edad susceptible que hayan estado expuestos a un caso de enfermedad invasiva por Hib existe un riesgo más elevado de casos secundarios de enfermedad invasiva en los primeros 30 días tras el contacto, en especial en los niños susceptibles menores de 24 meses. No se sabe si existe un aumento similar del riesgo en los contactos de individuos con enfermedad de tipo no b.

El modo de transmisión más frecuente es por contacto directo o por inhalación de gotitas provenientes del aparato respiratorio que contengan *H. influenzae*. El periodo de incubación de la enfermedad invasiva es variable y se desconoce el tiempo exacto durante el cual la enfermedad es transmisible. La mayor parte de los niños con la enfermedad invasiva de tipo b presentan una colonización nasofaringea previa al inicio del tratamiento antimicrobiano, y en un 25-40% puede persistir dicha colonización las primeras 24 horas tras el inicio de este.

Al disminuir la enfermedad causada por microorganismos de tipo b, se ha reconocido con más claridad la debida a otros serotipos (a, c-f) y a otros microorganismos no tipificables. No hay evidencias de que estas infecciones por tipos no b hayan aumentado su frecuencia. Sin embargo, se han producido brotes de infecciones de tipo a y, con menos frecuencia, de tipo f y de tipo e. Datos de Israel sugieren que, en la actualidad, *H. influenzae* no tipificable es la causa más frecuente de la enfermedad invasiva por *H. influenzae* en ese país.

PATOGENIA

La patogenia de la enfermedad por Hib comienza con la adherencia al epitelio respiratorio y la colonización de la nasofaringe, que está mediada por factores de adherencia de la fimbria y de otro tipo. No está claro el mecanismo de entrada en el compartimento intravascular, pero parece que está influído por factores citotóxicos. Una vez en el interior del torrente sanguíneo, las cepas de Hib (y quizás otras cepas encapsuladas) resisten los mecanismos intravasculares para su eliminación, al menos en parte, por la presencia de una cápsula polisacárida. En el caso de Hib, la magnitud y la duración de la bacteriemia influyen sobre la probabilidad de diseminación bacteriana a sitios como las meninges y las articulaciones.

Las infecciones no invasivas producidas por *H. influenzae*, como la otitis media, la sinusitis y la bronquitis, causadas generalmente por cepas no tipificables, probablemente acceden al oído medio o a los senos por extensión directa desde la nasofaringe. Entre los factores que facilitan la extensión, se incluyen la disfunción de la trompa de Eustaquio y el antecedente de una infección vírica de las vías respiratorias superiores.

Resistencia a antibióticos

La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* son sensibles a la ampicilina o a la amoxicilina, pero aproximadamente un tercio son resistentes a dichos antibióticos debido a la producción de una β -lactamasa. Se han identificado aislados β -lactamasa-negativos resistentes a la ampicilina que manifiestan su resistencia mediante la producción de una enzima de síntesis de la pared celular insensible a β -lactámicos, denominada PBP3.

La combinación **amoxicilina-ácido clavulánico** es uniformemente activa frente a las cepas clínicas de *H. influenzae*, excepto en los casos infrecuentes de aislados β -lactamasa-negativos resistentes a la ampicilina. Entre los macrólidos, la azitromicina tiene actividad *in vitro* frente a un porcentaje elevado de los aislados de *H. influenzae*; por el contrario, la actividad de la eritromicina y la claritromicina frente a las cepas clínicas de *H. influenzae* es baja. No se ha documentado resistencia de *H. influenzae* a las cefalosporinas de tercera generación. La resistencia a la trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) es infrecuente (aproximadamente el 10%), y se piensa que la resistencia a las quinolonas es poco común.

Inmunidad

En la era prevacunal, el principal elemento conocido de defensa del huésped era el anticuerpo que va dirigido contra el polisacárido capsular del serotipo b: fosfato de polirribosil ribitol (PRP). El anticuerpo anti-PRP se adquiere con la edad y facilita la eliminación de Hib del torrente sanguíneo, en parte por su actividad opsonica. Los anticuerpos dirigidos contra抗原s, como el lipopolisacárido (LPS) o las proteínas de la membrana externa, también pueden participar en la opsonización. Las vías del complemento, tanto la clásica como la alternativa, son importantes en la defensa contra Hib.

Antes del empleo de la vacunación, se creía que la protección frente a Hib se correlacionaba con la concentración del anticuerpo anti-PRP circulante en el momento de la exposición. Una concentración de anticuerpo en suero de 0,15-1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ se consideraba protectora frente a la infección invasiva. Los lactantes no inmunizados mayores de 6 meses y los niños pequeños carecían generalmente de una concentración de anticuerpos anti-PRP de esta magnitud, por lo que eran susceptibles de contraer la infección ante un contacto con Hib. Esta ausencia de anticuerpos en los lactantes y en los niños pequeños puede haber reflejado un retraso en la maduración de la respuesta inmunitaria ante抗原s de tipo 2 independientes del timo, como el PRP no conjugado, lo que presumiblemente explica la elevada incidencia de infecciones por el tipo b en estos lactantes y niños pequeños en la era prevacunal.

Las vacunas conjugadas actúan como抗原s dependientes del timo y producen respuestas de anticuerpos séricos en lactantes y en niños pequeños (tabla 221.1). Se cree que estas vacunas preparan la producción de anticuerpos y proporcionan una respuesta humoral con memoria ante futuras exposiciones al抗原o PRP. La concentración de anticuerpos anti-PRP circulantes en un niño inmunizado mediante una vacuna conjugada puede no guardar una correlación precisa con el grado de protección, supuestamente porque, tras una exposición al抗igeno PRP, se puede obtener con rapidez una respuesta de memoria que proporcione protección.

Se sabe mucho menos sobre la inmunidad frente a otros serotipos de *H. influenzae* o frente a aislados no tipificables. En cuanto a estos últimos, existen datos que indican que los anticuerpos dirigidos contra una o más proteínas de la membrana externa poseen propiedades bactericidas y protegen en condiciones experimentales. Se han evaluado varios抗原os para intentar identificar candidatos a vacuna frente a *H. influenzae* no tipificable,

como proteínas de la membrana externa (P1, P2, P4, P5, P6, D15 y Tbp A/B), LPS, varias adhesinas y lipoproteína D.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico microbiológico de presunción de *H. influenzae* se realiza tras la identificación del microorganismo mediante examen directo de una tinción de Gram. En ocasiones, *H. influenzae* es difícil de visualizar debido a su pequeño tamaño, al pleomorfismo que presenta, a la poca captación en ocasiones de los colorantes por parte de algunas cepas y a la tendencia por parte de los líquidos proteináceos a tener un fondo rojizo. Además, dado que la identificación de microorganismos en un frotis mediante cualquier técnica requiere la existencia de al menos 10^5 bacterias/ml, un resultado negativo no excluye su presencia.

Para cultivar *H. influenzae* se debe realizar con prontitud el transporte y el procesamiento de la muestra, ya que se trata de microorganismos delicados. Las muestras se deben proteger de ambientes secos y de temperaturas extremas. El aislamiento primario de *H. influenzae* se puede lograr tras su cultivo en agar chocolate o en placas de agar sangre empleando la técnica de la estría de *Staphylococcus*.

La serotipificación de *H. influenzae* se efectúa con técnicas de aglutinación en portaobjetos con antisero tipo-específico. La determinación precisa del serotipo es esencial para monitorizar el éxito en la erradicación de la enfermedad invasiva por el serotipo b. Todos los casos deben declararse en los plazos adecuados a las autoridades sanitarias competentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico inicial de las infecciones invasivas causadas supuestamente por *H. influenzae* debe realizarse con un antibiótico por vía parenteral que elimine todos los focos de infección y que sea eficaz frente a las cepas resistentes a ampicilina, generalmente una **cefalosporina de espectro extendido** como la ceftriaxona. Estos antibióticos han adquirido popularidad por su relativa falta de efectos adversos graves y por su fácil administración. Una vez determinada la sensibilidad del microorganismo causante, se elige el antibiótico más apropiado para completar el tratamiento. La **ampicilina** continúa siendo el fármaco de elección en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos sensibles. Si el patógeno aislado es resistente a la ampicilina, la ceftriaxona puede emplearse en casos seleccionados, administrada una vez al día, en pacientes ambulatorios.

Los antibióticos orales se emplean en ocasiones para completar el tratamiento iniciado por vía parenteral, y suelen ser el tratamiento inicial para las infecciones no invasivas, como otitis media y sinusitis. Cuando el microorganismo es sensible, la amoxicilina es el fármaco de elección. Ante cepas resistentes a la ampicilina, se emplean cefalosporinas de tercera generación o la combinación amoxicilina-ácido clavulánico.

Meningitis

En la era prevacunal, la meningitis suponía más de la mitad de todos los casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae*. Desde el punto de vista clínico, la meningitis debida a Hib es clínicamente indistinguible de la causada por *N. meningitidis* o por *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 621.1); puede verse complicada por otros focos infecciosos en los pulmones, las articulaciones, los huesos y el pericardio.

El tratamiento antimicrobiano en casos no complicados debe hacerse por vía intravenosa durante 7-14 días. La ceftriaxona y la ampicilina en la fase de inflamación aguda son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en concentraciones adecuadas para el tratamiento de la meningitis por *H. influenzae*. En pacientes con una perfusión de órganos adecuada, puede emplearse un tratamiento intramuscular con ceftriaxona.

El pronóstico de la meningitis debida a Hib depende de la edad de presentación, de la duración de la enfermedad antes de la instauración del trata-

Tabla 221.1 Vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib) comercializadas en EE.UU.

VACUNA	NOMBRE COMERCIAL	COMPONENTES	FABRICANTE
PRP-T	ActHib	PRP conjugado con toxoide tetánico	Sanofi
PRP-T	Hibrix	PRP conjugado con toxoide tetánico	GlaxoSmithKline Biologicals
PRP-OMP	PedvaxHIB	PRP conjugado con OMP	Merck
PRP-T/DTPa-IPV	Pentacel	PRP-T + vacunas DTPa-IPV	Sanofi Pasteur

DTPa, toxoides diftérico y tetánico y toxina acelular; HepB, vacuna contra la hepatitis B; IPV, vacuna de la polio trivalente inactivada; OMP, complejo de proteínas de la membrana externa de *Neisseria meningitidis*; PRP, fosfato de polirribosil ribitol.

miento adecuado, de la concentración de polisacárido capsular en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y de la rapidez con que los microorganismos son eliminados del LCR, la sangre y la orina. La secreción inadecuada de hormona antidiurética clínicamente manifiesta y el hallazgo de déficits neurológicos focales en el momento de la presentación son factores de mal pronóstico. Alrededor de un 6% de los pacientes con meningitis debida a Hib sufrierán problemas de audición debidos a la inflamación de la cóclea y el laberinto. La incidencia de hipoacusia disminuye si se administra **dexametasona** (0,6 mg/kg/24 horas divididos cada 6 horas durante 2 días), en especial si se instaura poco antes o coincidiendo con el inicio del tratamiento antimicrobiano. Las secuelas neurológicas más importantes de la meningitis debida a Hib son problemas de conducta, alteraciones del lenguaje, alteraciones visuales, retraso mental, anomalías motoras, ataxia, convulsiones e hidrocefalia.

Celulitis

Los niños con celulitis por Hib a menudo tienen antecedentes de una infección de las vías respiratorias superiores. No suele haber antecedentes de traumatismo, y se cree que la infección representa la disseminación del microorganismo en los tejidos blandos afectados durante la fase de bacteriemia. La cabeza y el cuello, especialmente la mejilla y la región preseptal del ojo, son las zonas más frecuentes de infección. Estas zonas suelen presentar bordes poco definidos y están induradas e hiperestésicas. La **celulitis bucal** presenta generalmente una tonalidad eritematosa con un tinte violáceo, aunque este último signo no está siempre presente. A menudo es posible aislar *H. influenzae* directamente a partir de las secreciones aspiradas en el borde de progresión; no obstante, este procedimiento rara vez se lleva a cabo. El hemocultivo también puede poner de manifiesto el microorganismo causante. De manera concomitante, pueden existir otros focos de infección, sobre todo en los niños menores de 18 meses. En estos casos, se debe valorar la necesidad de realizar una punción lumbar dentro de la batería de pruebas diagnósticas.

El tratamiento antimicrobiano por vía parenteral debe mantenerse hasta que los pacientes se encuentren afebriles y después debe ser sustituido por una pauta por vía oral con el antibiótico apropiado durante 7-10 días.

Celulitis preseptal

La celulitis preseptal, que puede estar producida por *H. influenzae*, hace referencia a la infección de las capas superficiales de los tejidos que se encuentran en una disposición anterior al tabique orbital. La celulitis preseptal no complicada no presenta riesgo de dañar la función visual ni de extensión directa al sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, la bacteriemia concurrente puede asociarse al desarrollo de meningitis. La celulitis preseptal producida por *H. influenzae* se caracteriza por presentarse con fiebre, edema, hiperestesia, aumento de la temperatura palpebral y, en ocasiones, un tono violáceo local. No suele existir solución de continuidad cutánea. Puede asociarse con la producción de secreción conjuntival. Las celulitis preseptales por *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y estreptococos del grupo A son clínicamente indistinguibles. Es más probable que la celulitis esté causada por los dos últimos patógenos cuando no se acompaña de fiebre y existe una herida cutánea (p. ej., una picadura de insecto o un traumatismo).

Cuando se sospeche que la celulitis preseptal puede deberse a *H. influenzae* o a *S. pneumoniae* (p. ej., pacientes de poca edad, fiebre elevada, ausencia de solución de continuidad cutánea), se debe practicar un hemocultivo y considerar la realización de una punción lumbar.

El tratamiento de la celulitis preseptal consiste en antibioterapia por vía parenteral. Debido a que entre los posibles agentes causantes se encuentran *S. aureus* sensible o resistente a meticilina, *S. pneumoniae* y los estreptococos β-hemolíticos del grupo A, el tratamiento empírico debe incluir agentes activos frente a estos patógenos. En los casos de celulitis preseptal sin meningitis acompañante, el tratamiento debe mantenerse 5 días, hasta que la fiebre y el eritema hayan remitido. El tratamiento antimicrobiano de los casos no complicados debe prolongarse durante 10 días.

Celulitis orbitaria

Las infecciones orbitarias son infrecuentes y generalmente se desarrollan como complicaciones de las sinusitis esfenoidales o etmoidales. La celulitis orbitaria puede manifestarse como edema palpebral, pero se caracteriza por la presencia de proptosis, quemosis conjuntival, deterioro de la función visual, limitación de los movimientos extraoculares, disminución de la movilidad del globo ocular o dolor que aumenta con la movilización del globo ocular. La distinción entre celulitis preseptal y celulitis orbitaria puede ser difícil. El mejor método para delimitar la extensión de la infección es la TC.

Las infecciones orbitarias se tratan mediante antibióticos por vía parenteral durante al menos 14 días. La asociación con una sinusitis o un absceso orbital subyacente puede requerir un drenaje quirúrgico y un tratamiento antimicrobiano más prolongado.

Epiglotitis aguda o supraglotitis

La supraglotitis es una celulitis de los tejidos que rodean la entrada laríngea (v. cap. 412). Su incidencia es extremadamente infrecuente desde la introducción de las vacunas conjugadas de Hib. El fenómeno fisiopatológico inicial es probablemente la invasión bacteriana directa de los tejidos afectados. Esta enfermedad espectacular y potencialmente mortal puede ocurrir a cualquier edad. La supraglotitis es una urgencia médica, debido al riesgo de que se produzca una obstrucción repentina e imprevisible de las vías respiratorias. Es poco frecuente que se acompañe de otros focos de infección, como una meningitis. El tratamiento antimicrobiano, dirigido contra *H. influenzae* y otros agentes etiológicos, debe administrarse por vía parenteral, después de garantizar la permeabilidad de las vías respiratorias, hasta que el paciente sea capaz de tolerar una dieta líquida. El tratamiento generalmente se mantiene durante 7 días.

Neumonía

La incidencia real de neumonía por *H. influenzae* en los niños se desconoce, debido a que pocas veces se efectúan las técnicas invasivas necesarias para la obtención de muestras para cultivo (v. cap. 428). En la época prevacunal se creía que la bacteria de tipo b era la causa habitual. Los signos y los síntomas de la neumonía causada por *H. influenzae* son indistinguibles de los producidos por otros patógenos. La neumonía puede acompañarse de otros focos de infección de manera concomitante.

Ante la sospecha de neumonía por Hib en niños menores de 12 meses, se debe instaurar un tratamiento con antibióticos por vía parenteral por el elevado riesgo de bacteriemia y sus complicaciones. El tratamiento en los niños más mayores sin síntomas de gravedad se puede administrar por vía oral. El tratamiento combinado por vía parenteral y por vía oral se mantiene durante 7-10 días. El derrame pleural no complicado asociado con la neumonía por *H. influenzae* no requiere ninguna medida adicional. Sin embargo, si evoluciona hacia la formación de un empiema, está indicado un drenaje quirúrgico.

Artritis supurativa

Las articulaciones grandes, como las rodillas, las caderas, los tobillos y los codos, son las afectadas con mayor frecuencia (v. cap. 705). La artritis puede acompañarse de otros focos de infección de manera concomitante. Aunque la artritis suele ser monoarticular, en un 6% de los casos afecta a múltiples articulaciones. Los signos y síntomas de la artritis séptica debida a *H. influenzae* son indistinguibles de los que se presentan en artritis producidas por otras bacterias.

El tratamiento de la artritis séptica no complicada consiste en la administración por vía parenteral del antibiótico adecuado durante al menos 5-7 días. Si la respuesta clínica es satisfactoria, el resto del tratamiento se puede administrar por vía oral. El tratamiento suele mantenerse durante 3 semanas en los casos de artritis séptica no complicada, pero puede prolongarse más de 3 semanas, hasta que se normalice la concentración de proteína C reactiva.

Pericarditis

H. influenzae es una causa infrecuente de pericarditis (v. cap. 467). A menudo hay antecedentes de infección de las vías respiratorias superiores. Son hallazgos constantes la fiebre, la dificultad respiratoria y la taquicardia. Pueden existir otros focos de infección concomitantes.

El diagnóstico se puede confirmar tras el aislamiento del microorganismo en la sangre o en el líquido pericárdico. También son de ayuda diagnóstica la tinción de Gram o el hallazgo de PRP (en caso de que el patógeno causante pertenezca al serotipo b) en el líquido pericárdico, la sangre o la orina. El tratamiento con antibióticos por vía parenteral es similar al instaurado en los casos de meningitis (v. cap. 621.1). La pericardiectomía es útil para drenar el material purulento de manera eficaz y prevenir, de este modo, el taponamiento y la pericarditis constrictiva.

Bacteriemia sin foco asociado

La bacteriemia causada por *H. influenzae* puede asociarse a fiebre sin foco de infección aparente (v. cap. 202). En esta situación, entre los factores de riesgo de presentar bacteriemia «oculta» figuran la intensidad de la fiebre (39°C o más) y la presencia de leucocitosis (15.000 células/ μl o más). En la era prevacunal, aproximadamente un 25% de los niños con bacteriemia oculta por Hib que no recibían tratamiento desarrollaban meningitis. Desde el empleo de la vacunación, este tipo de infección por Hib es sumamente infrecuente. Cuando se presenta, el niño debe ser reevaluado para descartar un foco infeccioso y se debe obtener un segundo hemocultivo. Se debe ingresar al niño en el hospital y, tras realizar una radiografía de tórax y una punción lumbar diagnóstica, se debe iniciar el tratamiento antibiótico por vía parenteral.

Otras infecciones

H. influenzae es una causa poco habitual de infección del tracto urinario, orquiepididimitis, adenitis cervical, glositis aguda, infección de quistes del conducto tirogloso, uvulitis, endocarditis, endoftalmatitis, peritonitis primaria, osteomielitis y absceso perianal.

Enfermedad invasiva en recién nacidos

La enfermedad invasiva por *H. influenzae* en los recién nacidos es infrecuente. En el lactante con enfermedad en las primeras 24 horas de vida, asociada especialmente con una corioamnionitis materna o con una rotura prolongada de membranas, la transmisión del patógeno al lactante es probable que se haya producido a partir del aparato genital materno que, en menos de un 1% de los casos, se encuentra colonizado por cepas no tipificables de *H. influenzae*. Entre las manifestaciones clínicas de infección neonatal invasiva, se incluyen cuadros de bacteriemia con septicemia, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria con shock, conjuntivitis, abscesos o celulitis del cuero cabelludo, y meningitis. Con menor frecuencia, se puede encontrar una mastoiditis, una artritis séptica o una erupción vesiculosa congénita.

Otitis media

La otitis media aguda es uno de los procesos infecciosos más comunes durante la infancia (v. cap. 658). Se debe a la extensión de bacterias desde la nasofaringe a través de la trompa de Eustaquio hacia la cavidad del oído medio. Suele existir el antecedente de una infección vírica de las vías respiratorias superiores que provoca inflamación e hiperemia de la mucosa de esa zona, lo que ocasiona su obstrucción y la posibilidad de la multiplicación bacteriana en el oído medio.

Las bacterias causantes con más frecuencia de este cuadro son *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* causantes de otitis media son de la variedad no tipificable. También puede haber una conjuntivitis ipsilateral. Como tratamiento empírico de primera línea, se administra amoxicilina (80-90 mg/kg/24 horas) por vía oral, ya que la probabilidad de que, de manera conjunta, el patógeno sea resistente a la amoxicilina y posea potencial invasivo es muy baja para justificar este enfoque. Como alternativa a la amoxicilina, en algunos casos, la administración de una sola dosis de ceftriaxona es un tratamiento adecuado.

En caso de ausencia de respuesta al tratamiento, o si del cultivo de las muestras obtenidas por timpanocentesis o de las secreciones de drenaje se obtiene una cepa productora de β-lactamasa, el tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico es una alternativa adecuada.

Conjuntivitis

La infección aguda de las conjuntivas es una infección común en la infancia (v. cap. 644). En los neonatos, *H. influenzae* es una causa poco frecuente de conjuntivitis. Sin embargo, en los niños más mayores es un patógeno importante. La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* causantes de conjuntivitis no son tipificables, aunque, en ocasiones, es posible aislar cepas del serotipo b y de otros serotipos. El tratamiento empírico de la conjuntivitis después del periodo neonatal suele consistir en la administración tópica de sulfacetamida. Se debe evitar el uso tópico de fluoroquinolonas, debido a su amplio espectro, su elevado coste y la elevada tasa de resistencias que está surgiendo en muchas especies bacterianas. Puede haber una otitis media ipsilateral causada por el mismo microorganismo, que requerirá tratamiento antibiótico oral.

Sinusitis

H. influenzae es una causa destacada de sinusitis aguda en la infancia, la segunda más frecuente después de *S. pneumoniae* (v. cap. 408). La sinusitis crónica de más de 1 año de duración o los casos más graves de sinusitis que precisan hospitalización están causados a menudo por *S. aureus* o por especies de anaerobios como *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Bacteroides*. Otros patógenos aislados con frecuencia son *H. influenzae* no tipificable y estreptococos viridans.

El tratamiento de los casos de sinusitis no complicada se puede iniciar con amoxicilina. Sin embargo, si no se observa mejoría clínica, se puede cambiar a un agente de más amplio espectro, como amoxicilina-ácido clavulánico. Un ciclo de 10 días es suficiente para la sinusitis no complicada. En pocas ocasiones es necesaria la hospitalización para administrar el tratamiento por vía parenteral; la razón habitual es la sospecha de una progresión a celulitis orbitaria.

PREVENCIÓN

Se recomienda la inmunización de todos los lactantes con la vacuna conjugada de Hib. La quimiprofilaxis está indicada para los contactos próximos no vacunados de un paciente índice que tenga la enfermedad por el tipo b.

La capacidad de contagio de las infecciones por *H. influenzae* de tipo no b no se conoce, y no se recomienda la profilaxis.

Vacuna

Existen varios tipos de vacunas conjugadas de Hib actualmente comercializadas en EE.UU. que contienen PRP-proteína de membrana externa (PRP-OMP) o PRP-toxido tetánico (PRP-T), que difieren en la proteína portadora utilizada y en el método de conjugación del polisacárido a la proteína (v. tabla 221.1 y cap. 197). Una de las vacunas combinadas consta de PRP-OMP combinada con la vacuna de la hepatitis B, y se puede usar para las dosis recomendadas a los 2, 4 y 12-15 meses de edad. Otra consta de PRP-T combinado con la vacuna DTPa (toxoides difterico y tetánico y toxina acelular) y la vacuna IPV (vacuna de la polio trivalente inactivada), y puede utilizarse para las dosis recomendadas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. Una tercera consta de PRP-T combinado con *N. meningitidis* de los serogrupos C e Y, y se puede usar para las dosis recomendadas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad en niños con aumento del riesgo de enfermedad por *N. meningitidis*. El PRP-T, en sí mismo, está autorizado para las dosis programadas para niños de 15 meses de edad o mayores.

Las vacunas conjugadas frente a Hib estimulan los anticuerpos anticapsulares circulantes y generan una inmunidad a largo plazo mediada por linfocitos B de memoria.

Profilaxis

Los niños menores de 48 meses no vacunados en estrecho contacto con un caso índice de infección invasiva por Hib presentan un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad invasiva. El riesgo de enfermedad secundaria en niños mayores de 3 meses es inversamente proporcional a la edad. Aproximadamente la mitad de los casos de enfermedad secundaria entre los contactos familiares susceptibles se producen durante la primera semana tras la hospitalización del caso índice. La necesidad de instaurar medidas quimiprofilácticas está disminuyendo gracias a que muchos niños se encuentran protegidos frente a Hib por la inmunización previa. Cuando se utiliza, la profilaxis con **rifampicina** está indicada para todos los miembros del domicilio o para el grupo de contactos próximos, incluido el paciente índice, cuando en el grupo hay algún niño menor de 48 meses que no está totalmente inmunizado.

Los padres de los niños hospitalizados por una enfermedad invasiva por Hib deben ser advertidos del elevado riesgo de padecer una infección secundaria por este microorganismo que tienen los demás niños pequeños que convivan en el mismo hogar, en caso de no estar completamente inmunizados. De igual manera, se debe informar a los padres de los niños expuestos a un caso de infección invasiva por Hib en una guardería o en una escuela infantil, aunque no existe acuerdo acerca del empleo de la profilaxis con rifampicina en estos casos.

La profilaxis en los niños se realiza con rifampicina por vía oral (10 mg/kg/dosis en los menores de 1 mes y 20 mg/kg/dosis en los mayores de 1 mes, sin sobrepasar los 600 mg/dosis) una vez al día durante 4 días consecutivos. La dosis en adultos es de 600 mg, también una vez al día. La profilaxis con rifampicina no se recomienda en mujeres embarazadas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 222

Chancroide

(*Haemophilus ducreyi*)

H. Dele Davies

El chancroide es una enfermedad de transmisión sexual que se caracteriza por la ulceración dolorosa de los órganos genitales acompañada de linfangitis inguinal.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

El chancroide está causado por *Haemophilus ducreyi*, un bacilo gramnegativo exigente. Es prevalente en muchos países en vías de desarrollo, y esporádico en el mundo desarrollado. La mayoría de los casos de los países occidentales

se dan en viajeros que vuelven (el 90% son hombres) de áreas endémicas, u ocasionalmente en brotes urbanos localizados asociados a la prostitución. Constituye un factor de riesgo para la transmisión del VIH. El diagnóstico de chancroide en los lactantes y en los niños debe hacer sospechar con fuerza la existencia de un abuso sexual. La circuncisión en los hombres disminuye el riesgo de chancroide. La incidencia del chancroide ha disminuido significativamente y sigue siendo baja en EE.UU. desde 1981.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación es de 4-7 días. Aparece una pequeña pápula inflamatoria en el prepucio o en el frenillo en los hombres, y en los labios mayores, la horquilla vulvar o la región perineal en las mujeres. La lesión se hace pustulosa, se erosiona y se ulcerá en 2-3 días. El borde de la úlcera suele ser irregular y excavado. Sin tratamiento, las úlceras pueden persistir durante semanas o meses. En más de la mitad de los casos se acompaña de una linfadenitis inguinal dolorosa, sobre todo en los hombres. La linfadenopatía puede volverse fluctuante y formar **bubones**, que pueden romperse de forma espontánea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa generalmente en las manifestaciones clínicas, tras excluir la sífilis (*Treponema pallidum*) y la infección por virus del herpes simple. La tinción de Gram de las secreciones obtenidas de la úlcera puede mostrar cocobacilos gramnegativos paralelos en racimos («en banco de peces»). El cultivo requiere medios especiales y caros; su sensibilidad es solo del 80%. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales están disponibles como herramientas de investigación o se realizan en algunos laboratorios clínicos que utilizan sus propios kits de Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) internos verificados. Actualmente no hay pruebas de PCR aprobadas por la FDA para *H. ducreyi*. La úlcera del chancroide se acompaña de una **linfadenopatía** concurrente que suele ser unilateral, a diferencia del linfogranuloma venéreo (v. cap. 253.4). El herpes genital se caracteriza por lesiones vesiculosa con antecedentes de recurrencia (v. cap. 279).

TRATAMIENTO

La mayoría de los microorganismos de *H. ducreyi* son resistentes a la penicilina y a la ampicilina, debido a la producción de β-lactamasas mediada por plásmidos. La extensión del mecanismo de resistencia mediado por plásmidos entre *H. ducreyi* ha conducido a la pérdida de eficacia de ciertos fármacos que antes resultaban útiles; entre ellos, las sulfamidas y las tetraciclinas. El chancroide es fácil de tratar si se detecta precozmente. La recomendación terapéutica actual es **azitromicina** (1 g en dosis única v.o.) o **ceftriaxona** (250 mg en dosis única i.m.). Como tratamiento alternativo, se puede emplear **eritromicina** (500 mg/8 horas v.o. durante 7 días), utilizada frecuentemente en países en desarrollo, o ciprofloxacino (500 mg/12 horas v.o. durante 3 días, para personas de 18 años en adelante). Los nódulos que presenten fluctuación pueden necesitar drenaje. Los síntomas desaparecen generalmente en 3-7 días. Las recidivas suelen responder al tratamiento inicial. El tratamiento en los pacientes con infección por VIH puede requerir un período más prolongado. La persistencia de la úlcera y del microorganismo después del tratamiento debe hacer sospechar la resistencia al antibiótico prescrito.

Se debe evaluar a los pacientes con chancroide para descartar otras enfermedades de transmisión sexual, como sífilis, virus de la hepatitis B, VIH, clamidia y gonorrea; se estima que el 10% de los pacientes tiene sífilis o herpes genital de manera concomitante. Si el estudio inicial del VIH es negativo, se les debe volver a estudiar en 3 meses, debido al elevado riesgo de coinfección. En los países en vías de desarrollo, los pacientes con una úlcera genital compatible se tratan para el chancroide y la sífilis. Todos los contactos sexuales de los pacientes con chancroide deben ser examinados y tratados.

COMPLICACIONES

Entre las posibles complicaciones, se encuentran la **fimosis** en hombres y las infecciones bacterianas secundarias. En los casos no tratados puede ocurrir la formación de bubones. La ulceración genital como síndrome aumenta el riesgo de transmisión del VIH.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 223

Moraxella catarrhalis

Timothy F. Murphy

Moraxella catarrhalis es un diplococo gramnegativo no encapsulado y es un **patógeno específico del ser humano** que coloniza las vías respiratorias con comienzo en la lactancia. Los patrones de colonización y de infección por *M. catarrhalis* están cambiando en los países en los que se utilizan ampliamente vacunas neumocócicas conjugadas. La manifestación clínica más importante de la infección por *M. catarrhalis* en niños es la **otitis media**.

ETIOLOGÍA

Durante mucho tiempo, se ha considerado que *M. catarrhalis* es un comensal de las vías respiratorias superiores. Existe una importante heterogeneidad genética entre las cepas de *M. catarrhalis*. Varias proteínas de la membrana externa demuestran diferencias de secuencia entre las cepas, sobre todo en las regiones de las proteínas expuestas en la superficie bacteriana. La endotoxina de *M. catarrhalis* carece de cadenas laterales polisacáridas repetidas, por lo que es un lipooligosacárido (LOS). A diferencia de otros patógenos respiratorios gramnegativos, como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, el LOS de *M. catarrhalis* se encuentra relativamente conservado entre las cepas; solo se han identificado tres serotipos (A, B y C), que se basan en la estructura oligosacárida. Las diferencias genéticas y antigenicas entre las cepas explican el hecho de que la resolución de una infección por una cepa no induzca inmunidad protectora frente a otras. *M. catarrhalis* causa infecciones recurrentes, que generalmente representan reinfección por nuevas cepas.

EPIDEMIOLOGÍA

El nicho ecológico de *M. catarrhalis* es el tracto respiratorio humano. No se ha aislado la bacteria de animales ni de fuentes ambientales. La **edad** es el determinante más importante de la prevalencia de la colonización en las vías respiratorias superiores. Común en la lactancia, la colonización nasofaríngea es un proceso dinámico con un recambio activo debido a la adquisición y la eliminación de cepas de *M. catarrhalis*. Se observa una cierta variación geográfica en las tasas de colonización. A tenor de los cultivos mensuales o bimestrales, la colonización durante el primer año de vida puede variar entre el 33 y el 100%. Es probable que diversos factores expliquen esta variabilidad entre los estudios, como son las condiciones de vida, la asistencia a guarderías, la higiene, los factores ambientales (p. ej., fumar en el domicilio) y la genética de la población. La prevalencia de la colonización disminuye de modo pronunciado con la edad. Es importante comprender los patrones de colonización nasofaríngea, ya que la patogenia de la otitis media implica la migración de la bacteria desde la nasofaringe hasta el oído medio a través de la trompa de Eustaquio.

El empleo generalizado de las vacunas neumocócicas polisacáridas en algunos países ha dado lugar a un cambio en los patrones de colonización nasofaríngea en la población. Se ha producido un aumento relativo en la colonización por serotipos neumocócicos que no entran en las vacunas, *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis*. Se necesita vigilancia continua para saber si estos cambios en los patrones de colonización resultarán en mayores tasas de otitis media y sinusitis debida a *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis*.

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN

Las cepas de *M. catarrhalis* difieren en sus propiedades de virulencia. La especie está compuesta de linajes genéticos resistentes y sensibles al complemento, y las cepas **resistentes al complemento** se asocian más fuertemente con la virulencia. Las cepas productoras de infección en niños difieren en varias características fenotípicas de las cepas que producen infección en adultos, en los que la manifestación clínica más común es la infección de las vías respiratorias inferiores en el contexto de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La presencia de varias moléculas de **adhesinas** con especificidades diferentes en relación con los diversos receptores celulares del huésped refleja la importancia de la adherencia a la superficie epitelial respiratoria

humana en la patogenia de la infección. Durante mucho tiempo se ha considerado que *M. catarrhalis* era un patógeno exclusivamente extracelular. Sin embargo, en la actualidad se sabe que la bacteria invade múltiples tipos celulares, como las células del epitelio bronquial, las células de las vías respiratorias pequeñas y las células alveolares de tipo 2. Además, *M. catarrhalis* reside intracelularmente en el tejido linfoide, lo que proporciona un reservorio potencial para la persistencia en las vías respiratorias humanas. Como muchas bacterias gramnegativas, *M. catarrhalis* desprende vesículas de su superficie durante su desarrollo. Estas vesículas son interiorizadas por las células del epitelio respiratorio y son las mediadoras de varios mecanismos de virulencia, como activación de linfocitos B, inducción de inflamación y transmisión de β-lactamasas. El análisis genómico muestra una pequeña heterogeneidad genética entre cepas.

M. catarrhalis forma biopelículas *in vitro* y en los oídos medios de los niños con otitis media crónica y recurrente. Las biopelículas son comunidades de bacterias embutidas en una matriz unida a una superficie. Las bacterias de las **biopelículas** son más resistentes a los antibióticos y a las respuestas inmunitarias del huésped que las bacterias que crecen de modo individual en forma planctónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

M. catarrhalis causa de modo predominante infecciones de las mucosas en niños. El mecanismo de infección es la **migración** de las cepas infecciosas desde la nasofaringe hasta el oído medio, en el caso de la otitis media, o hasta los senos en el caso de la sinusitis. El fenómeno desencadenante de la otitis media y de la sinusitis es, con frecuencia, una infección vírica precedente.

Otitis media aguda

Aproximadamente el 80% de los niños tiene uno o más episodios de otitis media antes de los 3 años de edad. La otitis media es la razón más común por la que los niños reciben antibióticos. Atendiendo al cultivo del líquido del oído medio obtenido por timpanocentesis, las causas predominantes de otitis media aguda son *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. *M. catarrhalis* se cultiva a partir de muestras de líquido del oído medio en un 15-20% de los pacientes con otitis media aguda. Cuando se emplean métodos más sensibles (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), el número de muestras de líquido de oído medio de niños con otitis media en las que se detecta *M. catarrhalis* es notablemente superior que cuando se emplea únicamente cultivo. La distribución de los agentes causales de la otitis media está cambiando como consecuencia de la administración generalizada de las vacunas neumocócicas conjugadas, con un aumento relativo de *H. influenzae* y *M. catarrhalis*.

La otitis media aguda debida a *M. catarrhalis* es clínicamente más leve que la otitis media debida a *H. influenzae* o *S. pneumoniae*, con menos fiebre y una menor prevalencia de una membrana timpánica enrojecida y a tensión. Sin embargo, los síntomas se solapan de forma considerable, de modo que no es posible determinar el organismo causal atendiendo solo a la presentación clínica. Se requiere una timpanocentesis para hacer un diagnóstico etiológico, aunque no se lleva a cabo de modo habitual, por lo que el tratamiento de la otitis media generalmente es empírico.

Otitis media recurrente y otitis media con derrame

La *otitis media con derrame* hace referencia a la presencia de líquido en el oído medio en ausencia de signos y síntomas de infección aguda. Los niños que experimentan cuatro o más episodios de otitis media aguda en 1 año o que tienen derrame en el oído medio al menos durante 8 meses en 1 año se definen como **propensos a la otitis**. Estos niños sufren hipoacusia de conducción, que puede provocar retrasos en el desarrollo del habla y el lenguaje. El análisis del líquido del oído medio de niños con otitis media con derrame mediante el empleo de técnicas moleculares sensibles como la PCR indica que hay ADN bacteriano hasta en un 80% de las muestras de dichos niños. En efecto, hay ADN de *M. catarrhalis*, solo o como copatógeno, en una mayor proporción de casos de otitis media con derrame que de otitis media aguda. Las biopelículas pueden explicar estas observaciones, aunque no se dispone de pruebas definitivas para esta conclusión.

Sinusitis

Una pequeña proporción de infecciones víricas de las vías respiratorias superiores se complica por sinusitis bacteriana. De acuerdo con los hallazgos de estudios que emplean la punción sinusal, *M. catarrhalis* es responsable de aproximadamente un 20% de los casos de sinusitis bacteriana aguda en niños y de una proporción más pequeña en adultos. La sinusitis causada por *M. catarrhalis* es clínicamente indiferenciable de la causada por *S. pneumoniae* o *H. influenzae*.

Bacteriemia

M. catarrhalis rara vez causa bacteriemia o infecciones invasivas en niños. Cuando se produce bacteriemia, la fuente habitual es el tracto respiratorio. Algunos niños tienen afecciones de inmunocompromiso subyacentes, pero no hay una inmunodeficiencia particular que se asocie con infecciones invasivas por *M. catarrhalis*.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de otitis media se lleva a cabo por la demostración de líquido en el oído medio mediante otoscopia neumática. Se requiere una timpanocentesis para establecer un diagnóstico etiológico, pero este procedimiento no se lleva a cabo de modo habitual. Así, la elección de un antibiótico para la otitis media es empírica y, por lo general, se basa en directrices. También es empírico el tratamiento de la sinusitis bacteriana, ya que, para determinar su etiología, se requiere una **punción sinusal**, un procedimiento que tampoco se efectúa de modo rutinario.

La clave para establecer un diagnóstico microbiológico es distinguir *M. catarrhalis* de las especies comensales de *Neisseria* que forman parte de la flora normal de las vías respiratorias superiores. En efecto, la dificultad para distinguir las colonias de *M. catarrhalis* de especies de *Neisseria* explica, en parte, por qué *M. catarrhalis* se pasaba por alto en el pasado como patógeno del tracto respiratorio. *M. catarrhalis* produce unas colonias redondas y opacas que pueden ser deslizadas por la superficie de agar sin romperse (el «signo del disco de hockey»). Además, después de 48 horas, las colonias de *M. catarrhalis* tienden a ser mayores que las de *Neisseria* y adoptan un color rosado. Varias pruebas bioquímicas distinguen *M. catarrhalis* de especies de *Neisseria*, y se dispone de equipos comercializados basados en estas pruebas.

Se encuentran en fase de desarrollo pruebas sensibles que emplean la PCR para detectar patógenos bacterianos en las secreciones del tracto respiratorio humano. Es probable que la aplicación de estas pruebas aporte nueva información sobre la epidemiología y los patrones de la enfermedad por *M. catarrhalis*.

TRATAMIENTO

Un cierto porcentaje de casos de otitis media por *M. catarrhalis* se resuelven espontáneamente. El tratamiento de la otitis media es empírico y se aconseja a los profesionales clínicos que sigan las directrices de la American Academy of Pediatrics (v. cap. 658).

Las cepas de *M. catarrhalis* adquirieron rápidamente en todo el mundo β-lactamasa en las décadas de 1970 y 1980, lo que hizo que, esencialmente, todas las cepas sean resistentes a la amoxicilina. Cuando *M. catarrhalis* está presente como copatógeno en la otitis media, su β-lactamasa reduce la sensibilidad a amoxicilina de *H. influenzae* no tipificables y de *S. pneumoniae*. Los patrones de sensibilidad antibiótica se han mantenido relativamente estables desde hace décadas. Sin embargo, se han aislado cepas de *M. catarrhalis* resistente a macrólidos y fluoroquinolonas en diversos centros de Asia. La vigilancia es importante a la hora de seguir el potencial surgimiento de cepas resistentes en el mundo. La mayoría de las cepas de *M. catarrhalis* son sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico, las cefalosporinas de espectro extendido, los macrólidos (azitromicina, claritromicina), la trimetoprima-sulfametoxzol y las fluoroquinolonas.

PREVENCIÓN

Las **vacunas** para prevenir la otitis media y otras infecciones causadas por *M. catarrhalis* se encuentran en fase de desarrollo, por lo que todavía no se dispone de ninguna.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 224

Tos ferina (*Bordetella pertussis* y *Bordetella parapertussis*)

Emily Souder y Sarah S. Long

La tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias; el término *pertussis* (tos intensa) es preferible al de *tos quintosa*, porque la mayoría de los pacientes no presentan la «quinta» o «canto del gallo».

ETIOLOGÍA

Bordetella pertussis es la causa de la tos ferina epidémica y la causa habitual de la tos ferina esporádica. *B. parapertussis* es una causa ocasional de tos ferina esporádica que contribuye de forma significativa al número total de casos de la enfermedad en Europa oriental y occidental, pero se viene detectando cada vez más durante los brotes regionales de tos ferina en EE.UU. *B. pertussis* y *B. parapertussis* son patógenos exclusivos del ser humano (y de algunos primates). Se ha señalado que *Bordetella holmesii*, identificada por primera vez como causa de bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos sin presencia de tos, también produce una enfermedad tisiva similar a la tos ferina en personas sanas. *Bordetella bronchiseptica* es un patógeno habitual en los animales; descripciones esporádicas de infecciones en el ser humano señalan que puede afectar a diversas localizaciones corporales, y los casos, por lo general, se producen en pacientes inmunodeprimidos o en niños pequeños con una exposición intensa a animales. Una tos prolongada (que en algunos casos es paroxística) puede atribuirse esporádicamente a *Mycoplasma*, al virus de la gripe, al virus paraínfluenza, a enterovirus, al virus respiratorio sincitial (VRS) o a adenovirus.

EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugieren que en 2008 hubo 16 millones de casos de tos ferina y 195.000 muertes infantiles, el 95% de las cuales se produjo en países en desarrollo. La OMS también estimó que el 82% de los lactantes de todo el mundo recibieron tres dosis de vacuna antitosferínica y que la vacunación mundial contra la tos ferina permitió evitar 687.000 muertes en 2008. Durante la era pre-vacunal, la tos ferina se erigió como la causa más frecuente de mortalidad debida a enfermedades transmisibles entre niños menores de 14 años en EE.UU., con 10.000 fallecimientos anuales. La generalización del empleo de la vacunación con la vacuna celular completa (DTP) condujo a una disminución de la incidencia superior al 99%. Tras la declaración en 1976 del número más bajo de casos en EE.UU. (1.010), se produjo un aumento de la incidencia anual de tos ferina a 1,2 casos por cada 100.000 habitantes desde 1980 hasta 1989, con tos ferina epidémica en muchos estados en el periodo 1989-1990, en 1993 y en 1996. Desde entonces, la tos ferina cada vez es más endémica, y la carga de la enfermedad ha pasado a los lactantes pequeños, los adolescentes y los adultos. En 2004, la incidencia de casos notificados de tos ferina en EE.UU. aumentó por tercer año consecutivo a 8,9 casos por 100.000 habitantes en la población general, y aproximadamente 150 por cada 100.000 en lactantes menores de 2 meses de edad, lo que da un total de 25.827 casos, el mayor número desde 1959. En 2005, se reportó un total de 40 muertes relacionadas con la tos ferina y 16 en 2006; más del 90% de estos casos se dieron en lactantes.

Los estudios prospectivos y serológicos sugirieron que la tos ferina está *infradetectada*, especialmente en adolescentes y adultos, en los que se calcula que la cifra real de casos es de 600.000 anualmente. Numerosos estudios demostraron tos ferina en el 13-22% de los adolescentes y adultos con enfermedad que cursa con tos durante más de 7 días. En respuesta a estos cambios en la epidemiología, y para mejorar el control, en 2006 se recomendó la combinación de toxoíde tetánico, toxoíde diférlico de contenido reducido y antígenos de tos ferina acelulares (*Tdpa*) en niños de 11-12 años de edad. Con una tasa de vacunación de *Tdpa* de más del 70% en adolescentes, la carga de enfermedad en adolescentes jóvenes se vio reducida notablemente, pero sin evidencia de protección de la comunidad (protección de rebaño) en

nios pequeños, adolescentes mayores y adultos. Se ha producido un cambio epidemiológico debido a la caída rápida y sustancial de la protección tras la vacunación tanto con DTPa como con *Tdpa* en la cohorte de niños y adolescentes no primovacunados con DTP (células enteras), según envejecían, ya que la DTP no se usaba en EE.UU. desde 1997. Los más de 42.000 casos de tos ferina y las 20 muertes reportadas en 2012 fueron el número más alto en más de 50 años. Se ha observado un cambio en la carga de enfermedad en los grupos de edad de 7-10 años en 2010, de 13-14 años en 2012 y de 14-16 años en 2014, a medida que la cohorte de niños vacunados exclusivamente con DTPa envejecía.

Ni el padecimiento de la enfermedad natural ni la vacunación proporcionan una inmunidad completa o permanente frente a la reinfección o la enfermedad. La reinfección subclínica contribuyó de manera significativa a la inmunidad contra la enfermedad que se atribuía previamente a la vacunación y a la infección previa. El resurgimiento de la tos ferina se ha atribuido a diversos factores, como el control parcial de la tos ferina que llevó a la pérdida de la exposición continua, así como a la mayor concienciación y las mejoras en el diagnóstico. Actualmente se considera que es muy importante la inmunidad inducida por la vacuna y la adaptación del patógeno. Aunque la serie DTPa es protectora a corto plazo, la efectividad de la vacuna disminuye rápido, y se estima que a los 8,5 años de la quinta dosis solo queda un 10% de protección. La protección de la *Tdpa* también es de corta duración, y su eficacia se reduce desde más del 70% inicialmente hasta el 34% a los 2-4 años. La divergencia entre las cepas circulantes y las vacunales comenzó desde la introducción de la DTP, pero con el empleo exclusivo de las vacunas de tos ferina acelular, han emergido **cepas deficientes en pertactina**, que se han convertido en las dominantes en los países donde estas vacunas están siendo utilizadas. *B. pertussis* deficiente en pertactina fue detectada inicialmente en EE.UU. a partir de una serie de casos infantiles en Filadelfia en el periodo 2008-2011. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), más tarde, informaron del primer aislado en EE.UU. en 1994 y el rápido predominio de cepas deficientes en pertactina desde 2010 en EE.UU. A pesar del papel de la pertactina como factor bacteriano de virulencia, la gravedad clínica en los niños con infección por *B. Pertussis* deficiente en pertactina es similar a la de las cepas que producen pertactina. Hasta que no se desarrollen nuevas vacunas, la tos ferina seguirá siendo endémica, con ciclos epidémicos.

PATOGENIA

Bordetella es un pequeño coccobacilo gramnegativo muy exigente que solo coloniza epitelios ciliados. Los mecanismos exactos de la sintomatología de la enfermedad no se conocen. Las diferentes especies comparten un elevado grado de homología en el ADN entre los genes relacionados con la virulencia. Tan solo *B. pertussis* expresa la **toxina de la tos ferina** o **toxina pertussis** (TP), que es la proteína más virulenta. La TP tiene numerosos efectos biológicos demostrados (p. ej., sensibilidad a la histamina, secreción de insulina, disfunción leucocitaria). La inyección de TP en animales de experimentación provoca una linfocitosis inmediata mediante el desvío de los linfocitos para que permanezcan en el compartimento intravascular, pero no produce tos. La TP parece tener un papel central, aunque no exclusivo, en la patogenia. *B. pertussis* produce otras sustancias activas biológicamente, muchas de las cuales se supone que participan en la enfermedad y en la inmunidad frente a ella. Tras la inhalación de las gotitas de aerosol, la **hemaglutinina filamentosa**, algunos **aglutinógenos** (en especial las fimbrias [Fim] tipo 2 y tipo 3) y la proteína de 69 kDa denominada **pertactina** (Prn) son importantes elementos de anclaje a las células del epitelio respiratorio ciliado. La **citotoxina traqueal**, la adenilato ciclasa y la TP parecen inhibir la eliminación del microorganismo. Se cree que la citotoxina traqueal, el factor dermonecrótico y la adenilato ciclase son, en su mayoría, responsables del daño epitelial local que da lugar a los síntomas respiratorios y facilita la absorción de TP. Despues de la infección y la vacunación, se producen respuestas inmunitarias humorales y celulares. Los anticuerpos frente a la TP neutralizan la toxina, y los anticuerpos frente a Prn estimulan la opsonofagocitosis. Tanto la enfermedad como la DTP parecen promover una respuesta inmunitaria celular y de anticuerpos (Th1), mientras que la DTPa y la *Tdpa* promueven respuestas anticuerpo-dominantes (Th2).

La tos ferina es *sumamente contagiosa*, con tasas de ataque de hasta el 100% en las personas susceptibles expuestas a gotitas en aerosol a corta distancia. En un modelo de tos ferina en babuino se observaron elevadas tasas de transmisión por el aire a pesar de la vacunación con la vacuna acelular. *B. pertussis* no sobrevive durante períodos de tiempo prolongados en el ambiente. No se ha documentado el estado de portador crónico en el ser humano. Despues de una exposición intensa, como en la familia, la tasa de infección subclínica es de hasta un 80% en los contactos que han recibido inmunización completa o han sido infectados previamente. Un estudio meticuloso es capaz de encontrar una fuente sintomática en la mayoría de los casos, generalmente un hermano o un familiar adulto.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Generalmente, la tos ferina es una enfermedad prolongada que se divide en tres estadios: catárral, paroxístico y de convalecencia. El **estadio catárral** (1-2 semanas) comienza de forma insidiosa tras un periodo de incubación de 3-12 días, con síntomas inespecíficos como congestión y rinorrea, acompañados de forma variable de febrícula, estornudos, epífora e inyección conjuntival. A medida que los síntomas iniciales desaparecen, la tos marca el inicio del **estadio paroxístico** (2-6 semanas). La tos inicialmente es seca, intermitente e irritativa, y evoluciona hacia los paroxismos inexorables, que constituyen el auténtico sello de la enfermedad. Un niño pequeño alegre y aparentemente sano, ante provocaciones insignificantes, responderá con ansiedad y puede abrazarse a sus padres o a un familiar antes de comenzar con un arranque de tos en ametralladora o ininterrumpida en una única inspiración, con la barbilla y la cavidad torácica hiperextendidas, la lengua en protrusión máxima, los ojos salttones con epífora y coloración facial purpúrea, hasta que finaliza el ataque de tos y se oye un fuerte «gallo» por el aire que atraviesa las vías respiratorias todavía parcialmente obstruidas. Es frecuente observar **vómitos postusivos**. De igual manera, es común que los pacientes estén agotados tras los ataques de tos. El número y la intensidad de los paroxismos aumentan durante varios días o 1 semana, hasta alcanzar una etapa de meseta que dura de días a semanas. En el punto álgido del estadio paroxístico, los pacientes pueden sufrir más de un episodio cada hora. A medida que el estadio paroxístico entra en el **estadio de convalecencia** (2 semanas o más), van disminuyendo el número, la intensidad y la duración de los episodios.

Los **lactantes menores de 3 meses** no muestran los estadios clásicos. El estadio catárral dura pocos días o pasa desapercibido y, entonces, tras un sobresalto sin importancia como una corriente de aire, una luz, un sonido, una succión o un estiramiento, un lactante de poca edad aparentemente sano comienza a asfixiarse, a respirar con dificultad y a agitar las extremidades, y presenta enrojecimiento facial. La tos puede no ser prominente, especialmente en la fase inicial, y el «gallo» es poco frecuente. Después de un episodio paroxístico de tos, puede haber apnea y cianosis. La apnea puede ser el único síntoma (sin tos). La apnea y la cianosis son más comunes en la tos ferina que en las infecciones víricas neonatales. Los estadios paroxístico y de convalecencia en los lactantes pequeños son prolongados. De forma paradójica, en los lactantes, la tos y el «gallo» pueden ser más ruidosos y más típicos en la fase de convalecencia. Se pueden dar «exacerbaciones» de los episodios paroxísticos de tos durante el primer año de vida en enfermedades respiratorias posteriores no debidas a recidiva o reinfección por *B. pertussis*.

Los **adolescentes** y los niños inmunizados previamente presentan un acortamiento de todos los estadios de la tos ferina. Los adultos no presentan una clínica dividida en estadios definidos. Por lo general, los adolescentes y los adultos describen una brusca sensación de estrangulamiento seguida de toses ininterrumpidas, con ahogo, cefalea intensa y disminución de la percepción, para finalizar con una inhalación brusca habitualmente sin «gallo». Los vomitos postusivos y los paroxismos intermitentes separados por períodos de bienestar que duran horas son pistas específicas para el diagnóstico en adolescentes y adultos. Al menos el 30% de los adultos y adolescentes con tos ferina tenía una enfermedad tísigena inespecífica, que solo se distinguía por la duración (por lo general más de 21 días).

La exploración física suele ser anodina. No hay signos de enfermedad de las vías respiratorias inferiores, a menos que exista una neumonía bacteriana secundaria como complicación. Es frecuente la aparición de hemorragias conjuntivales y de petequias en la mitad superior del cuerpo.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar la presencia de tos ferina en un paciente cuyo único síntoma o cuya queja predominante sea la tos, especialmente en ausencia de las siguientes características: fiebre, malestar o mialgias, exantema o enantema, faringodinía, disfonía, taquipneia, sibilancias y crepitantes. En los casos esporádicos, la definición de caso clínico como una tos de más de 14 días de duración con al menos uno de los síntomas de los paroxismos, «gallo» o vomitos posteriores al ataque de tos posee una sensibilidad del 81% y una especificidad del 58% antes de la confirmación con cultivo. La tos ferina debería sospecharse en los niños mayores en los que *se agrava* una enfermedad tísigena a partir de 7-10 días y en los que la tos *no sea* continua, sino que se presente en forma de accesos. También debería sospecharse en lactantes menores de 3 meses con arcadas, emisión de gritos ahogados, apnea, cianosis o un episodio potencialmente mortal. La muerte súbita del lactante está causada en ocasiones por *B. pertussis*.

Las infecciones adenovíricas suelen diferenciarse por los signos clínicos asociados como la fiebre, la faringodinía y la conjuntivitis. El género *Mycoplasma* produce accesos de tos prolongados, pero los pacientes suelen presentar fiebre, cefalea y síntomas sistémicos al inicio de la enfermedad, así como tos más continua y crepitantes en la auscultación pulmonar. Los brotes epidémicos de *Mycoplasma* y de *B. pertussis* en los adultos jóvenes pueden

ser difíciles de diferenciar atendiendo a los cuadros clínicos. Aunque la tos ferina se incluye con frecuencia en el diagnóstico diferencial en los lactantes pequeños con neumonía afebril, *B. pertussis* no se asocia con la presencia de tos «en staccato» (una inspiración profunda que acompaña a cada golpe de tos), conjuntivitis purulenta, taquipneea, crepitantes o sibilancias, los signos característicos de la infección por *Chlamydia trachomatis*, ni con signos típicos de la afectación de las vías respiratorias inferiores que caracterizan la infección debida al VRS. A no ser que un lactante con tos ferina desarrolle una neumonía secundaria (y tenga apariencia de estar enfermo), las exploraciones físicas entre los paroxismos son completamente normales, incluida la función respiratoria. El diagnóstico diferencial debe incluir la aspiración de cuerpos extraños.

La leucocitosis (15.000-100.000 células/ μ l) por *linfocitosis absoluta* es propia del estadio catárral. Los linfocitos son células pequeñas de apariencia normal, a diferencia de los linfocitos grandes y atípicos de las infecciones víricas. Los adultos, los niños parcialmente inmunes y, a veces, los lactantes pueden presentar una linfocitosis menos llamativa. Una neutrofilia absoluta sugiere otro diagnóstico o una infección bacteriana secundaria. La tos ferina no cursa con eosinofilia. La leucocitosis extrema (la media del recuento leucocitario en casos mortales frente a casos no mortales es de 94.000 frente a 18.000 células/ μ l, respectivamente) con un aumento rápido y la trombocitosis (la media del recuento plaquetario en casos mortales frente a casos no mortales es de 782.000 frente a 556.000 células/ μ l, respectivamente) se correlacionan con una evolución grave y la muerte. Los hallazgos en la radiografía de tórax son solo leves anomalías en la mayor parte de los lactantes hospitalizados, con infiltrados o edema perihilar (en ocasiones con aspecto en mariposa) y atelectasias en grado variable. La consolidación parenquimatosa indica una infección bacteriana secundaria. Ocasionalmente, puede cursar con neumotórax, neumomediastino o enfisema subcutáneo.

Los métodos empleados para confirmar la infección por *B. pertussis* (cultivo, PCR y serología) tienen limitaciones en la sensibilidad, la especificidad o la utilidad práctica, y su valor relativo depende del contexto, la fase de la enfermedad y la finalidad de su uso (p. ej., para el diagnóstico clínico o como herramienta epidemiológica). La prueba de laboratorio de elección para la identificación de *B. pertussis* es la PCR sobre lavado nasofaríngeo. En EE.UU. están disponibles y aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) tanto las pruebas únicas como las multiplex. Las pruebas que usan *primers* únicos (IS481) no pueden diferenciar entre especies de *Bordetella*. Las pruebas multiplex usan dianas múltiples y sí pueden distinguir especies. Todas las pruebas detectan las cepas deficientes en pertactina. Para el **cultivo**, la muestra se obtiene por aspirado nasofaríngeo profundo o mediante una torunda flexible (torunda de dacrón o con punta de alginato cálcico), que se mantiene en la nasofaringe posterior durante 15-30 segundos (o hasta que el paciente tosa). Un medio líquido con casaminoácidos al 1% conserva la muestra hasta 2 horas. Si se necesita conservar la muestra durante períodos de transporte más largos, de hasta 4 días, se emplea el caldo de cultivo de Stainer-Scholte o el medio de transporte semisólido de Regan-Lowe. Los medios de aislamiento preferidos son el agar carbón vegetal de Regan-Lowe con sangre de caballo al 10% y 5-40 μ g/ml de cefalexina, y el medio de Stainer-Scholte con resinas de ciclodextrina. Se incuban los cultivos a 35-37 °C en un ambiente húmedo y se examinan diariamente durante 1 semana en busca de colonias brillantes, diminutas y de crecimiento lento. La prueba de inmunofluorescencia directa en los aislados potenciales con anticuerpos específicos frente a *B. pertussis* y *B. parapertussis* aumenta el rendimiento diagnóstico.

Cabe esperar que el cultivo y la PCR en los niños no inmunizados y sin tratamiento sean positivos en los estadios catárral y paroxístico inicial de la enfermedad. Sin embargo, menos del 20% de los cultivos o de las pruebas de PCR son positivos cuando se practican durante el estadio paroxístico de la enfermedad en los pacientes que recibieron inmunización parcial o remota en el tiempo. Las pruebas serológicas para la detección de las modificaciones de los anticuerpos dirigidos contra抗原os del microorganismo en las muestras obtenidas en la fase aguda y en la fase de convalecencia son las pruebas diagnósticas más sensibles en los pacientes inmunizados, y poseen utilidad epidemiológica. Una sola muestra de suero en la que se detecten anticuerpos IgG contra la TP de más de 90 IU/ml (elevación superior a 2 DE por encima de la media de la población vacunada) indica una infección sintomática reciente, y habitualmente es positiva a mediados de la fase paroxística. Los análisis de IgA e IgM frente a *B. pertussis*, o de anticuerpos a antígenos distintos a TP no son pruebas diagnósticas serológicas fiables.

TRATAMIENTO

Los lactantes menores de 3 meses con sospecha de tos ferina son hospitalizados habitualmente, así como muchos lactantes de 3-6 meses de edad, a menos que los paroxismos presenciados no sean graves; también los pacientes de cualquier edad si desarrollan cualquier complicación. Los

lactantes que hayan sido prematuros tienen riesgo elevado de enfermedad grave y potencialmente mortal, y los niños con una alteración cardiaca, pulmonar, muscular o neurológica subyacente presentan un riesgo superior de una mala evolución después de la lactancia. En la tabla 224.1 se muestran las advertencias en la evaluación y la asistencia de los lactantes con tos ferina. Los fines específicos de la hospitalización son: 1) valorar la progresión de la enfermedad y la probabilidad de que se produzcan complicaciones potencialmente mortales en el acmé de la enfermedad; 2) maximizar la nutrición; 3) prevenir o tratar las complicaciones, y 4) formar a los padres sobre la historia natural de la enfermedad y los cuidados en el domicilio. El ritmo cardíaco, la frecuencia respiratoria y la pulsioximetría del paciente se monitorizan de manera continua y con sistemas de alarma, para que el personal presencie y grabe algún paroxismo. El registro detallado del historial túsigeno del paciente y de los hábitos de alimentación, de los vómitos y del cambio de peso es útil para valorar la gravedad de la enfermedad. Los paroxismos típicos que no ponen en peligro la vida del paciente tienen estas características: duración menor de 45 segundos, coloración rojiza sin cianosis, taquicardia, bradicardia (no menos de 60 latidos/minuto en los lactantes) o desaturación de oxígeno que se resuelve espontáneamente al finalizar el paroxismo, «gallo» o inspiración profunda de autorrecuperación rápida al finalizar el paroxismo, expectoración espontánea de tapones de moco y agotamiento después del

Tabla 224.1 Advertencias en la evaluación y el cuidado de los lactantes con tos ferina

- Los lactantes con tos ferina potencialmente mortal pueden presentar una apariencia normal entre los episodios
- Se debe presenciar un paroxismo antes de decidir entre la hospitalización o el tratamiento domiciliario
- Solo el análisis del historial túsigeno detallado permite valorar la gravedad y la progresión de la enfermedad
- No se debe realizar de forma «preventiva» un aspirado nasal, orofaríngeo o traqueal
- La alimentación del lactante tras un paroxismo puede resultar más satisfactoria que después del sueño
- El apoyo a la familia comienza desde el momento de la hospitalización; hay que familiarizarse con la experiencia del niño y de su familia hasta la fecha, trasladar la carga de la responsabilidad de la seguridad del niño al equipo médico y planear las exploraciones que se deben realizar y los tratamientos que se han de instaurar
- Es esencial la educación de la familia (que debe incorporarse como parte del equipo), así como el apoyo continuado tras el alta

ataque túsigeno sin pérdida de conocimiento. Para valorar la necesidad de oxigenoterapia e iniciar medidas de estimulación o de aspiración, se necesita personal especializado que pueda observar de manera vigilante la capacidad del lactante de autorrecuperación, y que pueda también actuar rápida y eficazmente cuando sea necesario. No se debe renunciar a los beneficios de un ambiente tranquilo, silencioso y poco iluminado por el afán de monitorizar al paciente o de intervenir en caso de que sea necesario. La alimentación del lactante con tos ferina es problemática. El riesgo de desencadenar un ataque de tos por la lactancia materna no justifica el empleo de alimentación parenteral, nasoyeyunal o nasogástrica en la mayor parte de los lactantes. La composición o la densidad de las fórmulas empleadas para la alimentación no afectan a la calidad de las secreciones, a la tos ni a la retención de líquidos. Deben evitarse las tomas cuantiosas.

En 48-72 horas, tras analizar toda la información registrada, es posible conocer la evolución y la gravedad de la enfermedad. El alta hospitalaria está indicada si en un periodo de 48 horas la gravedad de la enfermedad se mantiene constante o se evidencia mejoría, si no se necesita ninguna actuación durante los paroxismos, si la nutrición es adecuada, si no ha aparecido ninguna complicación y si los padres se encuentran suficientemente preparados para un tratamiento domiciliario. En la fase aguda de la enfermedad y en los pacientes con enfermedad complicada, se pueden observar apnea y convulsiones. El lactante no debería abandonar el hospital si necesita oxígeno portátil, monitorización o un aparato de aspiración.

Los lactantes con apnea, con paroxismos que ponen en peligro la vida o con insuficiencia respiratoria requieren más soporte respiratorio, y habitualmente necesitan intubación y parálisis por inducción farmacológica.

Antibióticos

Si existe sospecha o confirmación de tos ferina, se instaura siempre un tratamiento antibiótico, sobre todo para frenar la diseminación de la enfermedad y por su beneficio clínico. La **azitromicina** es el fármaco de elección en todos los grupos de edad, para el tratamiento o para la profilaxis postexposición (tabla 224.2). Los casos de resistencia a macrólidos notificados han sido excepcionales, y los aislados recientes mantienen la susceptibilidad a pesar de las adaptaciones genéticas de las cepas. La **estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPIH)** se asocia con el uso de macrólidos en niños pequeños, especialmente en los menores de 14 días de vida, con un mayor riesgo en aquellos que reciben eritromicina frente a los que reciben azitromicina. Los beneficios de la profilaxis postexposición o del tratamiento en lactantes superan con mucho el riesgo de EPIH. Si aparecen vómitos en escopetazo en lactantes, se debe mantener una actitud expectante. La FDA también advierte del riesgo de arritmias mortales con el uso de azitromicina en pacientes que ya tienen riesgo de episodios cardiovasculares, especialmente los que tienen prolongación del intervalo QT. La trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX)

Tabla 224.2 Tratamiento antimicrobiano y profilaxis postexposición recomendados en la tos ferina

GRUPO DE EDAD	FÁRMACOS DE PRIMERA ELECCIÓN			FÁRMACO ALTERNATIVO*	
	Azitromicina	Eritromicina		Clarithromicina	TMP-SMX
<1 mes	Fármaco recomendado; 10 mg/kg/día en dosis única durante 5 días	No de primera elección La eritromicina se asocia a estenosis pilórica hipertrófica infantil Puede usarse si no se dispone de azitromicina; 40-50 mg/kg/día divididos en cuatro dosis durante 14 días		No recomendada (no se dispone de datos de seguridad)	Contraindicado en lactantes <2 meses (riesgo de querníctero)
1-5 meses	10 mg/kg/día en dosis única durante 5 días	40-50 mg/kg/día divididos en cuatro dosis durante 14 días		15 mg/kg/día divididos en dos dosis durante 7 días	Contraindicado en lactantes <2 meses En lactantes ≥2 meses: 8 mg/kg/día de TMP más 40 mg/kg/día de SMX divididos en dos dosis durante 14 días
Lactantes ≥6 meses y niños	10 mg/kg en dosis única el primer día (máximo 500 mg) y luego 5 mg/kg/día (máximo 250 mg) los días 2-5	40-50 mg/kg/día (máximo 2 g/día) divididos en cuatro dosis durante 14 días		15 mg/kg/día divididos en dos dosis (máximo 1 g/día) durante 7 días	8 mg/kg/día de TMP más 40 mg/kg/día de SMX divididos en dos dosis (máximo de TMP: 320 mg/día) durante 14 días
Adultos	500 mg en dosis única el primer día y luego 250 mg/día los días 2-5	2 g/día divididos en cuatro dosis durante 14 días		1 g/día dividido en dos dosis durante 7 días	320 mg/día de TMP más 1.600 mg/día de SMX divididos en dos dosis durante 14 días

*La trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) puede usarse como fármaco alternativo en pacientes ≥2 meses alérgicos a los macrólidos, que no toleran los macrólidos o que tienen una infección debida a una cepa de *Bordetella pertussis* resistente a los macrólidos.

Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Recommended antimicrobial agents for treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines, MMWR 54:1-16, 2005.

es la alternativa a la azitromicina en lactantes mayores de 2 meses de edad y en niños que no pueden tomar azitromicina. Dada su eficacia limitada, el tratamiento de *B. parapertussis* se basa en el juicio clínico y se considera en poblaciones de alto riesgo. Los fármacos son los mismos que para *B. pertussis*. El tratamiento de las infecciones causadas por otras especies de *Bordetella* debe hacerse bajo supervisión de un especialista.

Tratamientos complementarios

Ningún ensayo clínico riguroso ha demostrado un efecto beneficioso de agonistas β_2 -adrenérgicos como el salbutamol. La ansiedad asociada al tratamiento con aerosoles puede desencadenar paroxismos. No existe ningún ensayo clínico aleatorizado y ciego de tamaño suficiente que evalúe la utilidad de los corticoides en el tratamiento de la tos ferina; su uso clínico no está justificado. Un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de inmunoglobulina antitosferínica intravenosa (IGIV) se detuvo prematuramente por la caducidad o la falta de suministro adicional del producto del estudio; no hubo datos que indicaran su utilidad clínica. No se ha estudiado la inmunoglobulina estándar intravenosa y no se debe utilizar para el tratamiento ni la profilaxis.

Aislamiento

Los pacientes con sospecha de tos ferina se mantienen en aislamiento con **precauciones frente a las gotitas**, para reducir el contacto estrecho del aparato respiratorio o las membranas mucosas con las secreciones respiratorias. Todo el personal sanitario que entre en la habitación debe usar mascarilla. Hay que preguntar por la presencia de tos en los pacientes que acuden a los servicios de urgencias, las consultas y los hospitales para comenzar el aislamiento de inmediato y durante los 5 días posteriores al inicio del tratamiento con azitromicina. Los niños y el personal de los centros de cuidado infantil o de escuelas que padecen tos ferina deben mantenerse aislados hasta completar 5 días de tratamiento.

Asistencia a los familiares y a otros contactos directos

Se debería administrar con prontitud azitromicina a toda la familia y a los contactos directos, con independencia de la edad, la historia de inmunización y los síntomas (v. tabla 224.2). Para el tratamiento se usan los mismos fármacos y dosis, según la edad, que para la profilaxis. Las visitas al hospital de familiares con tos se deben controlar estrechamente hasta que hayan completado 5 días de tratamiento. Se debe administrar DTPa para completar las dosis recomendadas a los contactos cercanos menores de 7 años que hayan recibido menos de cuatro dosis de DTPa. Se debe administrar una dosis de recuerdo a los niños menores de 7 años que recibieron la tercera dosis de DTPa más de 6 meses antes del contacto, o la cuarta dosis hace más de 3 años. Las personas a partir de 9 años deberían recibir una dosis de refuerzo de Tdpa. El personal sanitario que no utiliza mascarillas y que está expuesto a los pacientes no tratados debe ser evaluado para la profilaxis postexposición y el seguimiento. El personal sanitario que tosa, con o sin exposición conocida a la tos ferina, debe ser evaluado con prontitud en relación con la tos ferina.

COMPLICACIONES

Los lactantes menores de 6 meses presentan una elevada morbimortalidad. Los lactantes menores de 2 meses son los que presentan tasas más altas de hospitalización relacionada con la tos ferina (82%), neumonía (25%), convulsiones (4%), encefalopatía (1%) y muerte (1%). Los lactantes menores de 4 meses suponen el 90% de los casos mortales de la enfermedad. La prematuridad y la juventud de la madre se relacionan significativamente con un desenlace mortal de la enfermedad. Los neonatos con tos ferina tienen unas hospitalizaciones significativamente más prolongadas y una mayor necesidad de oxígeno y de ventilación mecánica que los neonatos con infección respiratoria vírica.

Las complicaciones principales de la tos ferina son: **apnea, infecciones secundarias** (como otitis media y neumonía) y las **secuelas físicas** de los accesos de tos intensa. La neumonía se debe sospechar ante la presencia de fiebre, taquipnea o dificultad respiratoria entre paroxismos, y neutrofilia absoluta. Los patógenos causantes son *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* y bacterias de la flora orofaríngea. El aumento de la presión intratorácica e intraabdominal durante los accesos de tos puede producir hemorragias conjuntivales y esclerales, petequias en la parte superior del cuerpo, epistaxis, neumotorax, enfisema subcutáneo, hernias inguinales y umbilicales y, rara vez, hemorragia en el sistema nervioso central o retina. De modo ocasional, se produce la laceración del frenillo lingual.

La necesidad de cuidados intensivos y de ventilación mecánica suele limitarse a los lactantes menores de 3 meses y a aquellos con afecciones subyacentes. La insuficiencia respiratoria debida a apnea puede precipitar la

necesidad de intubación y de ventilación en los días en los que la enfermedad alcanza el acmé; el pronóstico es bueno. La **hipertensión pulmonar progresiva** en los lactantes muy pequeños y la **neumonía bacteriana secundaria** son complicaciones graves de la tos ferina y suelen ser las causas de muerte. La hipertensión pulmonar y el **shock cardiógeno** con un desenlace fatal se asocian con elevaciones extremas de los recuentos de linfocitos y de plaquetas. Las autopsias en los casos mortales muestran agregados leucocitarios luminales en los vasos pulmonares. La oxigenación con membrana extracorpórea de lactantes con tos ferina en los que ha fracasado la ventilación mecánica se ha asociado con una mortalidad superior al 80% (lo que cuestiona lo aconsejable de este procedimiento). No obstante, la exanguinotransfusión o la leucoférésis se asocian con disminución en los recuentos de linfocitos y de plaquetas. Aunque se ha descrito recuperación en varios casos, el beneficio no está probado. Se debe realizar una ecografía en los lactantes graves con tos ferina para detectar la presencia de hipertensión pulmonar y para actuar de manera rápida.

Los eventos en el sistema nervioso central durante la tos ferina casi siempre se deben a **hipoxemia** o **hemorragia** asociada a los accesos de tos o a la apnea de los lactantes más pequeños. La apnea y/o la bradicardia pueden deberse al laringospasmo aparente o a la estimulación vagal que ocurre justo antes de un acceso de tos, a la obstrucción que tiene lugar durante un ataque de tos o a la hipoxemia que sigue a dicho episodio. Las convulsiones se deben a hipoxemia, pero puede existir hiponatremia por una secreción excesiva de hormona antidiurética en la neumonía. Las únicas alteraciones neurohistológicas documentadas en la tos ferina son la hemorragia parenquimatosa y la necrosis isquémica.

Rara vez se ha descrito la aparición de bronquiectasias después de la tos ferina. Los niños con tos ferina antes de los 2 años de edad pueden tener una función pulmonar anormal cuando llegan a la vida adulta.

PREVENCIÓN

La inmunización universal de todos los niños con la vacuna de la tos ferina, comenzando en la lactancia y con dosis de refuerzo hasta la adolescencia y la etapa adulta, es un factor fundamental para **controlar** la enfermedad. La **prevención** de la mortalidad por tos ferina en lactantes depende de la vacunación materna universal en cada embarazo y la vacunación completa dirigida de los contactos, tanto niños como adultos de cualquier edad.

Vacunas DTPa

En EE.UU. existen actualmente varias vacunas compuestas por los toxoides de la difteria y el tétanos, combinados con la vacuna acelular de la tos ferina (**DTPa**), o productos de combinación que están autorizados para niños menores de 7 años. Todas las vacunas acelulares de la tos ferina contienen la TP inactivada y dos o más抗ígenos adicionales (hemaglutinina filamentosa, Prn y Fim de los tipos 2 y 3). La eficacia clínica es de aproximadamente el 80%, al completar la serie de cinco dosis contra la condición definida como «tos paroxística» durante más de 21 días. Los efectos adversos leves y moderados no son infrecuentes, pero los más graves (entre los que se incluyen la fiebre elevada, las crisis de llanto persistentes de más de 3 horas de duración, los episodios hipotónicos con una pobre respuesta y las convulsiones) son raros. Las vacunas que contienen DTPa pueden ser administradas simultáneamente con cualquier otra vacuna del calendario de vacunación normal infantil.

Durante los dos primeros años de vida, deben administrarse cuatro dosis de DTPa, generalmente a los 2, 4, 6 y 15-18 meses de edad. En los contextos de alto riesgo, los lactantes pueden recibir DTPa ya a las 6 semanas de edad, con dosis mensuales hasta la tercera dosis. La cuarta dosis puede administrarse con tan solo 12 meses, siempre que hayan pasado 6 meses desde la tercera dosis. Cuando sea posible, se recomienda el mismo producto de DTPa en todas las dosis de la serie de primovacunación. Se recomienda una quinta dosis en los niños de 4-6 años. Esta quinta dosis no es necesaria si la cuarta dosis de la serie se administró a los 4 años o después.

Las reacciones locales aumentan moderadamente en número y en gravedad con las dosis sucesivas de DTPa. La tumefacción del muslo o del brazo en su totalidad, a veces acompañada de dolor, eritema y fiebre, se ha descrito en el 2-3% de los vacunados después de la cuarta o quinta dosis de una variedad de productos DTPa. La limitación de la actividad es menor de lo que podría esperarse. La tumefacción desaparece espontáneamente sin dejar secuela alguna. Se desconoce la patogenia. Una tumefacción importante de la extremidad después de la cuarta dosis de DTPa no suele asociarse con una reacción similar a la quinta dosis, y no constituye contraindicación para una o varias dosis posteriores de vacuna contra la tos ferina.

Se debe tomar en consideración eximir a los niños de la administración de la vacuna de la tos ferina tan solo en ciertas circunstancias concretas. Los niños que no han recibido la inmunización presentan un riesgo significativamente superior de padecer la tos ferina, y tienen cierto grado de responsabilidad en los brotes de tos ferina en la población inmunizada.

Aunque la tos ferina bien documentada confiere protección a corto plazo, la duración de la protección es desconocida; la inmunización debe completarse de acuerdo con el calendario en los niños diagnosticados de tos ferina.

Vacunas Tdpa

En 2005 se autorizaron dos productos adsorbidos con toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna con antígeno acelular de la tos ferina (Tdpa), y se recomendaron universalmente en 2006 en adolescentes. La edad preferida para la vacunación Tdpa es 11-12 años. Todos los adolescentes y los adultos de cualquier edad (incluidos los mayores de 64 años) que no hayan recibido Tdpa deben recibir una dosis única de Tdpa, independientemente del tiempo que haya pasado desde que recibieron dT; o al menos en lugar del recordatorio de dT a los 10 años, o cuando esté indicado durante el manejo de heridas. Las embarazadas deben recibir Tdpa en todos los embarazos para aportar protección pasiva con anticuerpos al lactante hasta la administración de la DTPa. Aunque la Tdpa puede darse a la madre en cualquier momento durante el embarazo, la administración óptima es temprana en el período entre la semana 26 y la 36 de gestación, para maximizar la concentración de anticuerpos en el momento del parto. Se ha demostrado la seguridad y la eficacia de la Tdpa en el embarazo para reducir la tos ferina mortal en lactantes. Se debe intentar por todos los medios que los contactos de los lactantes reciban DTPa o Tdpa, según las recomendaciones. No hay recomendación sobre la revacunación con Tdpa para otras personas además de las embarazadas. Aunque no hay problemas de seguridad asociados a la revacunación con Tdpa, la rápida desaparición de la protección al poco de recibir las vacunas disponibles no respalda la coste-efectividad de la revacunación sistemática.

No está contraindicada la administración de otras vacunas indicadas. Cuando está indicado dT y solo se dispone de Tdpa, una persona previamente inmunizada con Tdpa puede recibir Tdpa. Se recomienda una dosis única de Tdpa en niños de 7-10 años que no hayan completado la vacunación con DTPa antes de los 7 años de edad. Se puede dar otra dosis de Tdpa en la adolescencia.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 225

Salmonella

Jeffrey S. McKinney

La salmonelosis es una enfermedad frecuente y con una amplia distribución. Se transmite por los alimentos y constituye un problema de salud pública grave que afecta a millones de personas y da lugar a una mortalidad significativa. Las salmonelas viven en el aparato digestivo de animales de sangre fría y caliente. Algunas especies son ubicuas, mientras que otras están adaptadas específicamente a un huésped concreto.

La secuenciación de los genomas de *Salmonella enterica* serovariiedad Typhi (antes denominada *Salmonella typhi*) y de *Salmonella typhimurium* ha mostrado que existe una homología genética de casi el 95% entre estos microorganismos. Sin embargo, las enfermedades clínicas causadas por ambas son muy diferentes. Las salmonelas ingeridas por vía oral sobreviven al bajo pH del estómago y evaden las múltiples defensas del intestino delgado hasta conseguir acceder al epitelio. Las salmonelas se introducen de modo preferencial en las células M, que las transportan hasta las células linfoides (T y B) en las placas de Peyer subyacentes. Una vez atravesado el epitelio, los serotipos de *Salmonella* que se asocian con enfermedad generalizada se introducen en los macrófagos intestinales y se diseminan por todo el sistema reticuloendotelial (SRE). Por el contrario, las serovariiedades de *Salmonella* no tifoidea (SNT) inducen una respuesta inflamatoria local inicial, que da lugar a la infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en la luz intestinal y a diarrea. Las serovariiedades de SNT causan una gastroenteritis de comienzo rápido y de breve duración, en contraste con la fiebre tifoidea, que tiene un período de incubación y una duración de la enfermedad considerablemente más prolongados, y en la cual predomina la enfermedad sistémica y solo una pequeña proporción de niños tiene diarrea.

Estas diferencias en las manifestaciones de la infección por los dos grupos de patógenos, uno que causa de modo predominante inflamación intestinal

y el otro que lleva a enfermedad sistémica, pueden relacionarse con isletos de patogenicidad genética específica en los microorganismos. La mayoría de las serovariiedades de SNT parecen ser incapaces de superar los mecanismos defensivos que limitan la diseminación bacteriana desde el intestino hasta la circulación sistémica en los individuos inmunocompetentes y producen una **gastroenteritis** autolimitada. Por el contrario, *S. Typhi* y *S. Paratyphi* (es decir, las especies tifoideas de *Salmonella*) pueden poseer rasgos de virulencia únicos que les permiten superar las funciones de barrera de la mucosa en los huéspedes inmunocompetentes, lo que da lugar a una enfermedad sistémica grave. Curiosamente, la frecuencia de fiebre tifoidea en los individuos inmunocompetentes e inmunodeprimidos no difiere. Además, se han detectado cepas de *Salmonella* no tifoidea invasivas en África, en particular en adultos infectados por el VIH y en niños con VIH, paludismo o desnutrición (v. cap. 225.1). La presentación puede ser más similar a la fiebre tifoidea que a una gastroenteritis.

Desde una perspectiva taxonómica, de Linneo, el género *Salmonella* pertenece a la familia Enterobacteriaceae. Existen dos especies de *Salmonella*: *Salmonella enterica* y *Salmonella bongori*. La especie médica relevante es *Salmonella enterica* que, a su vez, se divide en serotipos y habitualmente se denomina a partir de los presuntos síndromes que causa o del lugar geográfico donde se descubrió.

Desde una perspectiva médica, entre las salmonelas que causan enfermedad en humanos se distinguen serotipos agrupados clínicamente como **tifoideos** o **no tifoideos**. Hay muy pocos serotipos de *Salmonella* tifoidea, incluidas *Salmonella enterica* var. Typhi, también conocida como *S. Typhi*, y *Salmonella enterica* var. Paratyphi A. Por el contrario, hay más de 1.000 serotipos de *Salmonella* no tifoidea, colectivamente llamados **serotipos SNT**. Los serotipos SNT tienen un amplio rango de huéspedes, mientras que *S. Typhi* y *S. Paratyphi* A se restringen al ser humano.

225.1 Salmonellosis no tifoidea

Jeffrey S. McKinney

ETIOLOGÍA

Las salmonelas son bacilos gramnegativos móviles no encapsulados y no formadores de esporas. Crecen en condiciones aerobias y son capaces de hacerlo de forma anaerobia facultativa. Las salmonelas son resistentes a muchos agentes físicos, pero pueden ser destruidas mediante calentamiento a 54,4 °C durante 1 hora o a 60 °C durante 15 minutos. Los microorganismos permanecen viables a temperatura ambiente o en condiciones de baja temperatura durante días, y pueden sobrevivir semanas en las aguas residuales, en los restos de comida, en los preparados farmacéuticos y en la materia fecal. Al igual que otros miembros de la familia Enterobacteriaceae, *Salmonella* posee antígenos somáticos O y antígenos flagelares H.

A excepción de algunos serotipos que solo afectan a una o algunas especies animales, como *Salmonella dublin* en las vacas y *S. choleraesuis* en los cerdos, la mayoría de los serotipos tienen un amplio espectro. Por lo general, estas cepas provocan cuadros de gastroenteritis que no suelen complicarse y que no requieren tratamiento, pero que pueden ser graves en personas jóvenes, ancianos y pacientes con alteraciones inmunitarias. Las causas suelen ser *Salmonella Enteritidis* (*Salmonella enterica* var. Enteritidis) y *Salmonella Typhimurium* (*S. enterica* var. Typhimurium), que son los dos serotipos fundamentales de la salmonelosis contagiosa de los animales al ser humano. Las salmonelas no tifoideas se han convertido en una de las principales causas de **bacteriemia** en África, especialmente en poblaciones con una elevada incidencia de infección por VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

La salmonelosis constituye una carga considerable en salud pública y representa un coste significativo para la sociedad en muchos países. La fiebre tifoidea causada por este microorganismo es un problema mundial, con más de 27 millones de casos en todo el mundo cada año, lo que se convierte en una cifra estimada de 217.000 muertes. Aunque existe poca información sobre la epidemiología y sobre la carga que supone la gastroenteritis en los países en vías de desarrollo, las infecciones por *Salmonella* se reconocen como una causa esencial de enfermedad diarréica infantil. A medida que aumenta la carga de las infecciones por VIH y la desnutrición en África, las infecciones bacteriémicas por SNT se han convertido en una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños y adultos.

Las infecciones por SNT tienen una distribución mundial, con una incidencia proporcional a los estándares de higiene, de instalaciones sanitarias, de disponibilidad de agua segura y de preparación de los alimentos. En los países desarrollados, la incidencia de las infecciones por *Salmonella*

ha aumentado varias veces en las últimas décadas, lo que puede deberse a las prácticas modernas de producción en masa de la comida, algo que aumenta la posibilidad de epidemias. Las infecciones por serovariiedades de SNT, como *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*, tienen unas consecuencias importantes, con una cifra estimada de 93,8 millones de casos en todo el mundo y 155.000 muertes cada año. Tradicionalmente, la gastroenteritis por *Salmonella* justifica alrededor de la mitad de todos los episodios de diarrea bacteriana en EE.UU., con picos de incidencia en los extremos de edad, entre los lactantes pequeños y los ancianos. La mayoría de las infecciones en el ser humano han correspondido a *S. Enteritidis*; y durante la última década, *S. Typhimurium* se ha convertido en la causa principal en algunos países. Sin embargo, recientemente, el programa de vigilancia que ha examinado muestras fecales humanas de más de 10 lugares de EE.UU., ha observado una reducción relativa de la incidencia de *S. Typhimurium* en relación con otras salmonelas, probablemente debido al uso de la vacuna viva atenuada de *S. Typhimurium* en las aves de corral y los estándares más restrictivos para la prevención de la contaminación de los restos de aves de corral con *Salmonella*.

Las infecciones por *Salmonella* en muchas partes del mundo también pueden estar relacionadas con **prácticas intensivas de cría animal**, que fomentan de forma selectiva la proliferación de ciertas cepas, sobre todo de variedades resistentes a fármacos que aparecen en respuesta al uso de antibióticos en los pienso animales. Tradicionalmente se ha considerado que las aves eran fuente común de salmonelosis, pero en la actualidad el consumo de una amplia gama de alimentos se ha asociado también con brotes, incluidas las frutas y las verduras y productos procesados como la mantequilla de cacahuete o las galletas. Parece que las cepas **muy resistentes (MDR)** de *Salmonella* son más virulentas que las cepas sensibles, y que un peor pronóstico no se relaciona simplemente con el retraso de la respuesta terapéutica debido a la elección empírica de un antibiótico ineficaz. Las cepas de *Salmonella* MDR, como *S. Typhimurium* fagotipo DT104, tienen una isla genómica que contiene muchos de los genes de resistencia a antibióticos. Estos **integrones** también albergan genes que codifican factores de virulencia.

Varios factores de riesgo se asocian con los brotes de infecciones por *Salmonella*. Los animales constituyen la fuente principal de las enfermedades humanas por SNT, y se han producido casos en los que los pacientes habían tenido contacto con animales infectados, entre ellos animales domésticos como gatos, perros, reptiles, roedores usados como mascotas y anfibios; entre los **animales de alto riesgo** se incluyen tortugas, iguanas, dragones barbudos, lagartos, varios tipos de serpientes, salamandras y gecos. Algunos serotipos específicos pueden asociarse con huéspedes animales especiales; los niños con *S. enterica* var. Marina suelen haber estado expuestos a lagartos usados como mascotas. Las serovariiedades de SNT habitualmente causan diarrea autolimitada, y se produce bacteriemia secundaria en menos del 10% de los pacientes. Las serovariiedades de SNT tienen una amplia variedad de huéspedes, como aves de corral y ganado vacuno, y en los países desarrollados la infección por SNT habitualmente se debe a intoxicación alimentaria.

Los animales domésticos probablemente adquieren la infección del mismo modo que los humanos, a través de la ingesta. Los pienso animales contaminados con *Salmonella* son una fuente relevante de infección animal. Además, se suelen añadir concentraciones subterapéuticas de antibióticos al pienso animal para favorecer el crecimiento. Estas prácticas favorecen la aparición de **bacterias resistentes a los antibióticos**, incluida *Salmonella*, en la flora intestinal de los animales con la contaminación posterior de su carne. Existen evidencias sólidas que relacionan la resistencia de *S. Typhimurium* a las fluoroquinolonas con el empleo de este grupo de antimicrobianos en pienso animales. Puede producirse una transmisión entre los animales, pero la mayoría de los que están infectados están asintomáticos.

Aunque casi el 80% de las infecciones por *Salmonella* son esporádicas, los brotes epidémicos pueden suponer una carga desmesurada para los sistemas de salud pública. En el periodo de 1998-2008 se notificaron un total de 1.491 brotes de infecciones por *Salmonella* al Foodborne Disease Outbreak Surveillance System, y el 80% de ellos estaba producido por un único serotipo. De los brotes con serotipo único, en el 50% había un alimento implicado y en el 34% se pudo asignar a un único producto alimenticio. De los 47 serotipos descritos, los más frecuentes, que causaron más de dos tercios de los brotes, fueron *Enteritidis*, *Typhimurium*, *Newport* y *Heidelberg*. En total, los huevos fueron el alimento implicado con más frecuencia, seguidos por la carne de pollo, la carne de cerdo, la carne de vacuno, las frutas y el pavo. Las infecciones por *Salmonella* en pollos aumentan el riesgo de contaminación de huevos, y tanto las aves como los huevos han sido considerados una causa importante de brotes de origen común. Sin embargo, una proporción creciente de brotes por *Salmonella* se asocia también con otras fuentes de alimentación. Las fuentes alimentarias incluyen muchas frutas y verduras, como tomates, coles, sandía, melón, lechuga y mangos. Cada vez es más posible que se produzcan infecciones distribuidas geográficamente a partir

de alimentos (p. ej., la mantequilla de cacahuete) procesados en un «punto de origen» y distribuidos ampliamente. Las redes actuales de vigilancia e informes (Promed, FoodNet) pueden ayudar a dar la señal de alarma a médicos y microbiólogos.

Además del efecto del uso de antibióticos en los piensos animales, es bien conocida la relación de las infecciones por *Salmonella* con el uso previo de antibióticos en niños en el mes anterior. Este aumento del riesgo de infección en personas que han recibido antibióticos por un motivo no relacionado puede deberse a alteraciones de la ecología bacteriana intestinal, que predisponen a la colonización y la infección con cepas de *Salmonella* resistentes a los antibióticos. Estas cepas resistentes de *Salmonella* también pueden ser más virulentas. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) han visto resistencia a la **ceftriaxona** aproximadamente en el 3% de las cepas de SNT estudiadas, y cierto nivel de resistencia al **ciprofloxacino** en el 3% de los aislados. Aproximadamente el 5% de las cepas de SNT estudiadas por los CDC son resistentes a cinco o más tipos de antibióticos. En consecuencia, también se espera que los costes sean mayores para las infecciones por cepas resistentes que por cepas sensibles, debido a la gravedad de las primeras. Estos pacientes tienen más probabilidad de ser hospitalizados y el tratamiento será menos eficaz. Los CDC están observando cierto nivel de resistencia al ciprofloxacino en dos tercios de los aislados de *S. Typhi* estudiados. Se ha detectado resistencia a la ceftriaxona o la **azitromicina** en otras partes del mundo. *La variación en el perfil de resistencia de las diferentes cepas de Salmonella hace que el cultivo microbiológico y las pruebas de sensibilidad sean cada vez más importantes.*

Dada la naturaleza ubicua del microorganismo, las infecciones nosocomiales causadas por cepas de SNT también pueden producirse por instrumental y preparaciones diagnósticas o farmacológicas contaminados, sobre todo de origen animal (extractos pancreáticos o hipofisarios, sales biliares, cola de serpiente de cascabel). Los niños hospitalizados tienen mayor riesgo de sufrir infecciones graves y complicadas por *Salmonella*, sobre todo por microorganismos resistentes a fármacos.

PATOGENIA

El número estimado de bacterias que deben ingerirse para que se produzca una enfermedad sintomática en adultos sanos es de 10^6 - 10^8 microorganismos *Salmonella*. La acidez gástrica inhibe la multiplicación de las salmonelas y la mayoría de los microorganismos se destruyen con rapidez con un pH de 2 o menos. La aclarorhidria, los antiácidos, un vaciado gástrico rápido tras una gastrectomía o una gastroenterostomía, así como un gran inóculo, permiten que lleguen microorganismos viables al intestino delgado. Los recién nacidos y los lactantes pequeños presentan hipoclorhidria y un vaciado gástrico rápido, lo que contribuye a su mayor vulnerabilidad para presentar una salmonelosis sintomática. En los lactantes que suelen tomar líquidos, el tamaño del inóculo requerido para producir enfermedad también es comparativamente más pequeño, debido al tránsito gástrico más rápido.

Una vez que las salmonelas alcanzan el intestino delgado y el grueso, su capacidad de multiplicarse y de provocar infección depende de la dosis infectante, así como de la competición con la flora normal. Un tratamiento antibiótico previo puede alterar esta relación, al igual que otros factores como la coadministración de fármacos inhibidores de la motilidad. La respuesta típica de la mucosa intestinal a la infección por SNT es una **enterocolitis** con inflamación mucosa difusa y edema, a veces con erosiones y microabscesos. Las salmonelas son capaces de atravesar la mucosa intestinal, aunque no suelen producir destrucción de las células epiteliales ni úlceras. La inflamación intestinal, con presencia de leucocitos PMN y macrófagos, afecta, por lo general, a la lámina propia. El tejido linfoide intestinal subyacente y los ganglios linfáticos mesentéricos aumentan de tamaño y pueden mostrar pequeñas áreas de necrosis. Esta hipertrofia linfoide puede impedir el aporte adecuado de sangre a la mucosa intestinal. También se observa hiperplasia del SRE hepático y esplénico. Si se produce una bacteriemia, se pueden sufrir infecciones localizadas y supuración en casi cualquier órgano.

Tanto *S. Typhi* como la SNT poseen sistemas de virulencia comunes y distintos (fig. 225.1). Aunque *S. Typhimurium* puede provocar infección sistémica en el ser humano, la infección intestinal suele producir una enteritis localizada que se asocia a una respuesta secretora en el epitelio intestinal. La infección intestinal induce también la secreción de interleucina (IL) 8 a partir de la superficie basolateral y otros factores quimiotácticos de la superficie apical, dirigiendo el reclutamiento y la transmigración de neutrófilos a la luz intestinal, lo que evita la diseminación sistémica de la bacteria (fig. 225.2).

En la patogenia de la infección por *S. Typhimurium* son fundamentales dos sistemas de **secreción de tipo III** codificados por los isletos de patogenicidad **SPI-1** y **SPI-2**, que son responsables de la secreción y la traslocación de diversas proteínas bacterianas, denominadas **efectores**, hacia las células del huésped. Los efectores son capaces de alterar la fisiología de dichas células para facilitar la entrada y la supervivencia de las bacterias. Una vez liberados

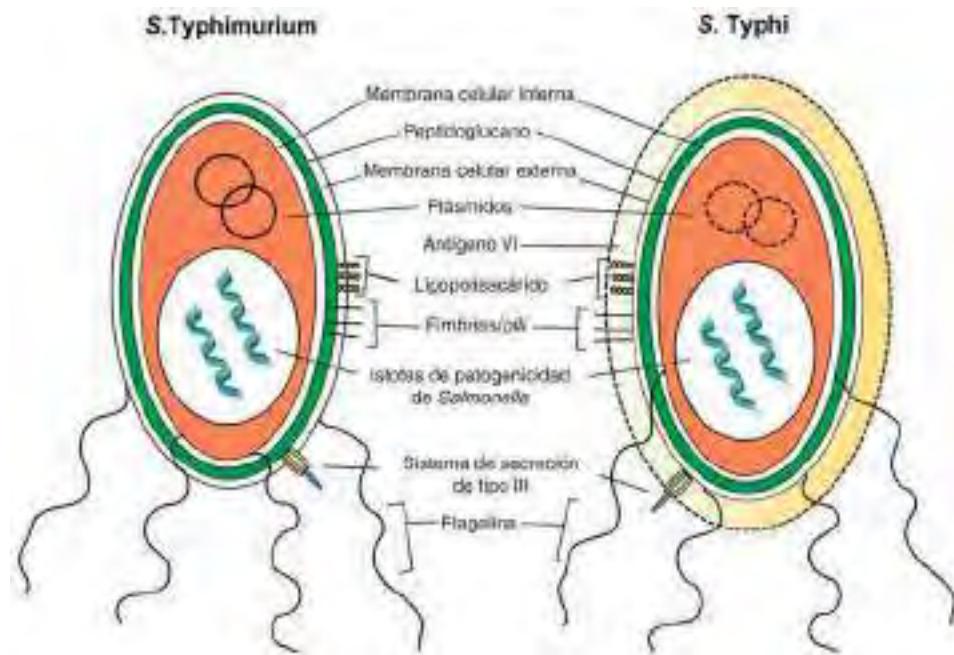


Fig. 225.1 Sistemas de virulencia comunes y distintos de *Salmonella Typhi* y *Salmonella* no tifoidea. (De de Jong HK, Parry CM, van der Poll T, Wiersinga WJ: Host-pathogen interaction in invasive Salmonellosis, PLoS Pathog 2012;8(10):e1002933.)

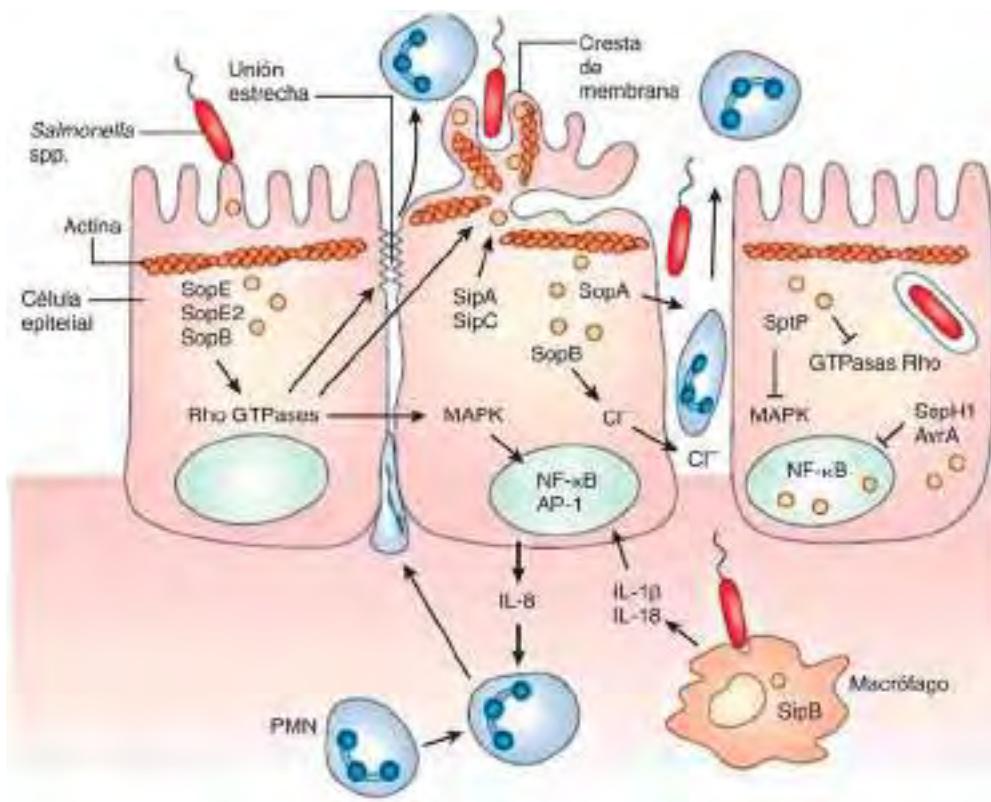


Fig. 225.2 En contacto con la célula epitelial, las salmonelas ensamblan el sistema de secreción de tipo III (TTSS-1) codificado en el islote de patogenicidad de *Salmonella* 1 y traslocan efectores (esferas amarillas) al citoplasma eucariótico. Efectores como SopE, SopE2 y SopB activan a continuación las guanosina trifosfatasas (GTPasas) Rho, lo que da lugar al reordenamiento del citoesqueleto actínico en ondulaciones de la membrana, la inducción de vías de proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la desestabilización de las uniones herméticas. Los cambios en el citoesqueleto actínico, modulados todavía más por las proteínas fijadoras de actina SipA y SipC, provocan captación bacteriana. La señalización por MAPK activa los factores de transcripción proteína activadora 1 (AP-1) y factor nuclear κB (NF-κB), que activan la producción de la interleucina (IL) 8, quimiocina proinflamatoria de los leucocitos polimorfonucleares. SipB induce la activación de caspasa 1 en los macrófagos, con liberación de IL-1β e IL-18, aumentando de este modo la respuesta inflamatoria. Además, SopB estimula la secreción de Cl⁻ por su actividad inositol fosfatasa. La desestabilización de las uniones herméticas permite la transmigración de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) desde la superficie basolateral hasta la superficie apical, la fuga de líquido paracelular y el acceso de bacterias a la superficie basolateral. Sin embargo, la transmigración de leucocitos PMN se produce también en ausencia de desestructuración de las uniones herméticas, y se ve favorecida por SopA. Se restaura el citoesqueleto actínico y se desconecta la señalización por MAPK por las actividades enzimáticas de SptP. Esto da lugar también a una menor modulación de las respuestas inflamatorias, a las que contribuyen también SspH1 y AvrA, al inhibir la activación del NF-κB. (De Haraga A, Ohlson MB, Miller SI: *Salmonellae interplay with host cells*, Nat Rev Microbiol 6:53-66, 2008.)

por los sistemas de secreción de tipo III, los efectores segregados tienen funciones importantes en la manipulación de la célula del huésped para permitir la invasión bacteriana, la inducción de respuestas inflamatorias y la creación de un nicho protector intracelular que conduce a la supervivencia y la replicación de las bacterias. El sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-1 media la invasión del epitelio intestinal, mientras que el sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-2 es necesario para la supervivencia en el interior de los macrófagos. Además, la expresión de potentes agonistas de receptores de reconocimiento de patrones innatos (lipopolisacárido y flagelina) es importante para activar una respuesta inflamatoria mediada por un receptor tipo Toll (TLR).

Las especies de *Salmonella* invaden las células epiteliales *in vitro* por un proceso de endocitosis de mediación bacteriana que implica el reordenamiento citoesquelético, la desestructuración del borde en cepillo de las células epiteliales y la posterior formación de ondulaciones en la membrana (fig. 225.3). Se activa un fenotipo adherente e invasivo de *S. enterica* en condiciones similares a las encontradas en el intestino delgado humano (elevada osmolaridad, bajo contenido en oxígeno). El fenotipo invasivo está mediado, en parte, por SPI-1, una región de 40 kb que codifica proteínas reguladoras como HilA y una variedad de otros productos.

Poco después de la invasión del epitelio intestinal, los microorganismos *Salmonella* invasivos se encuentran con los macrófagos en el interior del tejido linfóide asociado al intestino. La interacción entre *Salmonella* y los macrófagos da lugar a una alteración en la expresión de numerosos genes del huésped, incluidos los que codifican mediadores proinflamatorios (óxido nítrico sintasa inducible, quimiocinas, IL-1 β), receptores o moléculas de adhesión (receptor del factor de necrosis tumoral [TNF] α , CD40, molécula 1 de adhesión intercelular) y mediadores antiinflamatorios (factor transformador del crecimiento [TGF] β 1 y β 2). Otros genes activados son los implicados en la muerte celular o apoptosis (proteasa de la célula epitelial intestinal, TNF-R1, Fas) y factores de transcripción (respuesta de crecimiento temprana 1, factor regulador de interferón [IFN] 1). *S. Typhimurium* puede

inducir una muerte rápida de los macrófagos *in vitro*, que depende de la proteína caspasa 1 de la célula huésped y está mediada por la proteína efectora SipB (proteína B de invasión de *Salmonella*). *S. Typhimurium* intracelular se encuentra en el interior de vacuolas especializadas que se han separado de la vía endocitaria normal. Esta capacidad para sobrevivir en el interior de los monocitos/macrófagos es esencial para que *S. Typhimurium* establezca una infección sistémica en el ratón. La respuesta proinflamatoria de la mucosa a la infección por *S. Typhimurium* y el posterior reclutamiento de células fagocitarias al sitio de infección pueden facilitar también la diseminación sistémica de las bacterias.

Algunos rasgos de virulencia son compartidos por todas las salmonelas, pero otros quedan restringidos a los serotipos. Estos rasgos de virulencia han sido definidos en cultivo tisular y modelos murinos, y es probable que las características clínicas de la infección humana por *Salmonella* se relacionen, en último término, con secuencias específicas del ADN. En la mayoría de las salmonelos no tifoideas asociadas con diarrea, la infección no se extiende más allá de la lámina propia y los linfáticos locales. Los genes de virulencia específicos se relacionan con la capacidad para producir bacteriemia. Estos genes se encuentran con una frecuencia significativamente mayor en cepas de *S. Typhimurium* aisladas de la sangre que en las cepas aisladas de las heces. Aunque tanto *S. dublin* como *S. choleraesuis* tienen una mayor propensión a invadir rápidamente el torrente circulatorio, con escasa o nula afectación intestinal, el desarrollo de enfermedad después de la infección por *Salmonella* depende del número de microorganismos infecciosos, de los rasgos de virulencia y de varios factores de defensa del huésped. Diversos factores del huésped pueden afectar también al desarrollo de complicaciones específicas o de síndromes clínicos (tabla 225.1) y, de estos, las infecciones por VIH están cobrando una mayor importancia en África en todos los grupos de edad.

Es posible la aparición de **bacteriemia** con cualquier serotipo de *Salmonella*, especialmente en individuos con disminución de las defensas del huésped y especialmente en los que tienen una alteración del SRE o de la función inmunitaria celular. Así, los niños con infección por VIH, enfermedad

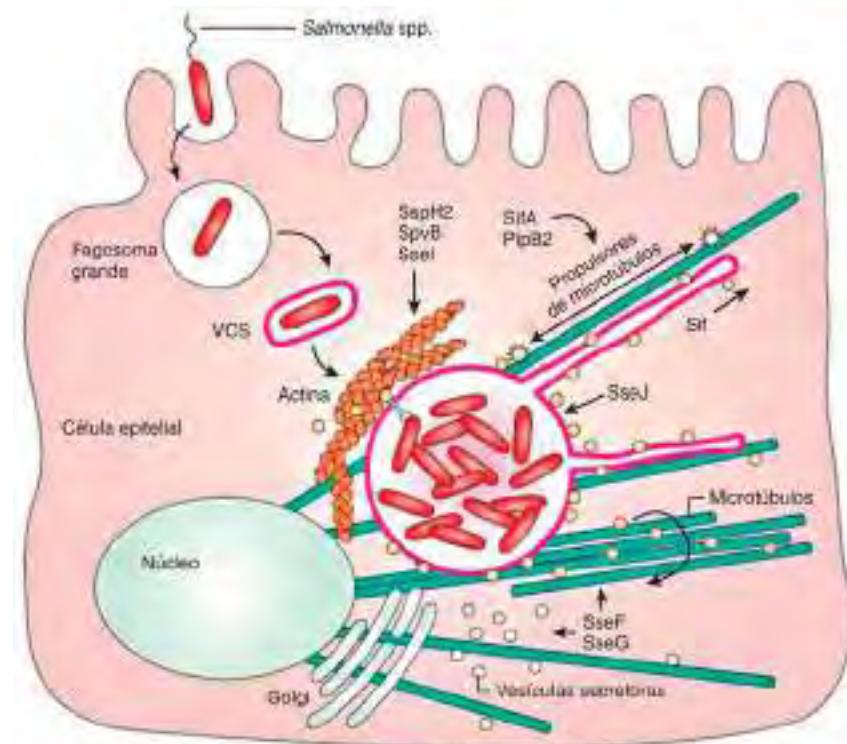


Fig. 225.3 Formación de la vacuola que contiene *Salmonella* (VCS) e inducción del sistema de secreción de tipo III (TTSS) por el isloote de patogenicidad de *Salmonella* 2 (SPI-2) en el interior de la célula huésped. Poco después de la internalización por macropinocitosis, las salmonelas están encerradas en un fagosoma grande que está formado por ondulaciones de la membrana. Más tarde, el fagosoma se fusiona con lisosomas, se acidifica y se encoge hasta adherirse alrededor de la bacteria, y se denomina entonces VCS. Contiene el marcador endocítario proteína de membrana asociada a lisosomas 1 (LAMP-1; púrpura). El SPI-2 de *Salmonella* se induce dentro de la VCS y traslota proteínas efectoras (esferas amarillas) a través de la membrana fagosómica varias horas después de la fagocitosis. Los efectores de SPI-2, SifA y PipB2, contribuyen a la formación de filamentos inducidos por *Salmonella* a lo largo de los microtúbulos (verde) y regulan la acumulación de propulsores de microtúbulos (forma de estrella amarilla) en Sif y la VCS. SseJ es una desacilasa que es activa sobre la membrana fagosómica. SseF y SseG producen un empaquetamiento de los microtúbulos adyacentes a la VCS y dirigen el tráfico vesicular derivado del aparato de Golgi hacia la VCS. La actina se acumula alrededor de la VCS por un mecanismo dependiente de SPI-2, en el que se piensa que participan SspH2, SpvB y Ssel. (De Haraga A, Ohlson MB, Miller SI: *Salmonellae interplay with host cells*, Nat Rev Microbiol 6:53-66, 2008.)

Tabla 225.1 Factores del huésped y condiciones predisponentes al desarrollo de enfermedad sistémica por cepas de *Salmonella* no tifoidea (SNT)

Recién nacidos y lactantes pequeños (≤ 3 meses de edad)
VIH/SIDA
Otras inmunodeficiencias y enfermedad granulomatosa crónica
Defectos de la producción o la acción del interferón γ
Tratamiento inmunosupresor y con corticoides
Tumores malignos, en especial leucemias y linfomas
Anemia hemolítica (drepanocitosis, paludismo y bartonelosis)
Colagenosis vascular
Enfermedad inflamatoria intestinal
Aclorhidria o empleo de medicación antiácida
Alteración de la motilidad intestinal
Esquistosomiasis, paludismo
Desnutrición

granulomatosa crónica y leucemia tienen una mayor probabilidad de mostrar bacteriemia después de la infección por *Salmonella*, aunque la mayoría de los niños con bacteriemia por *Salmonella* son VIH-negativos. Los niños con infección por *Schistosoma mansoni* y afectación hepatoesplénica, así como anemia crónica palúdica, tienen también un mayor riesgo de desarrollar salmonelosis crónica. Los niños con drepanocitosis tienen un mayor riesgo de septicemia y osteomielitis por *Salmonella*. Este riesgo puede relacionarse con la presencia de numerosas áreas infartadas en el tubo digestivo, los huesos y el SRE, así como con una disminución de la capacidad fagocitaria y opsonizante de los pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enteritis aguda

La enteritis aguda constituye la forma de presentación clínica más frecuente de la salmonelosis. Tras un periodo de incubación de 6-72 horas (tiempo de incubación medio de 24 horas), se instaura de forma súbita un cuadro de náuseas, vómitos y dolor abdominal espasmódico de predominio periumbilical y en la fossa ilíaca derecha, seguido de una diarrea acuosa moderada o grave que, en ocasiones, puede contener moco y sangre. Una gran proporción de niños presenta fiebre, aunque los lactantes más pequeños pueden tener una temperatura normal o hipotermia. Los síntomas suelen disminuir en 2-7 días en los niños sanos, y los casos mortales son infrecuentes. Sin embargo, algunos niños pueden desarrollar un cuadro grave de la enfermedad, con rasgos similares a una septicemia (fiebre alta, cefalea, somnolencia, confusión, meningismo, convulsiones, distensión abdominal). Las heces, por lo general, contienen sangre oculta y un número moderado de leucocitos PMN. Se puede observar una leucocitosis leve.

Bacteriemia

Aunque la incidencia precisa de bacteriemia secundaria a gastroenteritis por *Salmonella* no se conoce, en un 1-5% de los niños con diarrea por *Salmonella* puede producirse una bacteriemia transitoria. Aunque la bacteriemia puede existir con mínimos síntomas asociados en los recién nacidos y los lactantes muy pequeños, en los niños mayores suele producirse después de una gastroenteritis y puede asociarse a fiebre, escalofríos y shock séptico. En los pacientes con SIDA se produce una septicemia recurrente a pesar del tratamiento antibiótico, a menudo con un coprocultivo negativo para la bacteria y a veces sin un foco identificable de la infección. Las infecciones gastrointestinales (GI) por SNT típicamente provocan bacteriemia en los países en vías de desarrollo.

Bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea como enfermedad emergente en África

En África, y en particular en la región subsahariana, las SNT se perciben cada vez más como causa común de *todos* los casos de bacteriemia en los niños y adultos con fiebre. La bacteriemia por SNT en África tiene una mortalidad asociada del 20-25%. En especial, los niños de 6-36 meses y los adultos de 30-50 años de edad son los grupos con más riesgo.

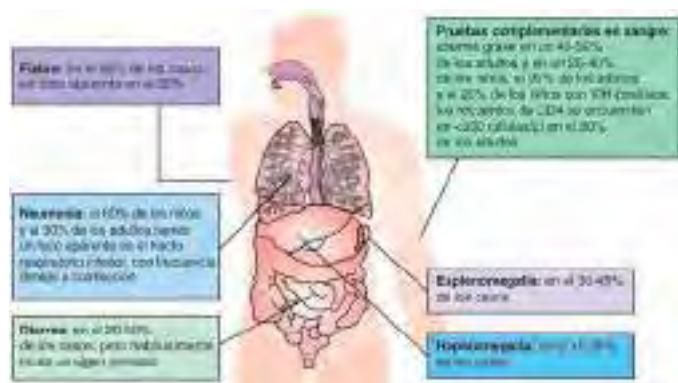


Fig. 225.4 Características clínicas de la enfermedad por *Salmonella* no tifoidea (SNT) en niños y adultos en África. (De Feasey NA, Dougan G, Kingsley RA, et al: Invasive non-typhoidal *Salmonella* disease: an emerging and neglected tropical disease in Africa, Lancet 379: 2489-2499, 2012.)

Las características clínicas de los niños con infecciones invasivas por SNT pueden confundir, ya que la diarrea *no* suele ser la característica principal. Además, un 60% de los niños tienen aparentemente un foco infeccioso en el tracto respiratorio inferior (quizás como coinfeción o comorbilidad). La fiebre está presente en el 95% de los casos, pero puede no tener un foco aparente. La figura 225.4 resume las otras características clínicas. Es importante tener en cuenta que la falta de especificidad de estas características clínicas complica mucho la capacidad de los algoritmos clínicos actuales para identificar las infecciones invasivas por SNT. De la misma manera, se requieren hemocultivos y sistemas de microbiología clínica para cultivo bacteriano, aislamiento, determinación de especie y sensibilidad a antibióticos para diagnosticar y facilitar una toma de decisión informada. Entre los aislados de SNT causantes de enfermedad sistémica invasiva, se han encontrado frecuentemente los serotipos *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*, pero muchos otros serotipos pueden causar también enfermedad invasiva.

Se desconoce exactamente por qué las infecciones invasivas por SNT parecen ser más frecuentes en África en comparación con el predominio de *Salmonella* tifoidea en Asia. La infección por el VIH es uno de los factores de riesgo de infección por SNT identificados. De hecho, las infecciones por SNT recurrentes fueron parte de las primeras definiciones del SIDA que elaboraron los CDC. Sin embargo, solo el 20% de los niños africanos con infección por SNT eran VIH-positivos. Otros riesgos de SNT pediátrica son las infecciones maláricas recientes o severas, la anemia de células falciformes, la esquistosomiasis activa y la malnutrición.

Los patrones epidemiológicos de las infecciones invasivas por SNT en África que hasta ahora se han observado sugieren que se dan epidemias durante varios años, con picos en la estación de lluvias. Sin embargo, sigue sin quedar claro cuánto están relacionadas las infecciones invasivas por SNT con la enfermedad diarréica o el estado de portador GI en humanos. Por otra parte, no se han identificado de forma concluyente las fuentes alimentarias o animales de SNT invasiva en humanos, y el papel relativo de la transmisión zoonótica y/o antropónota tampoco está claro. Esto es particularmente problemático dada la aparición de resistencia a los antibióticos que también se ha detectado entre los microorganismos SNT, incluidas las cepas multiresistentes denominadas (secuencia tipo multilocus ADN) ST313.

En el caso de las infecciones por SNT en África, la resistencia a ampicilina, cloranfenicol y cotrimoxazol puede conducir a un mayor uso de opciones más caras. Dependiendo del patrón de resistencia local, de la disponibilidad de antibióticos y del estado del paciente, los tratamientos empíricos pueden requerir cefalosporinas de tercera generación (p. ej., ceftriaxona), fluoroquinolonas (p. ej., ciprofloxacino) o macrólidos/azólidos (p. ej., azitromicina). Cabe destacar que, aunque las cepas de *Salmonella* pueden eliminarse en cultivo *in vitro* con aminoglucósidos, esta clase farmacológica no es adecuada como tratamiento de salmonelas invasivas, porque los aminoglucósidos no son capaces de penetrar los nichos intracelulares en los huéspedes, que las salmonelas explotan con tanta eficacia durante su ciclo vital.

Bacteriemia por *Salmonella* no tifoidea en otras regiones geográficas

La aparición de infecciones invasivas de alta mortalidad por SNT en el África subsahariana sugiere que la división clínica tradicional de infecciones por *Salmonella* en tifoideas y no tifoideas puede resultar una simplificación

problemática. Sin embargo, actualmente, fuera del África subsahariana las infecciones por SNT tienden a ser autolimitadas, no invasivas y con baja mortalidad asociada en la mayoría de los niños inmunocompetentes. Los factores de riesgo de diseminación sistémica de SNT son la infección por VIH, la diabetes, la enfermedad por células falciformes, el uso de corticoides sistémicos, las neoplasias, la patología renal o hepática crónicas, la enfermedad granulomatosa, las deficiencias de células B y la disfunción de las vías proinflamatorias de citocinas. Los neonatos y los lactantes también tienen mayor riesgo de infección diseminada y, por ello, necesitan una evaluación y un tratamiento más intensos.

Infecciones focales extraintestinales

Después de la bacteriemia, las salmonelas tienden a diseminarse y provocan una infección supurativa de muchos órganos. Las infecciones focales más frecuentes afectan al sistema esquelético, las meninges y zonas intravasculares o con anomalías preexistentes. La incidencia máxima de meningitis por *Salmonella* se produce en la lactancia y puede asociarse a una evolución clínica florida, mortalidad elevada y secuelas neurológicas.

Estado de portador crónico de *Salmonella*

El estado de portador crónico de *Salmonella* tradicionalmente se percibía como una complicación de la infección por *Salmonella* en adultos, pero tiene implicaciones importantes, tanto médicas como epidemiológicas, y puede darse también en niños. La colonización de la vesícula biliar por *Salmonella Typhi* es bien conocida, pero hay trabajos que sugieren que algunas *Salmonella* no tifoideas (p. ej., la SNT invasiva actualmente en África) también pueden establecer estados de portador asintomático a largo plazo.

El tratamiento de las infecciones por *Salmonella* es parádójico, en el sentido de que la posibilidad de adquirir un estado de portador parece que se eleva con la exposición a antibióticos. En cambio, el aclaramiento de estados de portador establecidos requiere de tratamientos médicos prolongados con antibacterianos a los que las cepas relevantes de *Salmonella* son sensibles, y a veces, además, hay que retirar cálculos biliares o la vesícula biliar. Los portadores crónicos pueden tener tan solo cultivos positivos intermitentes y, en general, están asintomáticos, lo que complica el diagnóstico y el tratamiento.

COMPLICACIONES

La gastroenteritis por *Salmonella* puede asociarse a deshidratación aguda y a complicaciones debidas a una presentación tardía y a un tratamiento inadecuado. La bacteriemia en los lactantes más pequeños y en personas inmunodeprimidas puede tener consecuencias graves y un posible resultado mortal. Los microorganismos de *Salmonella* pueden diseminarse a numerosos órganos y provocar incluso osteomielitis en niños, en particular en aquellos con drepanocitosis. Después de una gastroenteritis por *Salmonella* puede aparecer una artritis reactiva, especialmente en adolescentes con el antígeno HLA-B27.

En algunos grupos de alto riesgo, sobre todo en los que tienen una alteración inmunitaria, la evolución de la gastroenteritis por *Salmonella* puede ser más complicada. Los neonatos, los lactantes menores de 6 meses y los niños con inmunodeficiencias primarias o secundarias pueden tener síntomas persistentes durante varias semanas. La evolución de la enfermedad y las complicaciones también pueden verse afectadas por la coexistencia de otras enfermedades. En los niños con SIDA, la infección por *Salmonella* suele diseminarse y volverse incontrolable, lo que provoca una afectación multisistémica, shock séptico y la muerte. En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo con colitis ulcerosa activa, la gastroenteritis por *Salmonella* puede llevar a un desarrollo rápido de megacolon tóxico, traslocación bacteriana y septicemia. En los niños con esquistosomiasis, *Salmonella* puede persistir y multiplicarse en los esquistosomas, lo que provoca una infección crónica, a menos que se trate de forma adecuada la esquistosomiasis. La bacteriemia prolongada o intermitente se asocia a febrícula, anorexia, pérdida de peso, diaforesis y mialgias, y puede producirse en niños con problemas de base y disfunción del SRE, como una anemia hemolítica o paludismo.

DIAGNÓSTICO

Son pocas las características clínicas específicas de la gastroenteritis por *Salmonella* que permitan diferenciarla de otras causas bacterianas de diarrea. El diagnóstico definitivo de la infección por *Salmonella* se basa en la correlación clínica de la presentación, el cultivo y la posterior identificación de *Salmonella* en las heces u otros líquidos corporales. En los niños con gastroenteritis, el coprocultivo posee un mayor rendimiento que el cultivo de los exudados rectales. En los niños con gastroenteritis por SNT, la fiebre prolongada durante 5 días o más y una corta edad deben identificarse como

factores estrechamente asociados con el desarrollo de bacteriemia. En los pacientes con focos de supuración local, se deben recoger muestras por aspiración para efectuar tinciones de Gram y cultivos. Las salmonelas crecen bien en medios no selectivos o enriquecidos como el agar sangre, el agar chocolate o el caldo nutritivo, pero las muestras de heces que contienen una flora bacteriana mixta requieren medios selectivos como el MacConkey, el xilosa-lisina-desoxicolato, el sulfato de bismuto o el agar *Salmonella-Shigella* para su aislamiento.

Las pruebas diagnósticas no dependientes de cultivo tienen utilidad en el cribado y en los estudios epidemiológicos, pero, sin pruebas de sensibilidad, estos resultados no podrán mostrar qué antibióticos son eficaces en el caso de un paciente determinado.

TRATAMIENTO

El tratamiento adecuado de las infecciones por *Salmonella* depende del tipo de presentación clínica de la infección. En los niños con gastroenteritis, son fundamentales la valoración clínica rápida, la corrección de la deshidratación y del desequilibrio electrolítico y la instauración de medidas de mantenimiento. Los antibióticos no suelen recomendarse para tratar la gastroenteritis aislada no complicada por *Salmonella*, porque pueden perturbar la flora intestinal normal, prolongar la excreción de *Salmonella* e incrementar el riesgo de producir un estado de portador crónico. Sin embargo, dado el riesgo de bacteriemia en los lactantes (menores de 3 meses) y de diseminación de la enfermedad en los grupos de alto riesgo con inmunodepresión (VIH, tumores malignos, tratamiento inmunosupresor, drepanocitosis, estados de inmunodeficiencia), estos niños deben recibir un antibiótico adecuado elegido empíricamente hasta que se disponga de los resultados del cultivo (tabla 225.2). La cepa de *S. Typhimurium* fagotipo DT104 suele ser resistente a los cinco fármacos siguientes: ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfamidas y tetraciclina. Una proporción creciente de esta misma cepa también presenta una menor sensibilidad a las fluoroquinolonas. Dada la mayor mortalidad asociada a las infecciones por *Salmonella MDR*, es necesario realizar antibiogramas en todas las cepas humanas. Las infecciones por *Salmonella* sospechosa de ser MDR deberían controlarse estrechamente y tratarse con un antibiótico adecuado.

PRONÓSTICO

En la mayoría de los niños sanos, la recuperación de la gastroenteritis por *Salmonella* es completa. Sin embargo, los niños con desnutrición y los niños que no reciben un tratamiento de soporte óptimo presentan un riesgo de desarrollar una diarrea prolongada y complicaciones. Los lactantes pequeños y los pacientes inmunodeprimidos a menudo desarrollan una afectación sistémica, un curso prolongado y focos extraintestinales. En especial, los niños con infección por VIH y por *Salmonella* pueden tener una evolución florida.

Después de la infección, las SNT se excretan por las heces durante un periodo medio de 5 semanas. Es infrecuente que exista un estado prolongado de portador (<1%), pero se puede producir en niños con enfermedades de la vía biliar y colelitiasis secundaria a una hemólisis crónica. Durante

Tabla 225.2 Tratamiento de la gastroenteritis por *Salmonella*

MICROORGANISMO E INDICACIÓN

Infecciones por *Salmonella* en lactantes menores de 3 meses
o personas inmunodeprimidas (además de un tratamiento apropiado del trastorno de base)

DOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Cefotaxima,[†] 100-200 mg/kg/día cada 6-8 h durante 5-14 días*

o

Ceftriaxona, 75 mg/kg/día una vez al día durante 7 días*

o

Ampicilina, 100 mg/kg/día cada 6-8 h durante 7 días*

o

Cefixima, 15 mg/kg/día durante 7-10 días*

*Obtener hemocultivos antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

En un niño inmunocompetente con buen aspecto y sin evidencia de enfermedad diseminada, puede administrarse una única dosis de ceftriaxona seguida de azitromicina oral; ampicilina, trimetoprima-sulfametoazol o una fluoroquinolona pueden ser sustituidos una vez que se conoce la sensibilidad de la bacteria.

[†]Si está disponible.

Tabla 225.3
Recomendaciones para la prevención del contagio de *Salmonella* de reptiles y anfibios al ser humano

Los propietarios de tiendas de mascotas, los profesionales sanitarios y los veterinarios deben informar a los propietarios y posibles compradores de reptiles y anfibios sobre los riesgos y la prevención de la salmonellosis cuando se tienen estos animales. Las personas con mayor riesgo de infección o de complicaciones graves por la salmonellosis (p. ej., niños menores de 5 años y personas inmunodeprimidas) deben evitar el contacto con reptiles y anfibios, así como con cualquier objeto que haya estado en contacto con ellos.

Los reptiles y los anfibios deben mantenerse alejados de hogares donde viven niños menores de 5 años o personas inmunodeprimidas. Una familia que vaya a tener un hijo debe sacar cualquier reptil o anfibio del hogar antes del nacimiento del niño.

Los reptiles y los anfibios no deben permitirse en las guarderías. Las personas siempre deben lavarse las manos de forma concienciada con agua y jabón después de manipular reptiles y anfibios o sus jaulas.

No se debe permitir que los reptiles y los anfibios vayan libremente por la casa o zona habitada.

Los reptiles y los anfibios deben mantenerse alejados de las cocinas y otras zonas donde se preparan alimentos. Las pilas de las cocinas no deben usarse para bañar a estos animales ni para lavar sus platos, jaulas o acuarios. Si se emplean las bañeras con estos fines, deben limpiarse de forma exhaustiva y desinfectarse con lejía.

Los reptiles y los anfibios de zonas públicas (p. ej., zoos y exposiciones) deben alejarse del contacto directo o indirecto con los responsables, salvo en áreas diseñadas a tal fin equipadas con dispositivos adecuados para lavarse las manos. No se debe permitir llevar comida a las zonas de contacto con animales.

De Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Reptile-associated salmonellosis—selected states, 1998–2002, MMWR 52:1206–1210, 2003.

el periodo de excreción de *Salmonella*, el paciente puede infectar a otras personas, de forma directa por la vía fecal-oral o de forma indirecta al contaminar los alimentos.

PREVENCIÓN

La prevención de la transmisión de las infecciones por *Salmonella* al ser humano requiere el control de la infección en el reservorio animal, el uso juicioso de los antibióticos en las granjas de productos lácteos y de ganado, la prevención de la contaminación de los productos alimenticios elaborados a partir de animales y el empleo de las medidas de higiene elementales en la manipulación de alimentos, tanto en las cocinas privadas como en las comerciales. Debido a que los brotes extensos suelen relacionarse con la producción en masa de alimentos, hay que saber que la contaminación de una sola máquina utilizada para la preparación de los alimentos puede provocar un brote; es esencial una limpieza meticulosa de todos los equipos. Un suministro de agua limpia y la educación respecto al lavado de las manos y de la preparación y almacenamiento de los alimentos son fundamentales para reducir la transmisión interpersonal. Las salmonelas pueden permanecer viables si el método de cocinado no logra que la comida alcance una temperatura superior a 65,5 °C durante más de 12 minutos. Los progenitores deben recibir información sobre el riesgo de algunas mascotas (incluidos reptiles y anfibios, clásicamente, y también roedores) y se deben dar recomendaciones sobre cómo prevenir la transmisión a partir de esos huéspedes frecuentes (tabla 225.3).

A diferencia de la situación en los países desarrollados, se sabe relativamente poco sobre la transmisión de las infecciones por SNT en los países en vías de desarrollo, y es probable que la transmisión interpersonal pueda ser relativamente más relevante en algunos contextos. Aunque se han utilizado algunas vacunas en animales, en la actualidad no se dispone de una vacuna contra las infecciones por SNT. Las infecciones deben notificarse a las autoridades sanitarias, para que los brotes puedan ser identificados e investigados. Dado el rápido aumento de las resistencias entre las cepas de *Salmonella*, es obligatorio llevar a cabo una regulación rigurosa del uso de antibióticos en los piensos animales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

225.2 Fiebre entérica (fiebre tifoidea)

Jeffrey S. McKinney

La fiebre entérica, denominada más comúnmente *fiebre tifoidea*, sigue siendo endémica en muchos países en vías de desarrollo. Dada la facilidad para viajar en la actualidad, en la mayoría de los países desarrollados se notifican casos con regularidad, por lo general al regresar de esos viajes.

ETIOLOGÍA

La fiebre tifoidea está causada por *S. enterica* serovariedad Typhi (*S. Typhi*), que es una bacteria gramnegativa. Un cuadro muy similar, pero con frecuencia menos grave, se debe a *Salmonella Paratyphi A* y, en menos ocasiones, a *S. Paratyphi B* (Schottmulleri) y *S. Paratyphi C* (Hirschfeldii). *S. Typhi* causa 10 veces más casos de enfermedad que *S. Paratyphi*, aunque la proporción de las infecciones por *S. Paratyphi* está aumentando en algunas partes del mundo por razones que no están claras. Aunque *S. Typhi* comparte muchos genes con *Escherichia coli* y al menos un 95% de los genes con *S. Typhimurium*, algunos grupos de genes específicos (denominados *islotes de patogenicidad*) y otros genes han sido adquiridos durante la evolución. La inactivación de ciertos genes únicos, así como la adquisición o pérdida de genes únicos o de islas de ADN extensas, pueden haber contribuido a la adaptación al huésped y a la restricción de *S. Typhi*.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que anualmente se producen más de 26,9 millones de casos de fiebre tifoidea, el 1% de los cuales llevan a la muerte. La mayor parte de la carga que supone la enfermedad se produce en Asia. Además, el número estimado de casos paratifoides al año es de 5,4 millones. En 2010 se notificaron 13,5 millones de casos de fiebre tifoidea, y las fiebres tifoidea y paratifoides juntas fueron responsables de la pérdida de más de 12 millones de años de vida ajustados por la discapacidad. La mortalidad causada por la fiebre tifoidea en el mismo año fue de 7,2 por 100.000 personas en la región subsahariana de África. Dada la carencia de medios microbiológicos en los países en vías de desarrollo, estas cifras pueden ser más representativas del síndrome clínico que de la enfermedad demostrada mediante cultivo. En la mayoría de los países desarrollados, la incidencia de la fiebre tifoidea es menor de 15 casos por 100.000 habitantes, y la mayor parte se produce en viajeros. En cambio, la incidencia puede variar considerablemente en los países en vías de desarrollo, con tasas estimadas en 100–1.000 casos por 100.000 habitantes. Hay también diferencias significativas en cuanto a la distribución por edades y la población de riesgo. Los estudios basados en la población realizados en el sur de Asia también indican que, al contrario de lo que se pensaba previamente, la incidencia específica por edad de la fiebre tifoidea puede ser mayor en niños menores de 5 años, en asociación con unas tasas comparativamente superiores de complicaciones y hospitalización.

La fiebre tifoidea se caracteriza por la aparición de resistencia a los antibióticos. Después de varios brotes esporádicos de infección por *S. Typhi* resistente al cloranfenicol, muchas cepas de *S. Typhi* desarrollaron multirresistencia mediada por plásmidos a los tres antibióticos principales: ampicilina, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoazol. Hay también un aumento considerable en los aislados de *S. Typhi* resistentes al ácido nalidíxico e, incluso, de aislados resistentes a ceftriaxona, y han aparecido aislados resistentes a fluoroquinolonas. Los aislados resistentes al ácido nalidíxico aparecieron por vez primera en el sudeste asiático y en India y, en la actualidad, representan la mayoría de los casos de fiebre tifoidea asociados con viajes en EE.UU. Dada la aparición global de *S. Typhi* resistente, se necesita sensibilizar sobre los patrones de resistencia para que se trate con eficacia.

S. Typhi está muy adaptada a la infección en el ser humano, hasta el punto de que ha perdido la capacidad de provocar enfermedades transmisibles en otros animales. El descubrimiento de un gran número de seudogenes en esta bacteria sugiere que el genoma de este patógeno ha experimentado un proceso de degeneración para facilitar una asociación especializada con el huésped humano. Por tanto, el contacto directo o indirecto con una persona infectada (enferma o portadora crónica) es un requisito previo para la infección. La ingestión de alimentos o de agua contaminada con *S. Typhi* procedente de heces humanas es el modo más frecuente de transmisión, aunque se han descrito brotes en los países en vías de desarrollo transmitidos por el agua debido a las malas instalaciones sanitarias o a la contaminación. En otras partes del mundo, las ostras y otros mariscos cultivados en agua contaminada por aguas residuales y el uso de heces humanas como fertilizante también pueden provocar la infección.

PATOGENIA

La fiebre entérica se produce por la ingesta del microorganismo y se han descrito varias fuentes de contaminación fecal, incluidas las comidas de puestos callejeros y la contaminación de embalses.

Los experimentos con voluntarios humanos han establecido que la dosis infecciosa es de unos 10^5 - 10^9 microorganismos, con un periodo de incubación que oscila entre 4 y 14 días, en función de la dosis inoculada de bacterias viables. Tras la ingesta, se cree que las bacterias invaden el organismo a través de la mucosa intestinal en el ileon terminal, posiblemente a través de células especializadas que detectan antígenos, denominadas células M, situadas sobre los tejidos linfoides asociados al intestino, o bien a través de los enterocitos o de una vía paracelular. *S. Typhi* atraviesa la mucosa intestinal tras adherirse a las microvellosidades por un complejo mecanismo en el que interviene la ondulación de la membrana, la remodelación de la actina y la internalización en una vacuola intracelular. A diferencia de las SNT, *S. Typhi* expresa factores de virulencia capaces de disminuir la respuesta inflamatoria del huésped mediada por el receptor de reconocimiento de patógenos. Dentro de las placas de Peyer del ileon terminal, *S. Typhi* atraviesa la barrera intestinal mediante varios mecanismos, incluidas las células M en el epitelio asociado a folículos, las células epiteliales y las células dendríticas. En las vellosidades, *Salmonella* puede introducirse a través de las células M o pasar a través de células epiteliales comprometidas, o entre ellas.

En contacto con las células epiteliales, *S. Typhi* ensambla el sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-1 y trasloca efectores al interior del citoplasma. Estos efectores activan las guanosina trifosfatasas Rho del huésped, lo que da lugar a la reordenación del citoesqueleto actínico en las ondulaciones de la membrana, la inducción de las vías de proteína cinasa activada por mitógenos y la desestabilización de las uniones herméticas. Los cambios en el citoesqueleto actínico son modulados todavía más por las proteínas SipA y SipC de unión a la actina, y provocan captación bacteriana. La señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos activa el factor de transcripción proteína activadora 1 y el factor nuclear kB que, a su vez, activa la producción de IL-8. La desestabilización de las uniones herméticas permite la transmigración de leucocitos PMN de la superficie basolateral a la superficie apical, la fuga de líquido paracelular y el acceso de bacterias a la superficie basolateral. Poco después de la internalización de *S. Typhi* por macropinocitosis, las salmonelas están encerradas en un fagosoma grande que se forma por ondulaciones de la membrana. Más tarde, el fagosoma se fusiona con los lisosomas, se acidifica y se encoge hasta adherirse alrededor de la bacteria, formando

la vacuola contenida de *Salmonella*. Un segundo sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-2 es inducido en el interior de la vacuola contenida de *Salmonella* y trasloca las proteínas efectoras SipA y PipB2, que contribuyen a la formación de filamentos inducida por *Salmonella* a lo largo de los microtúbulos.

Después de atravesar la mucosa intestinal, los microorganismos *S. Typhi* se introducen en el sistema linfoide mesentérico y luego pasan al torrente sanguíneo por los linfáticos. Esta bacteriemia primaria suele ser asintomática y, con frecuencia, los resultados de los hemocultivos son negativos en esta fase de la enfermedad. Las bacterias vehiculadas por la sangre se diseminan por todo el cuerpo, y se piensa que colonizan los órganos del SRE, donde se pueden replicar en el interior de los macrófagos. Después de un periodo de replicación bacteriana, los microorganismos de *S. Typhi* son arrojados a la sangre, lo que provoca una bacteriemia secundaria que coincide con el comienzo de los síntomas clínicos y marca el final del periodo de incubación (fig. 225.5).

Los estudios *in vitro* con líneas celulares humanas han demostrado diferencias cualitativas y cuantitativas en la respuesta de las células epiteliales a *S. Typhi* y *S. Typhimurium* respecto a la secreción de citocinas y quimiocinas. Por tanto, quizás al evitar que se desencadene una respuesta inflamatoria precoz en el intestino, *S. Typhi* puede colonizar tejidos y órganos más profundos. La infección por *S. Typhi* produce una respuesta inflamatoria en las capas más profundas de la mucosa y el tejido linfoide subyacente, con hiperplasia de las placas de Peyer, así como una necrosis posterior y el desprendimiento del epitelio suprayacente con ulceración. Las úlceras pueden sangrar, pero suelen curar sin dejar cicatriz ni producir estenosis. La lesión inflamatoria puede penetrar en ocasiones en la capa muscular y en la serosa del intestino, y provocar una perforación. Los ganglios linfáticos mesentéricos, el hígado y el bazo aparecen hiperémicos y también suelen presentar áreas de necrosis focal. Puede observarse una respuesta mononuclear en la médula ósea en asociación con áreas de necrosis focal. Los cambios morfológicos debidos a la infección por *S. Typhi* son menos marcados en los lactantes en comparación con los de los niños mayores y los adultos.

Son necesarios varios genes de virulencia, como el sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-2, para que la bacteria tenga propiedades de virulencia y la capacidad de provocar una infección sistémica. El antígeno capsular polisacárido de superficie Vi (virulencia) encontrado en *S. Typhi* interfiere en la fagocitosis al evitar la unión de C3 a la superficie de la bacteria. La capacidad de los microorganismos para sobrevivir en el interior de los macrófagos tras la fagocitosis es un rasgo significativo de virulencia codificado por el regulón PhoP, y puede estar relacionado con los efectos

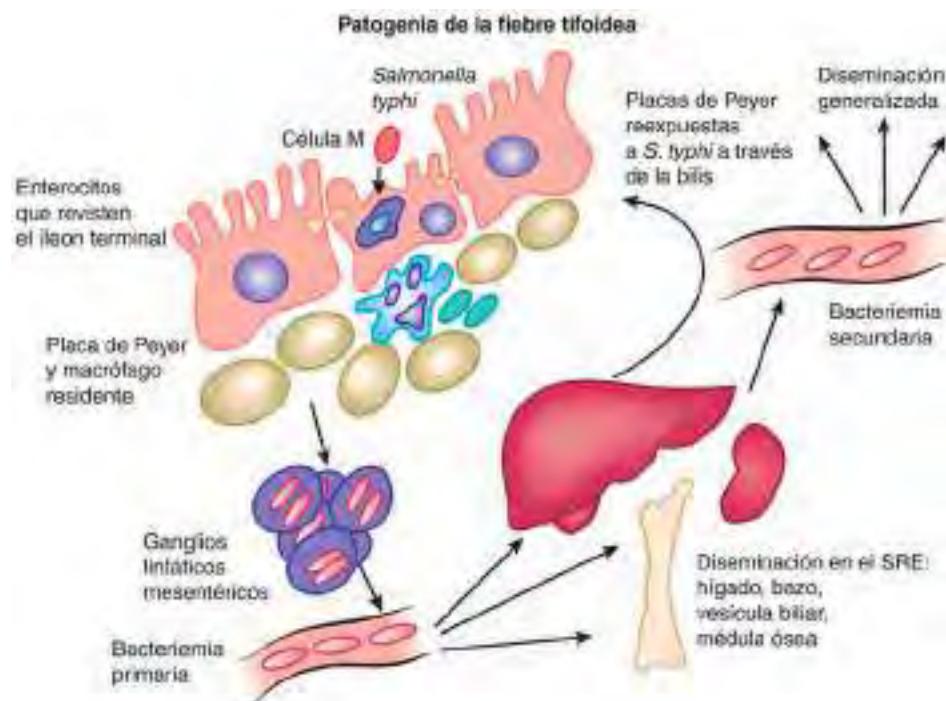


Fig. 225.5 Patogenia de la fiebre tifoidea. SRE, sistema reticuloendotelial. (Adaptada de Richens J: Typhoid fever. En Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editors: Infectious diseases, ed 2, London, 2004, Mosby, pp 1561-1566.)

metabólicos sobre las células huésped. La aparición ocasional de diarrea puede explicarse por la presencia de una toxina relacionada con la toxina del cólera y con la enterotoxina termolábil de *E. coli*. El síndrome clínico de fiebre y síntomas sistémicos se debe a la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 β y TNF- α) a partir de las células infectadas.

La caracterización de la toxina, llamada **toxina tifoidea**, es uno de los mayores avances en el conocimiento de la biología de *Salmonella*, con implicaciones en las características observadas desde hace tiempo de la enfermedad tifoidea y no tifoidea, y en la restricción al huésped humano de las infecciones tifoideas. Aunque todavía no se conoce el papel exacto de la toxina tifoidea en la fisiopatología, si se sabe que las subunidades enzimáticamente activas son CdtB y PltA, que son, respectivamente, una toxina de distensión citotelial (una ADNasa que causa ruptura de las dobles cadenas de ADN de la célula huésped) y una toxina tipo pertussis (con actividad ADP-ribosiltransferasa). Estas dos subunidades activas «A» forman una única arquitectura A₂B₅ con un grupo de subunidades «B» heptoméricas. El tráfico de toxina tifoidea A₂B₅ emplea un elegante mecanismo autocriño/paracriño que pasa por la vesícula contenedora de *Salmonella*, donde depende de efectores liberados por el sistema de secreción de tipo III codificado en el isloide de patogenicidad de *Salmonella*. Tras el ensamblaje en el nicho intracelular del huésped tan característico de la biología de *Salmonella*, la exotoxina tifoidea se exporta al espacio extracelular. La toxina tifoidea se une a un amplio número de glucanos, pero tiene preferencia por aquellos con ácidos siálicos terminales, especialmente sialoglucanos terminados en Neu5Ac. Curiosamente, los humanos tienen predominancia de estos glucanos comparados con otras especies. Así, las preferencias de unión de la toxina tifoidea pueden explicar la restricción al huésped humano de las infecciones tifoideas y la fisiopatología a nivel molecular.

Es importante saber que tanto *S. Typhi* como *S. Paratyphi* expresan toxina tifoidea, mientras que las especies de *Salmonella* «no tifoideas» no lo hacen. Este aspecto no solo brinda la posibilidad de que la toxina tifoidea pueda explicar las diferencias clínicas importantes entre las infecciones tifoideas y las no tifoideas, sino que también es una esperanza en la búsqueda de nuevos tratamientos y herramientas diagnósticas. Por ejemplo, las vacunas, los tratamientos o los diagnósticos basados en antitoxinas podrían finalmente abordar todo el rango microbiológico de las fiebres tifoideas, ya que la toxina está conservada en aislados de *S. Typhi* y también de *S. Paratyphi*.

Además de la virulencia de los microorganismos infecciosos, varios factores del huésped y su inmunidad también pueden tener un papel destacado en la predisposición a la infección. Los pacientes infectados por VIH tienen un riesgo mucho mayor de sufrir una infección clínica por *S. Typhi* y *S. Paratyphi*. De modo similar, los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* también tienen un mayor riesgo de adquirir una fiebre tifoidea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la fiebre tifoidea suele ser de 7-14 días, pero depende del tamaño del inóculo ingerido y varía entre 3 y 30 días. La presentación clínica varía desde una enfermedad leve con febrícula, malestar general y una ligera tos seca hasta un cuadro clínico grave con dolor abdominal y numerosas complicaciones.

Muchos factores influyen en la gravedad y la evolución clínica global de la infección. Entre ellos, se encuentran la duración de la enfermedad antes del inicio de un tratamiento adecuado, la elección del tratamiento antibiótico, la edad, la exposición previa o los antecedentes vacunales, la virulencia de la cepa bacteriana, la cantidad del inóculo ingerido y diversos factores del huésped que afectan al estado inmunitario.

La presentación de la fiebre tifoidea también puede diferir en función de la edad. Aunque ciertos datos de Sudamérica y de partes de África sugieren que la fiebre tifoidea puede manifestarse como una enfermedad leve en niños pequeños, esta presentación puede variar en otras partes del mundo. Cada vez hay más datos procedentes del sur de Asia indicativos de que la presentación de la enfermedad puede ser más grave en niños menores de 5 años, con tasas de complicaciones y de hospitalización comparativamente mayores. La diarrea, la toxicidad y las complicaciones como la coagulopatía intravascular diseminada (CID) también son más frecuentes en la lactancia, lo que da lugar a una mayor mortalidad. Sin embargo, algunas de las demás manifestaciones y complicaciones de la fiebre tifoidea que aparecen en adultos, como las manifestaciones neurológicas y la hemorragia digestiva, son infrecuentes en niños.

La fiebre tifoidea suele manifestarse con febrícula asociada a una gran variedad de manifestaciones, como mialgias generalizadas, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, dolor abdominal y anorexia (tabla 225.4). En los niños, la diarrea puede ocurrir en los estadios iniciales de la enfer-

Tabla 225.4 Características frecuentes de la fiebre tifoidea en niños*

CARACTERÍSTICA	TASA (%)
Fiebre elevada	95
Lega saburral	76
Anorexia	70
Vómitos	39
Hepatomegalia	37
Diarrea	36
Toxicidad	29
Dolor abdominal	21
Palidez	20
Esplenomegalia	17
Estreñimiento	7
Cefalea	4
Ictericia	2
Obnubilación	2
Íleo	1
Perforación intestinal	0,5

*Datos recogidos de 2.000 niños en Karachi, Pakistán.

medad y puede ir seguida de estreñimiento. Si no existen signos focales en el estadio inicial de la enfermedad, puede ser difícil de diferenciar de otras enfermedades endémicas como el paludismo y la fiebre dengue. En alrededor del 25% de los casos puede observarse un exantema maculoso o maculopapuloso (manchas rosas) en torno al 7.^º-10.^º día de la enfermedad, y las lesiones pueden aparecer en grupos de 10-15 en la zona inferior del tórax y el abdomen, con una duración de 2-3 días (fig. 225.6). Estas lesiones pueden ser difíciles de ver en niños de piel oscura. Los pacientes tratados de forma ambulatoria tienen fiebre (99%), pero menos vómitos, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia y mialgias que los pacientes que requieren el ingreso hospitalario.

La presentación de la fiebre tifoidea puede verse modificada por enfermedades coexistentes y por el diagnóstico y la administración temprana de antibióticos. En las áreas endémicas para el paludismo y en las partes del mundo donde la esquistosomiasis es frecuente, la presentación de la enfermedad también puede ser atípica. Además, se sabe que la infección por *S. Typhi* multirresistente (MDR) es un cuadro clínico más grave, con tasas más elevadas de toxicidad, complicaciones y mortalidad, lo que puede deberse a la mayor virulencia, así como al mayor número de bacterias circulantes. La aparición de infecciones tifoideas resistentes al ácido nalidixico y a las fluoroquinolonas se asocia con mayores tasas de mortalidad y de fracaso terapéutico. Estos hallazgos pueden tener implicaciones para los algoritmos terapéuticos, sobre todo en las áreas endémicas con tasas elevadas de fiebre tifoidea MDR a ácido nalidixico o fluoroquinolonas.

Si no se producen complicaciones, los síntomas y los signos físicos desaparecen de forma gradual en 2-4 semanas; sin embargo, la enfermedad puede asociarse a desnutrición en algunos de los niños afectados. Aunque la fiebre entérica causada por *S. Paratyphi* se ha considerado, por lo general, una enfermedad más leve, ha habido varios brotes de infecciones con cepas de *S. Paratyphi* A MDR, lo que sugiere que la fiebre paratifioidea también puede ser grave, con morbilidad y complicaciones significativas.

COMPLICACIONES

Aunque muchos pacientes con fiebre entérica presentan una alteración de la función hepática, es relativamente infrecuente encontrar una hepatitis con relevancia clínica, ictericia y colestitis. Estas alteraciones pueden asociarse a una tasa más elevada de evolución adversa. La hemorragia intestinal (<1%) y la perforación (0,5-1%) son infrecuentes en los niños. La perforación intestinal puede ir precedida de un aumento significativo del dolor abdominal (por lo general en la fossa ilíaca derecha), hipersensibilidad, vómitos y signos de peritonitis. La perforación intestinal y la peritonitis pueden acompañarse

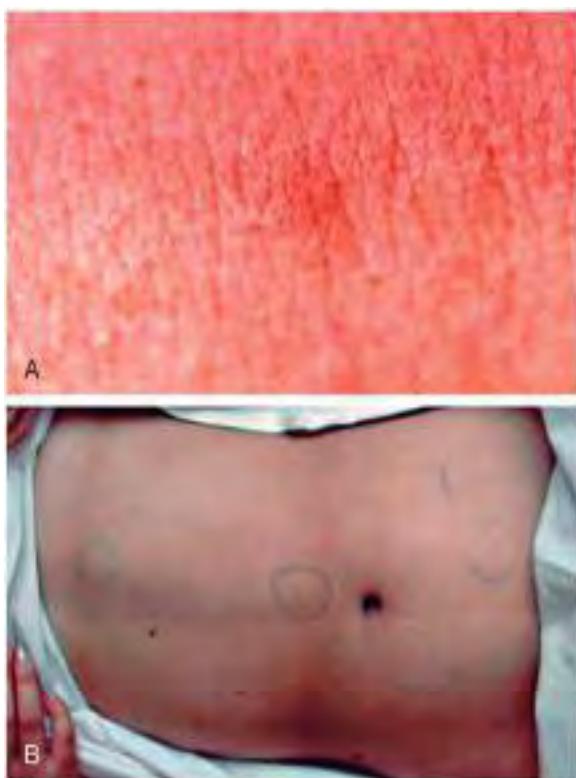


Fig. 225.6 A, Papulea rosadas en un voluntario con fiebre tifoidea experimental. B, Pequeño grupo de papuleas que suele estar localizado en el abdomen. Estas lesiones pueden ser difíciles de identificar, sobre todo en personas de piel oscura. (De Huang DB, DuPont HL: Problem pathogens: extra-intestinal complications of *Salmonella enterica* serotype *Typhi* infection, Lancet Infect Dis 5:341-348, 2005.)

de un aumento súbito del pulso, hipotensión, hipersensibilidad abdominal marcada y defensa, así como de la consiguiente rigidez abdominal. En muchos casos se observa leucocitosis con desviación izquierda y aire libre en las radiografías abdominales.

Entre las complicaciones infrecuentes está la miocarditis tóxica, que puede manifestarse como arritmias, bloqueo sinoauricular o shock cardiogénico (**tabla 225.5**). Las complicaciones neurológicas también son relativamente infrecuentes en los niños; pueden consistir en delirio, psicosis, aumento de la presión intracranal, ataxia cerebelosa aguda, corea, hipoacusia y síndrome de Guillain-Barré. Aunque la mortalidad puede ser más elevada cuando aparecen complicaciones neurológicas, se suele producir la recuperación sin secuelas. Otras complicaciones descritas son necrosis mortal de la médula ósea, CID, síndrome hemolítico-urémico, pielonefritis, síndrome nefrótico, meningitis, endocarditis, parotiditis, orquitis y linfadenitis supurativa.

La propensión a convertirse en portador sigue la epidemiología de la enfermedad de la vesícula biliar y aumenta con la edad del paciente y la resistencia a los antibióticos de las cepas prevalentes. Aunque se dispone de pocos datos, las tasas de portadores crónicos son menores en los niños que en los adultos.

DIAGNÓSTICO

El dato fundamental para el diagnóstico de la fiebre tifoidea es un resultado positivo en un hemocultivo o en un cultivo de otra localización anatómica. Los resultados de los hemocultivos son positivos en el 40-60% de los pacientes durante las fases iniciales de la enfermedad, y pueden ser necesarios hemocultivos seriados para identificar la bacteriemia por *Salmonella*. Los urocultivos y los coprocultivos pueden ser positivos después de la primera semana. Ocionalmente, los coprocultivos también pueden ser positivos durante el periodo de incubación. La sensibilidad de los hemocultivos para el diagnóstico de la fiebre tifoidea en muchos países en vías de desarrollo es limitada, porque el empleo generalizado de antibióticos puede dificultar aún más la confirmación bacteriológica. Los cultivos de la médula ósea pueden incrementar la probabilidad de lograr la confirmación bacteriológica de la fiebre tifoidea y proporcionar el diagnóstico en los casos de pacientes con fiebre de origen desconocido por *Salmonella*, pero la recogida de muestras es difícil y relativamente invasiva.

Tabla 225.5 Complicaciones infecciosas extraintestinales de la fiebre tifoidea causada por *Salmonella enterica* serotipo *Typhi*

SISTEMA AFECTADO	PREVALENCIA (%)	FACTORES DE RIESGO	COMPLICACIONES
Sistema nervioso central	3-35	Residencia en región endémica, tumor maligno, endocarditis, cardiopatía congénita, infecciones de los senos paranasales, infecciones pulmonares, meningitis, traumatismo, cirugía, osteomielitis craneal	Encefalopatía, edema cerebral, empiema subdural, absceso cerebral, meningitis, ventriculitis, parkinsonismo transitorio, trastornos de la motoneurona, ataxia, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, psicosis
Sistema cardiovascular	1-5	Anomalías cardíacas (p. ej., valvulopatías previas, cardiopatía reumática o cardiopatías congénitas)	Endocarditis, miocarditis, pericarditis, arteritis, insuficiencia cardiaca congestiva
Sistema respiratorio	1-6	Residencia en región endémica, infección pulmonar previa, drepanocitosis, abuso de alcohol, diabetes, infección por VIH	Neumonía, empiema, fistula broncopleural
Sistema osteoarticular	<1	Drepanocitosis, diabetes, lupus eritematoso sistémico, linfoma, hepatopatía, cirugía previa o traumatismo, extremos de edad, uso de corticoides	Osteomielitis, artritis séptica
Sistema hepatobiliar	1-26	Residencia en región endémica, infecciones piógenas, consumo de drogas intravenosas, traumatismo esplénico, VIH, hemoglobinopatía	Colecistitis, hepatitis, abscesos hepáticos, absceso esplénico, peritonitis, ileo paralítico
Sistema genitourinario	<1	Anomalías del tracto urinario, pélvicas y sistémicas	Infección del tracto urinario, absceso renal, infecciones pélvicas, absceso testicular, prostatitis, epididimitis
Infecciones de los tejidos blandos	Al menos 17 casos publicados en la literatura de lengua inglesa	Diabetes	Absceso del psoas, absceso glúteo, vasculitis cutánea
Sistema hematológico	Al menos 5 casos publicados en la literatura de lengua inglesa		Síndrome de hemofagocitosis

Los resultados de otras pruebas de laboratorio son inespecíficos. Aunque el recuento de leucocitos suele ser bajo en relación con la fiebre y la toxicidad, existe un amplio rango en las cifras; en los niños más pequeños, la leucocitosis suele ser común y puede alcanzar valores de 20.000-25.000 células/ μ l. La trombocitopenia puede ser un marcador de enfermedad grave y acompañarse de CID. Las pruebas de función hepática pueden estar alteradas, pero es infrecuente encontrar una insuficiencia hepática grave.

La clásica **prueba de Widal** mide los anticuerpos producidos contra los antígenos O y H de *S. Typhi*, pero carece de sensibilidad y especificidad en las áreas endémicas. Dado que se producen numerosos falsos positivos y falsos negativos, el diagnóstico de fiebre tifoidea solo con esta prueba es propenso a errores. Se han diseñado otras pruebas diagnósticas relativamente más recientes que detectan de forma directa los antígenos específicos de *S. Typhi* en el suero o el antígeno Vi de *S. Typhi* en la orina. Sin embargo, pocas de ellas han demostrado ser lo bastante sólidas en estudios a gran escala. Se ha usado un análisis por reacción en cadena de la polimerasa anidada que usa cebadores *H1-d* para amplificar genes específicos de *S. Typhi* en la sangre de pacientes; es un método prometedor para establecer un diagnóstico rápido, especialmente debido al bajo nivel de bacteriemia en la fiebre entérica. A pesar de estas innovaciones, en gran parte de los países en vías de desarrollo el pilar fundamental del diagnóstico sigue siendo clínico, y en estas áreas se han evaluado varios algoritmos diagnósticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En las áreas endémicas, la fiebre tifoidea puede simular muchas enfermedades febres comunes sin signos focales. En los niños con manifestaciones multisistémicas, las fases iniciales de la fiebre tifoidea pueden confundirse con otras afecciones, como una gastroenteritis aguda, una bronquitis y una bronconeumonía. Posteriormente se debe realizar el diagnóstico diferencial con el paludismo; la septicemia producida por otras bacterias patógenas; las infecciones producidas por microorganismos intracelulares como la tuberculosis, la brucelosis, la tularemia, la leptospirosis y la rickettsiosis; y las infecciones víricas como la fiebre dengue, la hepatitis y la mononucleosis infecciosa.

La infección por *Salmonella*, en general, y la fiebre tifoidea y paratifoidea en particular, deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial de fiebre en las personas que vuelven de un viaje.

TRATAMIENTO

El diagnóstico precoz de la fiebre tifoidea y la instauración de un tratamiento adecuado son esenciales. La gran mayoría de los niños con fiebre

tifoidea pueden recibir tratamiento domiciliario con antibióticos orales y un seguimiento médico estrecho de las complicaciones o del fracaso de la respuesta al tratamiento. Los pacientes con vómitos persistentes, diarrea grave y distensión abdominal pueden requerir hospitalización y tratamiento antibiótico parenteral.

Existen varios principios terapéuticos generales de la fiebre tifoidea. El reposo, la hidratación y la atención adecuados son esenciales para corregir el desequilibrio hidroelectrolítico. El tratamiento antipirético (paracetamol: 10-15 mg/kg/4-6 horas v.o.) debería administrarse a demanda. Se debe seguir una dieta blanda fácil de digerir, a menos que el paciente presente distensión abdominal o ileo. El tratamiento antibiótico es fundamental para minimizar las complicaciones (tabla 225.6). Se ha sugerido que la pauta tradicional con cloranfenicol o amoxicilina se asocia a tasas de recidiva del 5-15% y del 4-8%, respectivamente, mientras que la azitromicina, las quinolonas y las cefalosporinas de tercera generación presentan tasas de curación más elevadas. El tratamiento antibiótico de la fiebre tifoidea infantil también se ve influido por la prevalencia de la resistencia a los antibióticos. En las últimas dos décadas, la aparición de cepas de *S. Typhi* MDR (es decir, cepas totalmente resistentes a la amoxicilina, la trimetoprima-sulfametoaxazol y el cloranfenicol) ha requerido aplicar tratamiento con **fluoroquinolonas**, que son los fármacos de elección para la salmonelosis en adultos, con cefalosporinas como alternativa. Algunas regiones también están informando de *S. Typhi* productora de β -lactamasas de espectro extendido. La figura 225.7 muestra la distribución mundial de los patrones de resistencia de los aislados de *S. Typhi*.

Dado el movimiento global de personas, alimentos y bacterias, el seguimiento actual de las resistencias es muy dinámico y supone un esfuerzo internacional. De la misma forma, los pediatras deberían seguir las actualizaciones de las redes como la **Global Foodborne Infections Network** de la Organización Mundial de la Salud (WHO-GFN, anteriormente WHO Salmonella Surveillance Network), de PulseNet y de ProMED.

Además, es importante disponer de buenas infraestructuras de laboratorio de microbiología para poder tomar decisiones clínicas informadas, ya que la sensibilidad de las salmonelas y las opciones de tratamiento viables con frecuencia dependen de las cambiantes condiciones locales. Las cepas de *Salmonella* muy resistentes a los antibióticos listados en la tabla 225.6 pueden presentar sensibilidad *in vitro* a nuevos antibióticos, como los carbapenémicos y la tigeciclina. En algunas localizaciones, se ha observado la reaparición de la sensibilidad a antibióticos convencionales entre los aislados de *S. Typhi*.

Aunque algunos investigadores sugieren que los niños con fiebre tifoidea deberían recibir fluoroquinolonas como los adultos, otros autores cuestionan

Tabla 225.6 Tratamiento de la fiebre tifoidea infantil

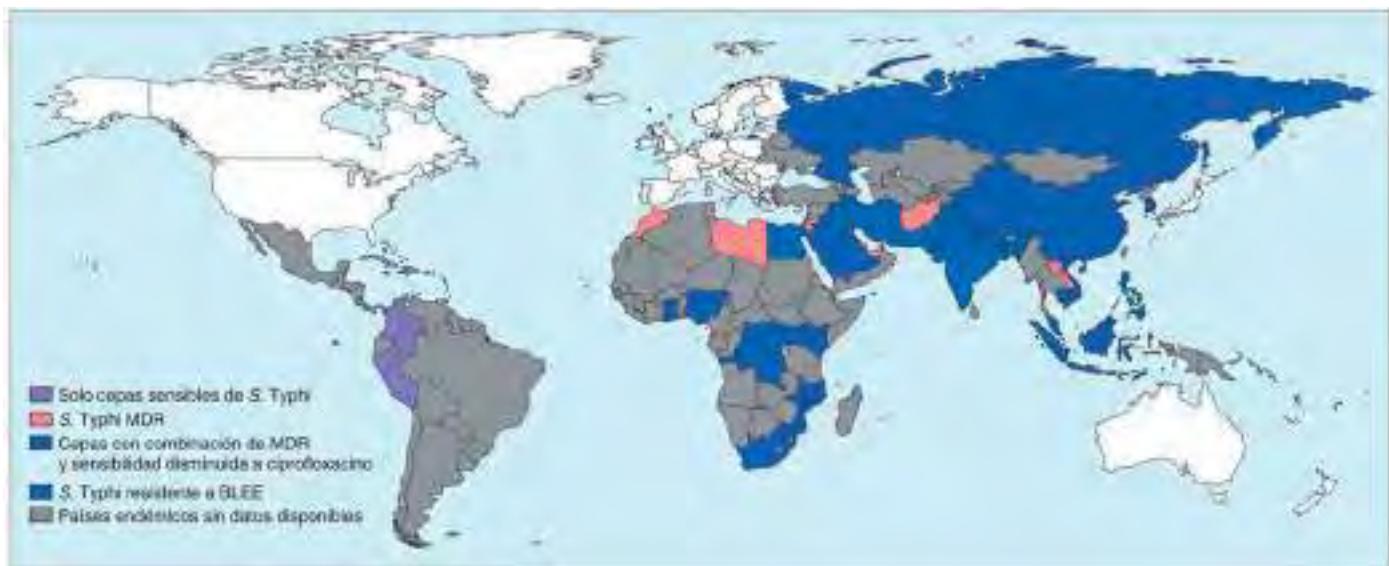
SENSIBILIDAD	TRATAMIENTO ÓPTIMO			FÁRMACOS ALTERNATIVOS EFICACES		
	Antibiótico	Dosis diaria (mg/kg/día)	Días	Antibiótico	Dosis diaria (mg/kg/día)	Días
FIEBRE TIFOIDEA NO COMPLICADA						
Sensibilidad total	Cloranfenicol	50-75	14-21	Fluoroquinolona (p. ej., ofloxacino o ciprofloxacino)	15	5-7*
Multirresistencia	Amoxicilina	75-100	14	Azitromicina	8-10	7
	Fluoroquinolona o Cefixima	15	5-7			
Resistente a quinolonas [†]	Azitromicina	15-20	7-14	Cefixima	15-20	7-14
	Ceftriaxona	8-10	7	Cefixima	20	7-14
FIEBRE TIFOIDEA GRAVE						
Sensibilidad total	Fluoroquinolona, como ofloxacino	15	10-14	Cloranfenicol	100	14-21
Multirresistencia	Fluoroquinolona	15	10-14	Amoxicilina	100	10-14
				Ceftriaxona o Cefotaxima	60	
Resistente a quinolonas	Ceftriaxona	60	10-14	Azitromicina	80	10-14
	Cefotaxima [†]	80	10-14	Fluoroquinolona	10-20	7
					20	7-14

*Un ciclo de 3 días también es eficaz, sobre todo para la contención epidémica.

[†]El tratamiento óptimo para la fiebre tifoidea resistente a quinolonas no se ha determinado. La azitromicina, las cefalosporinas de tercera generación o las dosis altas de fluoroquinolonas durante 10-14 días son eficaces.

[†]Si está disponible.

Adaptada de World Health Organization: Treatment of typhoid fever. En *Background document: the diagnosis, prevention and treatment of typhoid fever. Communicable disease surveillance and response: vaccines and biologicals*, Geneva, 2003, WHO, pp 19-23. http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_V&B_03.07.pdf.



este enfoque, debido a la posibilidad de que se desarrolle una mayor resistencia a estos antibióticos y a que las quinolonas aún no están autorizadas para su uso generalizado en niños. Una revisión sistemática de la base de datos Cochrane sobre el tratamiento de la fiebre tifoidea también indica que hay pocas evidencias que respalden la administración indiscriminada protocolizada de fluoroquinolonas en todos los casos de fiebre tifoidea. *La azitromicina puede ser un antibiótico alternativo en niños con fiebre tifoidea no complicada.* El Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a Antibióticos ha establecido la sensibilidad de los aislados *S. Typhi* a azitromicina en una concentración mínima inhibitoria de $\leq 16 \text{ mg/l}$.

Además de los antibióticos, hay que destacar la relevancia del tratamiento de soporte y del mantenimiento de un equilibrio hidroelectrolítico adecuado. Aunque el tratamiento adicional con dexametasona (3 mg/kg como dosis inicial seguidos de 1 mg/kg cada 6 horas durante 48 horas) se recomienda en los pacientes muy graves con shock, obnubilación, estupor o coma, los corticoides solo deben administrarse bajo condiciones estrictamente controladas y supervisión, ya que su empleo puede enmascarar los signos de complicaciones abdominales.

PRONÓSTICO

El pronóstico de un paciente con fiebre entérica depende de la rapidez del diagnóstico y de la instauración de un tratamiento adecuado. Otros factores son la edad del paciente, el estado general de salud, el serotipo de *Salmonella* causante de la infección y las complicaciones que ocurran. Los lactantes y los niños con desnutrición subyacente y los pacientes infectados con cepas MDR presentan más riesgo de tener una evolución adversa.

A pesar de un tratamiento adecuado, el 2-4% de los niños infectados pueden experimentar una recidiva tras la respuesta terapéutica inicial. Las personas que excretan *S. Typhi* durante 3 meses o más tras la infección se consideran portadores crónicos. El riesgo de convertirse en portador crónico es bajo en la mayoría de los niños (menos del 2% de todos los niños infectados) y aumenta con la edad. En los niños con esquistosomiasis puede desarrollarse un estado de portador urinario crónico.

PREVENCIÓN

Entre los principales factores de riesgo de fiebre tifoidea, el fundamental es la **contaminación del suministro de agua** con aguas residuales. Otros factores de riesgo para el desarrollo de fiebre tifoidea son congestión, contacto con otro paciente o individuo con infección aguda o estado de portador crónico y falta de agua y de servicios sanitarios. Durante los brotes, es importante combinar la cloración de la fuente central con la purificación doméstica del agua. En las situaciones endémicas, el consumo de alimentos en puestos callejeros, sobre todo de helados y de fruta cortada, se identifica como un factor de riesgo significativo. La diseminación

interpersonal por los portadores crónicos también es un elemento destacado, y debería intentarse la realización de una detección selectiva del estado de portador de *S. Typhi* dirigida especialmente a los manipuladores de alimentos y a los grupos de alto riesgo. Una vez identificados, los portadores crónicos deben recibir asesoramiento sobre el riesgo de transmisión de la enfermedad y consejos acerca de la importancia del lavado de las manos.

Existe una gran variedad de vacunas contra la fiebre tifoidea, pero sigue siendo una enfermedad para la que la protección vacunal de los niños no se consigue, a pesar de que los factores de riesgo, los patrones de transmisión y la resistencia a antibióticos en las salmonelas deberían hacer de la inmunización efectiva un elemento importante del control de la enfermedad.

La vacuna clásica de células completas inactivadas por el calor para la fiebre tifoidea se asocia a una tasa inaceptablemente elevada de efectos secundarios y se ha retirado en gran parte de su uso sanitario.

Una vacuna viva atenuada y de administración por vía oral, obtenida de la cepa **Ty21a** de *S. Typhi*, ha mostrado eficacia en regiones endémicas (67-82%) durante períodos de hasta 5 años. Es raro que se produzcan efectos adversos significativos, pero como se trata de una vacuna viva atenuada, Ty21a no debería utilizarse en personas immunocomprometidas. Se tiene que interrumpir el tratamiento con proguanilo, mefloquina y antibióticos 3 días antes y 3 días después de la administración de la vacuna Ty21a. La duración de la protección tras la inmunización puede variar dependiendo de la dosis de la vacuna, y probablemente también con las siguientes «exposiciones» a *S. Typhi*. De hecho, los esquemas recomendados de vacunación varían de un país a otro.

La vacuna polisacárida capsular Vi puede usarse en mayores de 2 años. Esta última se administra en inyección única por vía intramuscular, con una dosis de recuerdo cada 2 años, y ofrece una protección del 70-80%. En la actualidad se recomiendan las vacunas a personas que viajan a zonas endémicas, pero pocos países han introducido estrategias de vacunación a gran escala. Varios proyectos a gran escala con empleo de una vacuna polisacárida Vi en Asia han demostrado una eficacia protectora frente a la fiebre tifoidea en todos los grupos de edad, pero los datos sobre protección en niños pequeños (menores de 5 años) han mostrado diferencias entre los estudios.

La vacuna proteica conjugada de polisacárido Vi muestra una eficacia alta en los niños más pequeños y puede proporcionar protección en áreas del mundo donde una gran proporción de los niños en edad preescolar se encuentran en riesgo de padecer fiebre entérica o tifoidea. Estas vacunas conjugadas han sido autorizadas en algunos países, pero no están aprobadas o disponibles en EE.UU.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 226

Shigella

Patrick C. Seed

La **shigelosis** es un infección entérica invasiva aguda por *Shigella* que se manifiesta clínicamente por diarrea, con frecuencia sanguinolenta. Se utiliza el término **disentería** para describir el síndrome de diarrea sanguinolenta con fiebre, espasmos abdominales, dolor rectal y heces mucoides. El término **disentería bacilar** se utiliza con frecuencia para distinguir la disentería causada por *Shigella* de la disentería amebiana causada por *Entamoeba histolytica*.

ETIOLOGÍA

La shigelosis está producida por cuatro especies de *Shigella*: *Shigella dysenteriae* (grupo A), *Shigella flexneri* (grupo B), *Shigella boydii* (grupo C) y *Shigella sonnei* (grupo D). Se usan serotipos para diferenciar los miembros de cada grupo: 15 serotipos, 19 serotipos, 19 serotipos y 1 serotipo, para los grupos A-D, respectivamente. La clasificación por especies/grupos varía geográficamente y tiene implicaciones terapéuticas significativas, porque las especies difieren en su sensibilidad a los antibióticos.

EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año se producen aproximadamente 80-165 millones de casos de shigelosis en todo el mundo y 600.000 muertes. Las especies de *Shigella* son endémicas en los climas templados y tropicales. La mayoría de estos casos y muertes se producen en países en vías de desarrollo, donde los sistemas de saneamiento y de higiene no son adecuados. En la Foodborne Disease Active Surveillance Network (**FoodNet**) de EE.UU., *Shigella* sigue siendo el tercer patógeno más importante. En 2016, los tres principales patógenos (*Salmonella*, *Campylobacter*, y *Shigella*) presentaron unas incidencias de casos confirmados por laboratorio (por 100.000 habitantes) de 15,74, 12,82 y 5,39, respectivamente. Aunque la infección puede ocurrir a cualquier edad, los niños de menos de 10 años presentan las tasas de incidencia más elevadas, y en los hombres la incidencia es aproximadamente 1,3 veces más elevada que en las mujeres. Alrededor del 70% de todos los episodios y el 60% de todos los fallecimientos relacionados con *Shigella* se producen en niños menores de 5 años. La infección en los primeros 6 meses de vida es poco frecuente, por razones que se desconocen. La leche materna de mujeres que viven en áreas endémicas contiene anticuerpos frente a los antígenos de virulencia mediados por plásmidos y frente a los lipopolisacáridos, y la lactancia materna podría explicar parcialmente la incidencia relacionada con la edad.

Las infecciones asintomáticas en los niños y en los adultos son frecuentes en las áreas endémicas. En los casos de disentería por *Shigella*, hasta un 75% de los contactos familiares tienen una infección asintomática. La infección por *Shigella* se produce más frecuentemente durante los meses cálidos en los climas templados, y durante la estación lluviosa en los climas tropicales. En las sociedades industrializadas, hasta un 50% de los casos de diagnóstico local se asocian a un viaje internacional; el destino de mayor riesgo es África, seguido de Latinoamérica y partes de Asia. En los últimos años, en EE.UU., el antecedente de viaje a Haití, la República Dominicana y la India, en particular, se ha asociado a infecciones por *S. sonnei* resistente a antibióticos (fluoroquinolonas). Otros factores de riesgo son los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH), incluidos los brotes recientes en EE.UU. de infecciones por *S. sonnei* resistente a azitromicina en individuos del Medio Oeste.

En los países desarrollados, *S. sonnei* es la causa más frecuente de disentería bacilar, seguida de *S. flexneri*; en las sociedades preindustriales, la causa más habitual es *S. flexneri*, seguida de *S. sonnei*. *S. boydii* se encuentra sobre todo en India. La infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* tiende a producir epidemias masivas, pero en Asia y en África también presenta un carácter endémico, y se asocia con unas elevadas tasas de mortalidad (5-15%). La transición epidemiológica ha favorecido que *S. sonnei* haya pasado a ser el serogrupo dominante en algunos países, aunque no está claro el motivo de este fenómeno.

El agua y los alimentos contaminados (a menudo ensaladas u otra comida que requiera una considerable manipulación de los ingredientes) son vectores importantes. La exposición a agua dulce y agua salada contaminadas es un factor de riesgo de infección. La propagación rápida dentro de la familia, en

las prisiones o en las guarderías demuestra la capacidad de las shigelas para transmitirse de persona a persona y el escaso número de microorganismos que se necesita ingerir para causar enfermedad. Los estudios en humanos han mostrado la alta infectividad y la baja dosis infectiva de las especies de *Shigella*. La ingesta de tan solo 10 microorganismos de *S. dysenteriae* puede producir la disentería. Por el contrario, se requiere la ingesta de 10^8 - 10^{10} microorganismos de *Vibrio cholerae* para que se produzca la enfermedad del cólera.

PATOGENIA

Shigella tiene mecanismos especializados para sobrevivir al bajo pH gástrico. *Shigella* sobrevive al entorno ácido del estómago y pasa por el intestino hasta el colon, su órgano diana. El rasgo de virulencia básico que comparten todas las shigelas es la capacidad de invasión de las células colónicas al activar una serie de proteínas reguladas por la temperatura, dependientes del huésped. Este mecanismo de invasión se halla codificado en un plásmido de gran tamaño (220 kb) que, a temperatura corporal, sintetiza un grupo de polipéptidos encargados de la invasión y la destrucción celulares. Las shigelas que pierden el plásmido de virulencia dejan de ser patógenas. Las cepas **enteroinvasivas** de *Escherichia coli* (ECEI) que albergan un plásmido estrechamente relacionado que contiene estos genes de invasión se comportan, desde un punto de vista clínico, de forma similar a *Shigella* (v. cap. 227). El plásmido de virulencia codifica un sistema de secreción de tipo III requerido para desencadenar la entrada en las células epiteliales y la apoptosis en macrófagos. Este sistema de secreción trasloca las moléculas efectoras desde el citoplasma bacteriano hasta la membrana y el citoplasma de la célula diana mediante un mecanismo de apéndice tipo aguja. El **sistema de secreción de tipo III** está compuesto aproximadamente por 50 proteínas, incluidas las proteínas Mxi y Spa implicadas en el ensamblaje y la regulación del sistema de secreción de tipo III; chaperonas (IpgA, IpgC, IpgE y Spa15); activadores de transcripción (VirF, VirB y MxiE); traslocadores (Ipab, Ipac e Ipad); y aproximadamente 30 proteínas efectoras. Además de los principales rasgos de virulencia codificados por plásmidos, para mostrar una virulencia completa se requieren factores codificados por cromosomas.

Las alteraciones anatopatológicas de la shigelosis tienen lugar principalmente en el colon. Dichas alteraciones son más intensas en el colon distal, aunque también puede haber pancolitis. Estos microorganismos atraviesan el epitelio del colon a través de las células M en el epitelio asociado a folículos situado sobre las placas de Peyer. Macroscópicamente, se puede observar edema de la mucosa localizado o difuso, mucosa friable, ulceraciones, hemorragias y exudados. Microscópicamente, se aprecian ulceraciones, pseudomembranas, muerte de las células epiteliales, infiltración de células polimorfonucleares (PMN) y mononucleares extendiéndose desde la mucosa hasta la capa muscular de la mucosa y edema en la región submucosa.

Tras la transcritosis de *Shigella* a través de las células M, la bacteria se encuentra con los macrófagos residentes y evade la degradación en los macrófagos al activar el inflamasoma y al inducir la piroptosis, la apoptosis y la señalización proinflamatoria. Las bacterias libres invaden las células epiteliales desde la cara basolateral, se mueven al interior del citoplasma por polymerización actínica y se diseminan a las células adyacentes. La señalización proinflamatoria de los macrófagos y las células epiteliales activa aún más la respuesta inmunitaria innata, que afecta a los linfocitos citolíticos naturales y atrae leucocitos PMN. La entrada de PMN desintegra el revestimiento celular epitelial, que inicialmente exacerba la infección y la destrucción tisular al facilitar la invasión de más bacterias. En último término, los PMN fagocitan y destruyen los microorganismos *Shigella*, y contribuyen, de este modo, a la resolución de la infección.

Algunas shigelas fabrican toxinas, como la toxina Shiga y enterotoxinas. La **toxina Shiga** es una potente exotoxina que inhibe la síntesis proteica y es producida en cantidades elevadas por el serotipo 1 de *S. dysenteriae*, por un subgrupo de *E. coli* —denominado *E. coli enterohemorrágico* (ECEH) o productor de toxina Shiga— y, en ocasiones, por otras especies de *Shigella*. La toxina Shiga inhibe la síntesis proteica para dañar las células endoteliales a fin de desencadenar la grave complicación del síndrome hemolítico-urémico (v. cap. 227). La supresión dirigida de los genes de las otras enterotoxinas (*ShET1* y *ShET2*) reduce la incidencia de fiebre y disentería en humanos, según algunos estudios. Los lipopolisacáridos son factores de virulencia para todas las shigelas; otros rasgos son relevantes solo para unos pocos serotipos (p. ej., síntesis de toxina Shiga por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* y *ShET1* por *S. flexneri* 2a).

RESPUESTA INMUNITARIA

En la infección sintomática, *Shigella* activa una fuerte respuesta inmunitaria innata mediante el desencadenamiento de sistemas de reconocimiento extra- e intracelular de patógenos. La inducción de una inflamación aguda

con reclutamiento masivo de PMN produce una intensa destrucción tisular masiva local. En las biopsias rectales de pacientes infectados, se inducen citocinas proinflamatorias de fase aguda, como interleucina (IL) 1 β , IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF) α y factor de necrosis tumoral β .

Al mismo tiempo, genes antiinflamatorios que codifican IL-10 y el factor transformador del crecimiento β se activan también para mitigar la inflamación descontrolada. Además, la expresión de interferón γ se induce durante la infección en humanos y es importante para limitar la invasión por *Shigella* de las células del epitelio intestinal y de los macrófagos. La inmunidad específica frente a *Shigella* producida por la infección natural se caracteriza por la inducción de una respuesta humoral. Se producen inmunoglobulina A (IgA) secretoria local e inmunoglobulina G sérica contra el lipopolisacárido y algunos efectores de proteínas (Ipas). Se piensa que la protección es específica de serotipo. La inmunidad protectora natural aparece solo después de varios episodios de infección, es de corta duración y parece ser eficaz en la limitación de la reinfección, sobre todo en los niños pequeños. Sin embargo, los niños tienen células secretoras de anticuerpos antígeno-específicos reducidas y retardadas, y una producción de IgA mucosa contra *Shigella* reducida. Una respuesta inmunitaria adaptativa menos eficaz hace que los niños tengan más riesgo de enfermedad grave, de mortalidad y de recurrencias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

Shigellae produce síntomas intra- y extraintestinales. La disentería bacilar es clínicamente similar, con independencia del serotipo infeccioso. Sin embargo, hay especies que producen enfermedades de diferente gravedad y riesgo de mortalidad; *S. dysenteriae* tipo 1 es la que con más probabilidad puede producir cualquier manifestación clínica y de mayor gravedad. La ingesta de shigellosis sigue de un periodo de incubación de 12 horas a varios días antes de que aparezcan los síntomas. Es típico que se produzca dolor abdominal intenso, vómitos, anorexia, toxicidad generalizada, tenesmo y defecación dolorosa (tabla 226.1). La típica fiebre elevada de la shigellosis la distingue de la ECEH. La diarrea puede ser acuosa y de gran volumen al principio, y evoluciona a unas deposiciones frecuentes, de pequeño volumen, mucoideas y con sangre. En la mayoría de los niños no se produce progresión al estadio de diarrea sanguinolenta, pero en algunos se presentan heces con sangre desde el comienzo. Puede producirse una intensa deshidratación a consecuencia de las pérdidas de líquidos y electrolitos relacionadas con los vómitos y las heces. Sin tratamiento, la diarrea puede durar 7-10 días y solo en un 10% de los pacientes, aproximadamente, se prolonga más de 10 días. Se puede observar diarrea persistente en los niños desnutridos, en casos de SIDA y, con menor frecuencia, en niños previamente sanos. Incluso la enfermedad no disentérica puede complicarse por la persistencia de esta.

La exploración física muestra inicialmente distensión abdominal y dolor a la palpación, sonidos intestinales hiperactivos y un recto doloroso en la exploración digital. Puede haber prolapsus rectal, sobre todo en niños desnutridos. Los signos neurológicos son una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes de la disentería bacilar; se observan hasta en un 40% de los niños hospitalizados. ECEI puede producir una toxicidad neurológica parecida. Antes o después del comienzo de la diarrea es posible encontrar convulsiones, cefalea, letargo, confusión, rigidez de nuca o alucinaciones. La causa de estos trastornos neurológicos se desconoce. Las infecciones con toxina Shiga positiva y las cepas negativas pueden dar lugar a presentaciones neurológicas. Las convulsiones se presentan en ocasiones cuando no hay fiebre elevada, lo que sugiere que las convulsiones febriles simples no

explican el cuadro. En un pequeño número de pacientes, la hipocalcemia y la hiponatremia se pueden asociar a convulsiones. Aunque los síntomas a menudo sugieren una infección del sistema nervioso central y se observe una pleocitosis del líquido cefalorraquídeo con un nivel de proteínas mínimamente elevado, la meningitis debida a *Shigella* es poco frecuente. Teniendo en cuenta diferentes estudios con animales, se ha sugerido que los mediadores proinflamatorios (como el TNF- α y la IL-1 β), el óxido nítrico y la hormona liberadora de corticotropina, desempeñan un papel en la mayor sensibilidad a las convulsiones mediadas por *Shigella* y en la encefalopatía.

La complicación más habitual de la shigelosis es la deshidratación (tabla 226.2). La secreción inadecuada de hormona antidiurética con hiponatremia intensa puede complicar la disentería, sobre todo cuando el agente etiológico es *S. dysenteriae*. Son comunes la hipoglucemia y la enteropatía con pérdida de proteínas, alteraciones que disminuyen con un tratamiento antibiótico temprano y adecuado. La bacteriemia es infrecuente, excepto en niños o mujeres infectadas por el VIH, niños desnutridos, lactantes pequeños y niños con infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae*. Cuando se produce bacteriemia con disentería (<5%), esta tiene tanta probabilidad de estar producida por otra bacteria entérica como por la propia *Shigella*. La presencia de *E. coli*, *Klebsiella* y otras bacterias intestinales en los hemocultivos de niños con shigelosis puede reflejar la pérdida de la función de barrera durante la colitis grave. La tasa de mortalidad es elevada (próxima al 20%) cuando se produce septicemia, y es mucho más frecuente en las personas infectadas por el VIH que en las que no lo están. Otra complicación grave observada es la coagulación intravascular diseminada (CID), sobre todo en los niños muy pequeños y desnutridos. A pesar de la extensión de la pérdida de la barrera mucosa intestinal, tanto la bacteriemia como la CID son infrecuentes.

La shigelosis neonatal es infrecuente, en particular entre los niños que solo toman leche materna. Los recién nacidos pueden presentar solo febrícula con diarrea no sanguinolenta. Sin embargo, las complicaciones son más frecuentes que en los niños mayores y consisten en septicemia, meningitis, deshidratación, perforación del colon y megacolon tóxico.

Entre las complicaciones frecuentes de la infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* se incluyen la hemólisis, la anemia y el síndrome hemolítico-urémico. Este síndrome se debe a la lesión endotelial vascular producida por la toxina Shiga; *Shigella* no *dysenteriae* productora de toxina Shiga y las

Tabla 226.2 Complicaciones de la shigelosis

COMPLICACIONES INTESTINALES

- Prolapsus rectal*
- Megacolon tóxico
- Perforación intestinal
- Obstrucción intestinal
- Apendicitis
- Diarrea persistente

COMPLICACIONES EXTRAINTESTINALES

- Deshidratación
- Hiponatremia grave (sodio <126 mmol/l)*
- Hipoglucemia
- Infecciones focales (p. ej., meningitis, osteomielitis, artritis, absceso esplénico, vaginitis)
- Septicemia, generalmente en personas malnutridas o inmunocomprometidas
- Convulsiones o encefalopatía
- Reacción leucemoide (leucocitos periféricos >40.000/ μ l)*

MANIFESTACIONES POSTINFECCIOSAS

- Síndrome hemolítico-urémico (SHU)*
- Artritis reactiva†
- Síndrome del intestino irritable (SII)‡
- Malnutrición

*Significativamente más frecuente en episodios de infección por *Shigella dysenteriae* tipo 1 que con otras especies de *Shigella* en niños de Bangladesh menores de 15 años durante los noventa (prolapsus rectal [52% frente al 15%], hiponatremia grave [58% frente al 26%], reacción leucemoide [22% frente al 2%] y SHU [8% frente al 1%]).

†Los síntomas agudos típicos son oligoartritis asimétrica (generalmente del miembro inferior), entesitis, dactilitis y dolor lumbar. Entre las manifestaciones extraarticulares se incluyen conjuntivitis y uveítis; uretritis y otras manifestaciones genitourinarias; lesiones orales, cutáneas o ungueales; y, rara vez, anomalías cardíacas.

‡El SII suele seguir al 4% de los episodios de *Shigella* en estudios en países de altos recursos.

Adaptada de Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, et al: Shigellosis, Lancet 391:801-810, 2018.

Tabla 226.1 Manifestaciones clínicas agudas de la shigelosis en niños menores de 5 años

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	DISENTÉRÍA (n = 757)	DIARREA ACUOSA (n = 288)
Fiebre	607 (80%)	207 (72%)
Dolor abdominal tipo retortijón	616 (81%)	137 (48%)
Vómitos	136 (18%)	89 (31%)
Deshidratación definida por la OMS	95 (13%)	134 (47%)
Tenesmo	511 (68%)	32 (11%)
Prolapsus rectal	19 (3%)	4 (1%)

cepas de *E. coli* productoras de toxina Shiga (p. ej., *E. coli* 0157:H7, *E. coli* 0111:NM, *E. coli* 026:H11 y, con menos frecuencia, muchos otros serotipos) también causan síndrome hemolítico-urémico (v. cap. 538.5).

Otras complicaciones poco frecuentes son el prolapsio rectal, el megacolon tóxico, la colitis pseudomembranosa (asociada, por lo general, con *S. dysenteriae*), la hepatitis colestásica, la conjuntivitis, la iritis, las úlceras corneales, la neumonía, la artritis (generalmente 2-5 semanas después de la enteritis), la artritis reactiva, la cistitis, la miocarditis y la vaginitis (típicamente con una secreción teñida de sangre asociada con *S. flexneri*). Aunque las complicaciones quirúrgicas de la shigelosis son infrecuentes, pueden ser graves; las más habituales son obstrucción intestinal y apendicitis, con y sin perforación.

En promedio, la gravedad de la enfermedad y el riesgo de muerte son menores en la enfermedad causada por *S. sonnei* y mayores en la infección por *S. dysenteriae* tipo 1. Los grupos de riesgo de enfermedad grave y de malos desenlaces son los lactantes, los niños no amamantados, los niños infectados por el VIH, los que se recuperan del sarampión, los niños y adultos desnutridos, los adultos mayores de 50 años y los pacientes con deshidratación, pérdida de conocimiento, hipo- o hipertermia, hiponatremia o menor frecuencia de las deposiciones que tienen antecedentes de convulsiones cuando son visitados por primera vez. La muerte es un desenlace infrecuente en los niños mayores con buen estado de nutrición. Son múltiples los factores que contribuyen a la muerte en los niños desnutridos con shigelosis: enfermedad en el primer año de vida, alteración del estado de conciencia, deshidratación, hipotermia, trombocitopenia, anemia, hiponatremia, insuficiencia renal, hipopotasemia, hipoglucemias, bronconeumonía y bacteriemia.

El síndrome de Ekiri, o «encefalopatía tóxica letal», es un trastorno infrecuente y no bien conocido que asocia la aparición de toxicidad grave, convulsiones, hiperpirexia extrema y cefalea seguida de edema cerebral con un rápido desenlace mortal sin septicemia ni deshidratación importante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque las manifestaciones clínicas sugieren una shigelosis, no son lo suficientemente específicas como para establecer un diagnóstico con certeza. Puede haber confusión con la infección por *Campylobacter jejuni*, especies de *Salmonella*, ECEI, *E. coli* productora de la toxina Shiga (p. ej., *E. coli* 0157:H7), *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile* y *Entamoeba histolytica*, así como con una enfermedad inflamatoria intestinal, pues hay características clínicas comunes.

DIAGNÓSTICO

Los datos de presunción que apoyan el diagnóstico de disentería bacilar son el hallazgo de sangre y de leucocitos en las heces (por lo general, más de 50 o 100 PMN por campo, lo que confirma la existencia de colitis) y la demostración en sangre periférica de leucocitosis con una espectacular desviación a la izquierda (a menudo con más cayados que neutrófilos segmentados). Habitualmente, el recuento leucocitario periférico total es de 5.000-15.000 células/ μ l, aunque también es posible observar leucopenia o reacciones leucemoides.

El coprocultivo y el cultivo de las torundas con exudados rectales aumentan las posibilidades de diagnosticar la infección por *Shigella*. Los medios de cultivo deben incluir el agar de MacConkey, así como medios selectivos como el desoxicolato lisina-xilosa y el agar *Salmonella-Shigella*. Si las muestras no se pueden cultivar inmediatamente, se deben emplear medios de transporte. Hay que utilizar los medios apropiados para excluir especies de *Campylobacter*, *Salmonella* y otros patógenos. Los estudios realizados en los brotes epidémicos y en los casos de enfermedad provocada en voluntarios han demostrado que las técnicas de laboratorio a menudo no son capaces de confirmar la sospecha clínica de shigelosis, incluso aunque el patógeno se encuentre presente. Los coprocultivos múltiples mejoran el rendimiento de aislamiento de *Shigella*.

El diagnóstico de infección por *Shigella* basado en cultivo, al igual que el de otras infecciones entéricas, está siendo desplazado por métodos moleculares, con frecuencia de tipo multiplex, lo que permite realizar un panel de pruebas de agentes potenciales en un mismo ensayo. Estudios con métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), indican que el cultivo infraestima significativamente la verdadera frecuencia de la infección. La PCR cuantitativa mejora la cuantificación de la infección por *Shigella* en niños con diarrea moderada o grave en países de rentas bajas. El **valor predictivo negativo** (VPN) generalmente **alto** de muchas pruebas moleculares de *Shigella* (generalmente más del 95-97%) hace que estas pruebas sean útiles para la interrupción del tratamiento antibiótico y para indicar la necesidad de realizar más pruebas para diagnosticar la etiología de la diarrea. La insuficiencia diagnóstica de los cultivos hace que el médico tenga que guiarse por su criterio para abordar los síndromes clínicos compatibles con una shigelosis. En los niños con signos de toxicidad, se deben obtener hemocultivos, especialmente en los lactantes muy pequeños o desnutridos, debido al mayor riesgo de bacteriemia.

TRATAMIENTO

Al igual que en las gastroenteritis de otras etiologías, las primeras medidas que se deben adoptar en un niño con sospecha de shigelosis deben ser la corrección y el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico (v. cap. 366). No se deben emplear los fármacos que retrasan la motilidad intestinal (p. ej., hidrocloruro de difenoxilato con atropina o loperamida), por el riesgo de prolongar la enfermedad.

Se debe prestar una especial atención a la **nutrición** en aquellas áreas donde la desnutrición sea frecuente. Una dieta hiperproteica e hipercalórica durante la etapa de convalecencia estimula el crecimiento en los siguientes 6 meses. En estudios controlados, se ha visto que los plátanos verdes cocinados, un alimento rico en almidones resistentes a amilasa, mejoran significativamente la evolución en la enfermedad grave. Una megadosis única de **vitamina A** (200.000 UI) disminuye la gravedad de la shigelosis en contextos donde sea frecuente la hipovitaminosis A. Los suplementos de **zinc** (20 mg de zinc elemental durante 14 días) disminuyen de modo significativo la duración de la diarrea, mejoran la ganancia de peso durante la recuperación y la adaptación inmunitaria a *Shigella* y disminuyen la enfermedad diarréica en los 6 meses posteriores en niños desnutridos.

La decisión sobre el empleo de **antibióticos** sigue siendo problemática (fig. 226.1). Muchos expertos recomiendan prescindir del tratamiento anti-

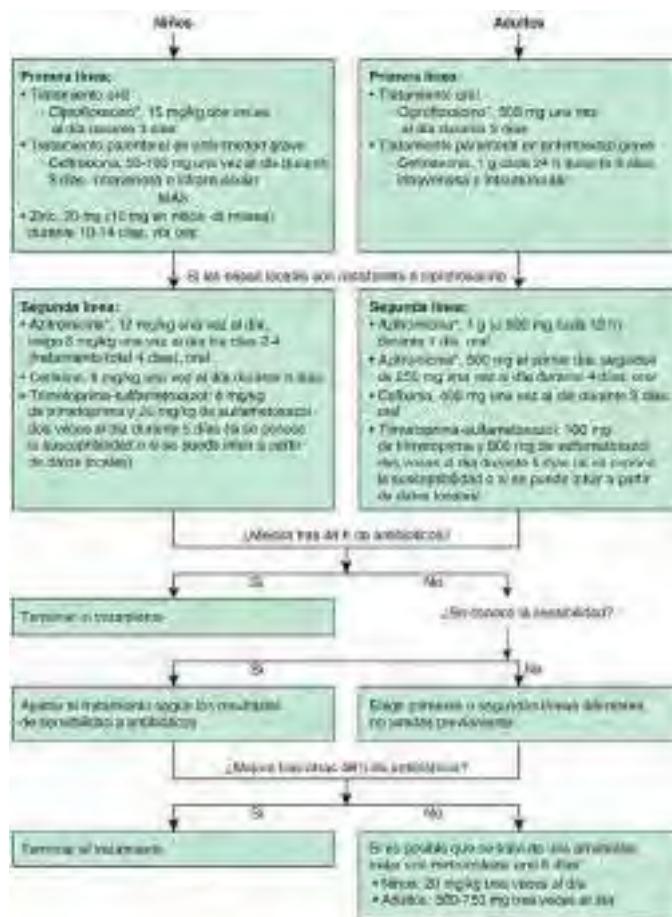


Fig. 226.1 Algoritmo de tratamiento: guías para el tratamiento de la shigelosis. El tratamiento empírico debe basarse en antibiogramas hospitalarios, de laboratorio clínico o de salud pública siempre que sea posible. Las concentraciones mínimas inhibitorias de 0,12-1 μ g/ml se pueden considerar como sensibles según los estándares de laboratorio, pero pueden esconder genes de resistencia que reducen la sensibilidad. *Se deben usar con cautela tanto la azitromicina como las fluoroquinolonas en pacientes que están tomando artemetero como antimalárico, ya que ambos fármacos pueden prolongar el intervalo QT y desencadenar arritmias. [†]Recomendación de la OMS. Otro régimen aceptable son 7-10 días de metronidazol seguidos de un fármaco uminal como la paromomicina o diyodohidroxiquinoléina. (De World Health Organization: *The selection and use of essential medicines*, March, 2017. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.)

biótico debido a la naturaleza autolimitada de la infección, el coste de los fármacos, el riesgo de aparición de cepas resistentes, el riesgo de prolongar el estado de portador (si hay *Salmonella*) o el aumento del riesgo de síndrome hemolítico-urémico (ECEH). Por otra parte, existen argumentos a favor del tratamiento empírico de todos los niños en los que se sospeche firmemente una shigelosis. La enfermedad no tratada postra al niño durante tiempo y puede causar una diarrea crónica o recurrente. Existe el riesgo de que aparezca o empeore una desnutrición durante la enfermedad prolongada, sobre todo en los niños de países en vías de desarrollo. El riesgo de eliminación continua de microorganismos y de infección posterior de los contactos familiares es otro argumento en contra de la estrategia de no emplear antibióticos.

Las especies de *Shigella* tienen una sensibilidad antimicrobiana que varía con la especie y con la geografía. En EE.UU., las cepas suelen ser resistentes a ampicilina (74%) y trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) (36%). En general, la proporción de aislados resistentes a antibióticos es menor en Norteamérica y Europa que en Asia o África. Previamente, se consideraba que *Shigella* era sensible *in vitro* a azitromicina, ceftriaxona, cefotaxima, cefixima, ácido nalidíxico y quinolonas. Sin embargo, los CDC indican que el 87% de los casos relacionados con *S. sonnei* en EE.UU. no son sensibles a ciprofloxacino, y de ellos solo aproximadamente la mitad eran casos en viajeros internacionales. Entre los HSH, los clústeres de shigelosis causados por *S. sonnei* y, en menor medida, por *S. flexneri* fueron resistentes a azitromicina en un 87%. Los viajes internacionales aumentan el riesgo de infección resistente a antibióticos. Por ejemplo, los aislados chinos de *S. sonnei* son, con frecuencia, resistentes a TMP-SMX (94,5%), ampicilina (40,3%), piperacilina (36,5%) y ceftriaxona (12,8%). En varias regiones se está describiendo resistencia a estos antibióticos.

Actualmente, en la mayoría de los países en vías de desarrollo e industrializados las cepas de *Shigella* son con frecuencia resistentes a la ampicilina y la TMP-SMX. Por tanto, estos fármacos no deben ser utilizados para el tratamiento empírico ante la sospecha de shigelosis; se pueden emplear solo si se sabe que la cepa es sensible (p. ej., un brote causado por una cepa definida). El tratamiento empírico en niños con disentería debe basarse en datos de los clústeres regionales y en los antecedentes de viaje internacional. El tratamiento puede incluir azitromicina, una cefalosporina de tercera generación o ciprofloxacino. Se puede utilizar **cefraxona** (50-100 mg/kg/24 h en dosis única diaria por vía intravenosa o intramuscular) como tratamiento empírico, sobre todo en los lactantes pequeños. También puede utilizarse la cefalosporina de tercera generación **cefixima** (8 mg/kg/24 h divididos cada 12-24 h); sin embargo, las cefalosporinas de primera y segunda generación son inadecuadas como fármacos alternativos, a pesar de la sensibilidad observada *in vitro*. La **azitromicina** (12 mg/kg/24 h por vía oral el primer día, seguidos de 6 mg/kg/24 h los siguientes 4 días) ha demostrado ser una alternativa eficaz para la shigelosis. El **ciprofloxacino** (20-30 mg/kg/24 h divididos en dos dosis) es el fármaco de elección recomendado por la OMS para todos los pacientes con diarrea sanguinolenta, independientemente de su edad. Se recomienda tratamiento concomitante con suplementos de zinc.

Aunque se describe que las **quinolonas** causan artropatía en animales inmaduros y se asocian a neuropatía, este riesgo es bajo en niños y se ve superado por el valor de estos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad potencialmente mortal. Sin embargo, algunos expertos recomiendan reservar las quinolonas para los niños gravemente enfermos con disentería bacilar debida a un microorganismo que se sospeche o se sepa que es resistente a otros fármacos, pues el uso excesivo de quinolonas favorece el desarrollo de resistencia a estos fármacos.

El tratamiento de los pacientes con sospecha clínica de shigelosis debe iniciarse tras la primera exploración. Se deben obtener coprocultivos o hacerse un estudio molecular de las heces para excluir otros patógenos y, en el caso de los cultivos, para ayudar, si es necesario, al cambio de antibiótico porque el niño no responde al tratamiento empírico. Si el niño presenta un cuadro de disentería típica y responde al tratamiento antibiótico empírico inicial, debe continuarse dicho régimen durante un total de 5 días, incluso si los resultados del coprocultivo son negativos, dado el bajo VPN. El fundamento de esta recomendación se basa en la dificultad para cultivar *Shigella* a partir de las heces de pacientes enfermos durante estudios de la infección en voluntarios adultos. Ante un niño con coprocultivos iniciales negativos y falta de respuesta al tratamiento del síndrome disenterico, se deben obtener nuevos cultivos o hacer un estudio molecular, siempre que sea posible y se pueda costear y reevaluar al niño para valorar otros posibles diagnósticos. En el caso de los niños con pruebas moleculares negativas para *Shigella*, el alto VPN indica que el diagnóstico es menos probable y se deben buscar diagnósticos alternativos.

PREVENCIÓN

Son numerosas las medidas que se han recomendado para disminuir el riesgo de transmisión de *Shigella* a los niños. Se debe animar a las madres a que *prolonguen la lactancia* de sus hijos. Las familias y el personal de las guarderías deben ser educados en las *técnicas apropiadas del lavado de manos* y se les debe animar a que se laven las manos después de hacer uso del servicio, cambiar pañales o preparar alimentos. Se les debe enseñar el modo de tratar elementos potencialmente contaminados como verduras crudas, pañales sucios y áreas de cambio de pañales. Los niños con diarrea deben quedar excluidos de las guarderías. Asimismo, deben ser supervisados cuando se lavan las manos después de haber hecho uso del baño. Los cuidadores deben ser informados del riesgo de transmisión si preparan alimentos cuando se encuentran enfermos con diarrea. Las familias deben ser educadas en relación con el peligro de tragarse agua contaminada de lagunas, lagos o charcas no tratados. En los países en vías de desarrollo, un suministro de agua seguro y sistemas adecuados de recogida de basuras son medidas importantes para reducir el riesgo de shigelosis.

No se dispone todavía de una vacuna eficaz para prevenir la infección por *Shigella*. La **inmunización frente al sarampión** puede reducir de modo sustancial la incidencia y la gravedad de las enfermedades diarreicas, incluida la shigelosis. Todos los lactantes deben ser inmunizados frente al sarampión a la edad recomendada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 227 *Escherichia coli*

Patrick C. Seed

Escherichia coli es una causa importante de infecciones intestinales y extraintestinales. Las **infecciones intestinales** se presentan como enfermedades diarreicas diferentes. Las **infecciones extraintestinales** incluyen infecciones del tracto urinario (v. cap. 553) y bacteriemias (v. caps. 129, 202 y 203). *E. coli* **patogénico** intraintestinal, también llamado *E. coli* **entérico**, produce enfermedades diarreicas. Los organismos *E. coli* causantes de infecciones extra- e intraintestinal están muy especializados con atributos genéticos únicos que codifican diferentes factores de virulencia y programas genéticos. *E. coli* patogénico extraintestinal está adquiriendo cada vez más resistencia a antibióticos, incluidos plásmidos transferibles, lo que lleva a una producción de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Esto da lugar a resistencia a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam. También han surgido *E. coli* portadores de carbapenemas, generalmente en combinación con resistencia a antibióticos de múltiples clases, lo que resulta en cepas muy resistentes.

Las especies de *E. coli* pertenecen a la familia Enterobacteriaceae. Se trata de bacilos gramnegativos anaerobios facultativos que suelen fermentar la lactosa. La mayoría de los microorganismos *E. coli* fecales son comensales, ubicuos entre humanos desde el primer mes de vida, y no causan diarrea. Se han caracterizado seis grupos principales de *E. coli* de patotipo **diarreogénico**, atendiendo a criterios clínicos, bioquímicos y de genética molecular: *E. coli* enterotoxigénico (ECET); *E. coli* enteroinvasivo (ECEI); *E. coli* enteropatogénico (ECEP); *E. coli* productor de toxina Shiga (ECTS), también denominado *E. coli* enterohemorrágico (ECEH) o *E. coli* productor de verotoxina (ECVT); *E. coli* enteroagregante (ECEA); y *E. coli* difusamente adherente (ECDA).

Las cepas de *E. coli* también se pueden clasificar por el serotipo, de manera que O se refiere al antígeno O del lipopolisacárido (LPS); o por serotipo, de manera que H se refiere al antígeno flagelar (p. ej., *E. coli* O157:H7). Sin embargo, como cada patotipo contiene muchos serotipos (p. ej., se han identificado 117 serotipos de ECET) y algunos serotipos pueden pertenecer a más de un patotipo (p. ej., O26:H11 puede ser ECEP o ECEH, dependiendo de los genes de virulencia que estén presentes), la serotipificación muchas veces no ofrece la identificación definitiva de los patotipos.

Dado que *E. coli* pertenece a la flora fecal normal, la patogenicidad se define por la demostración de características de virulencia y la asociación de dichas características con enfermedad (tabla 227.1). El mecanismo por el que *E. coli* produce **diarrea** suele implicar la adherencia de la bacteria a

Tabla 227.1 Características clínicas, patogenia y diagnóstico de las infecciones por *Escherichia coli* diarreogénicos

PATÓGENO	POBLACIÓN EN RIESGO	CARACTERÍSTICAS DE LA DIARREA			PRINCIPALES FACTORES DE VIRULENCIA		DIAGNÓSTICO
		Acuosa	Sanguinolenta	Duración	Factores de adherencia	Toxinas	
ECET	>1 año y viajeros	+++	—	Aguda	Antígenos de factores de colonización (CFA); ECP	Enterotoxina termolábil (TL) Enterotoxina termoestable (TE)	Detección de enterotoxinas (TL, TE) mediante enzimoinmunoanálisis o PCR (<i>lt, st</i>)
ECEI	>1 año	+	++	Aguda	Antígeno plasmídico de invasión (<i>ipaABCD</i>)		Detección del antígeno del plásmido de invasión de <i>Shigella</i> (<i>ipaH</i>) mediante PCR
ECEP	<2 años	+++	+	Aguda, prolongada o persistente	Lesión U/B, intimina/Tir, EspABD, Bfp	Espf, Map, EAST1, SPATE (<i>EspC</i>)	Detección del gen de la intimina (<i>eae</i>) ± <i>pili</i> formadores de haces (<i>bfpA</i>) mediante PCR, y ausencia de toxinas Shiga; análisis de adhesión a células HEp-2 (AL, ATL)
ECTS (ECEH/ECVT)	6 meses-10 años y ancianos	+	+++	Aguda	Lesión U/B, intimina/Tir, EspABD	Toxinas Shiga (Stx1, Stx2 y variantes de Stx2)	Detección de toxinas Shiga mediante enzimoinmunoanálisis o PCR (Stx1, Stx2); coprocultivo en medio de MacConkey-sorbitol para detectar <i>E. coli</i> O157. Cultivo simultáneo para O157 y análisis sin cultivo para detectar toxinas Shiga
ECEA	<2 años, pacientes infectados por el VIH y viajeros	+++	+	Aguda, prolongada o persistente	Fimbrias de adherencia agregante (FAA)	SPATE (Pic, Pet), ShET1, EAST1	Detección de AggR, plásmido AA y otros genes de virulencia: <i>aap, aatA, astA, set1A</i> mediante PCR; análisis de adhesión a células HEp-2 (AA)
ECDA	>1 año y viajeros	++	—	Aguda	Afa/Dr, AIDA-I	SPATE (Sat)	Detección de adhesinas Dr (<i>daaC</i> o <i>daaD</i>) y de genes asociados a Dr mediante PCR; análisis de adhesión a células HEp-2 (AD)

—, no presente; +, presente; ++, común; +++, muy común; AA, adherencia agregante; AD, adherencia difusa; AL, adherencia localizada; ATL, adherencia de tipo localizado; Bfp, *pili* formador de fascículos; EAST1, toxina termoestable enteropatogénica; ECDA, *E. coli* difusamente adherente; ECEA, *E. coli* enteropatogénica; ECEH, *E. coli* enterohemorrágico; ECEI, *E. coli* enteroinvasivo; ECEP, *E. coli* enteropatogénico; ECET, *E. coli* enterotoxigénico; ECP, *pili* común de *E. coli*; ECTS, *E. coli* productor de toxina Shiga; ECVT, *E. coli* productor de verotoxina; EspABD, proteínas A, B y D secretadas por *E. coli*; lesión U/B, lesión de unión y borradura; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; ShET1, enterotoxina 1 de *Shigella*; SPATE, autotransportador de serina-proteasa de Enterobacteriaceae; Tir, receptor de intimina traslocado.

un receptor glucoproteico o glucolipídico en una célula intestinal diana, tras lo cual se produce algún factor que lesiona las células intestinales o que altera su función. Los genes de las propiedades virulentas y de la resistencia a los antibióticos suelen transportarse en plásmidos transferibles, en isletos de patogenicidad o en bacteriófagos. En los países en vías de desarrollo, los diversos *E. coli* diarreogénicos provocan infecciones frecuentes en los primeros años de vida; como grupo, *E. coli* diarreogénico es responsable del 30-40% de todos los casos de diarrea en el mundo. Son más habituales en los meses cálidos en los climas templados, y en los meses de la estación lluviosa en los climas tropicales. La mayoría de las cepas de *E. coli* diarreogénicas (salvo ECTS) requieren un gran inóculo de microorganismos para producir la enfermedad, por lo que se requiere una exposición a alimentos muy contaminados. La infección se produce con más frecuencia cuando el lavado de manos o la eliminación de las aguas residuales no se realizan en condiciones óptimas. Las cepas de patotipo diarreogénico de *E. coli* también son relevantes en EE.UU. y en Europa, aunque su epidemiología está peor definida en estas áreas que en los países en vías de desarrollo. En EE.UU., los diversos microorganismos *E. coli* diarreogénicos podrían ser la causa de hasta un 30% de los casos de diarrea infecciosa en niños menores de 5 años.

En muchos estudios se han encontrado patotipos de *E. coli* diarreogénicos en una proporción elevada de niños sanos asintomáticos que viven en países desarrollados. La **contaminación fecal** (humana y animal), que es frecuente en los entornos desfavorecidos en los que viven muchos niños, facilita la transmisión de patógenos. Además, con los actuales métodos microbiológicos, muy sensibles, se pueden detectar pequeños números de bacterias en muestras de heces. Por tanto, es importante evaluar la prevalencia de

diversos patógenos intestinales en niños con y sin diarrea para interpretar los resultados. La excreción de patógenos intestinales de los niños sin diarrea se puede explicar por las características de los patógenos (heterogeneidad en la virulencia), del huésped (susceptibilidad, edad, estado nutricional, lactancia materna, inmunidad) y por factores ambientales (tamaño del inóculo).

ESCHERICHIA COLI ENTEROTOXIGÉNICO

Los microorganismos ECET son responsables de una fracción importante de diarrea infantil causante de deshidratación en los países en vías de desarrollo (10-30%) y de **diarrea del viajero** (20-60% de los casos); los microorganismos ECET son la principal causa de la diarrea del viajero. En el Global Enteric Multicenter Study (GEMS) llevado a cabo en Asia y África, los microorganismos ECET con enterotoxina *termolábil* (TL) (con o sin coexpresión de la enterotoxina *termoestable* [TE]) se encontraron entre las causas más importantes de diarrea en niños pequeños de países en vías de desarrollo y se asociaron a mayor riesgo de muerte. Los signos y síntomas típicos son: diarrea acuosa explosiva, no mucoide ni sanguinolenta; dolor abdominal; náuseas; vómitos y febrícula o ausencia de fiebre. La enfermedad suele ser autolimitada y se resuelve en 3-5 días, aunque en ocasiones puede durar más de 1 semana.

Los microorganismos ECET producen pocas o ninguna alteración estructural en la mucosa intestinal. La diarrea se produce por la colonización del intestino delgado y la elaboración de enterotoxinas. Las cepas de ECET secretan una enterotoxina TL y/o una TE. La enterotoxina TL, una molécula grande que consta de cinco subunidades de unión a receptores y una subunidad con actividad enzimática, es estructural, funcional y neutralizante

de anticuerpos con reactividad cruzada con la toxina del cólera producida por *Vibrio cholerae*. La enterotoxina TL estimula la adenilato ciclase, lo que produce un aumento de los niveles de monofosfato cíclico de adenosina. La enterotoxina TE es una molécula pequeña que no está relacionada con la toxina del cólera. La enterotoxina TE estimula la guanilato ciclase y produce un aumento del monofosfato cíclico de guanosina. Cada toxina induce secreción de iones y agua hacia la luz intestinal, lo que provoca una diarrea acuosa profusa. Los genes de estas toxinas son codificados en plásmidos.

Para colonizar el intestino se requieren **antígenos del factor de colonización** (CFA) de las fimbrias, que favorecen la adhesión al epitelio intestinal. Hay al menos 25 tipos de CFA y pueden expresarse solos o en combinación. Entre los factores de colonización prevalentes se incluyen CFA/I, CS1-CS7, CS14 y CS17. Sin embargo, no se han detectado CFA en todas las cepas de ECET. Aunque en el 30-50% de los aislados de ECET no se han caracterizado CFA mediante cribado fenotípico, se siguen identificando nuevos CFA. Los CFA son muy inmunogénicos. Sin embargo, los múltiples CFA y sus variantes aleáticas han dificultado la definición de la inmunidad y el desarrollo de vacunas útiles. Una gran cantidad de cepas producen *pili* de tipo IV denominados *longus*, que funciona como un factor de colonización y también se encuentra en otras bacterias gramnegativas. Las cepas de ECET tienen también el *pilus* común, producido por cepas comensales y patogénicas de *E. coli*. Entre las adhesiones no fimbriadas, TibA es una potente adhesina bacteriana que media en la unión bacteriana y la invasión de las células. Durante muchos años se utilizó el serogrupo O para distinguir *E. coli* patogénico del comensal. Dado que en la actualidad se define y se clasifica *E. coli* patogénico por el empleo de sondas o de cebadores en relación con genes de virulencia específicos, la determinación del serogrupo O ha perdido importancia. De los más de 180 serogrupos de *E. coli*, solo un número relativamente pequeño son ECET. Los grupos O más comunes son O6, O8, O128 y O153 y, según algunos grandes estudios retrospectivos, estos serogrupos representan solamente la mitad de las cepas de ECET.

ESCHERICHIA COLI ENTEROINVASIVO

Las características clínicas de las infecciones por ECEI consisten en diarrea acuosa o en un síndrome disentérico caracterizado por la presencia de sangre, moco y leucocitos en las heces, así como fiebre, toxicidad sistémica, dolor cólico abdominal, tenesmo y ganas imperiosas de defecar. La enfermedad se asemeja a la **disentería bacilar** porque los microorganismos ECEI comparten genes de virulencia con especies de *Shigella*. El secuenciado de múltiples genes constitutivos indica que los microorganismos ECEI se relacionan más con *Shigella* que con *E. coli* no invasivo. Los microorganismos ECEI producen mayoritariamente brotes epidémicos de diarrea, aunque la enfermedad endémica aparece en los países en vías de desarrollo. En algunas regiones del mundo en vías de desarrollo, hasta un 5% de los episodios de diarrea esporádica y un 20% de los casos de diarrea sanguinolenta están causados por cepas de ECEI (v. cap. 226).

La enfermedad por ECEI se parece a la **shigelosis**. Los microorganismos ECEI producen lesiones en el colon con ulceración, hemorragia, edema de la mucosa y la submucosa e infiltración por leucocitos polimorfonucleares (PMN). Las cepas de ECEI se comportan como *Shigella* en cuanto a la capacidad de invadir el epitelio intestinal y producir un cuadro semejante a la disentería. El proceso invasivo implica la entrada inicial en las células, la multiplicación intracelular, la propagación intra- e intercelular y la destrucción de la célula huésped. Todos los genes bacterianos necesarios para invadir las células del huésped se encuentran agrupados en una región de 30 kb; estos genes se relacionan estrechamente con los que se encuentran en el plásmido de invasión del género *Shigella*. Esta región porta los genes que codifican las proteínas mediadoras de la entrada, incluidas las proteínas que conforman un aparato de inyección tipo aguja llamado secretor de tipo III, necesario para la secreción de las invasinas (IpaA-D e IpgD). Las Ipas son las proteínas efectoras primarias responsables de la invasión de las células epiteliales. El aparato secretor de tipo III es un sistema desencadenado por el contacto con las células del huésped; las bacterias lo utilizan para transportar proteínas al interior de la membrana plasmática de la célula huésped y para inyectar toxinas en el citoplasma.

Los microorganismos ECEI constan de un número pequeño de serogrupos (O28ac, O29, O112ac, O124, O136, O143, O144, O152, O159, O164, O167 y algunas cepas no tipificables). Estos serogrupos poseen antígenos LPS relacionados con los antígenos LPS de *Shigella* y, al igual que las shigelas, no son móviles (por carecer de antígenos H o flagelares) y, por lo general, no fermentan la lactosa.

ESCHERICHIA COLI ENTEROPATOGÉNICO

Los microorganismos ECEP son una causa importante de diarrea aguda, prolongada y persistente, principalmente en los niños menores de 2 años en países en vías de desarrollo, donde pueden ser la causa de hasta 20%

de los episodios de diarrea del lactante. En los países desarrollados, los microorganismos ECEP son responsables de brotes epidémicos aislados en las guarderías y en los hospitales pediátricos. Producen diarrea acuosa intensa, con moco pero sin sangre; también es frecuente encontrar febrícula y vómitos. La diarrea prolongada (más de 7 días) y la diarrea persistente (más de 14 días) pueden provocar **desnutrición**, que es una consecuencia potencialmente mortal en lactantes de países en vías de desarrollo. Los estudios demuestran el efecto protector de la lactancia materna sobre la diarrea ocasionada por ECEP.

La colonización por ECEP provoca el aplanamiento de las microvellosidades intestinales, con cambios inflamatorios locales y pérdida de las células superficiales de la mucosa; estas lesiones inducidas por ECEP pueden extenderse desde el duodeno hasta el colon. Los microorganismos ECEP producen la típica lesión histopatológica en unión y borrado, caracterizada por la estrecha adherencia de la bacteria a la superficie epitelial y el borrado de las microvellosidades de la célula huésped. Los factores causantes de la lesión unión y borrado se encuentran codificados por el locus de *borrado del enterocito* (LBE), un islote de patogenicidad que contiene los genes del sistema secretor de tipo III, la intimina y el receptor de intimina traslocado (Tir) y las proteínas efectoras secretadas por *E. coli* (EspA-B-D). Algunas cepas se adhieren al epitelio intestinal del huésped en un patrón conocido como **adherencia localizada**, un rasgo mediado en parte por los *pili* formadores de haces de tipo IV (PFH) codificados por el plásmido EAF. Después del contacto inicial, las proteínas bacterianas son trasladadas a través de apéndices filamentosos que forman un puente físico entre las bacterias y la célula huésped; los efectores bacterianos (EspB, EspD, Tir) son trasladados a través de estos conductos. El Tir se desplaza hasta la superficie de las células huésped, donde se fija por medio de la intimina, una proteína de la membrana bacteriana externa (codificada por el gen *eae*). La unión entre la intimina y el Tir desencadena la polimerización de la actina y de otros componentes del citoesqueleto en el sitio de adherencia. Estos cambios del citoesqueleto provocan una estrecha adhesión de la bacteria a la célula huésped, el borrado del enterocito y la formación de pedestales.

Otros efectores codificados por el LBE son Map, EspF, EspG, EspH y SepZ. Otras proteínas efectoras son codificadas fuera del LBE y segregadas por el sistema de secreción de tipo III (las proteínas no codificadas por el LBE o Nle). La contribución de estos efectores putativos (NleA/EspI, NleB, NleC, NleD, etc.) a la virulencia está todavía investigándose. La presencia y la expresión de los genes de virulencia varía entre las cepas de ECEP.

Los genes *eae* (intimina) y *bfpA* son útiles para identificar los microorganismos ECEP y para subdividir este grupo de bacterias en cepas típicas y atípicas. Las cepas de *E. coli* que son *eae⁺/bfpA⁺* se clasifican como ECEP «típicas»; la mayoría de estas cepas pertenecen a los serotipos O:H comunes. Las cepas de *E. coli* que son *eae^{+/bfpA⁻}* se clasifican como ECEP «atípicas». Las cepas de ECEP han sido consideradas durante muchos años una causa importante de diarrea infantil en los países en vías de desarrollo, y fueron consideradas raras en los países industrializados. Sin embargo, los datos actuales sugieren que las cepas atípicas de ECEP son más prevalentes que las cepas típicas de ECEP, tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo, incluso en los casos de diarrea persistente. La determinación de cuáles de estas heterogéneas cepas son patógenos verdaderos sigue siendo un trabajo en progreso. En el GEMS, las cepas de ECEP típicas fueron los principales patógenos asociados al aumento del riesgo de mortalidad, particularmente en lactantes africanos.

Los serogrupos clásicos de ECEP incluyen cepas de 12 serogrupos O: O26, O55, O86, O111, O114, O119, O125, O126, O127, O128, O142 y O158. Sin embargo, diversas cepas de *E. coli*, definidas como ECEP por la presencia del gen de intimina, pertenecen a los serogrupos no clásicos de ECEP, especialmente las cepas atípicas.

ESCHERICHIA COLI PRODUCTOR DE TOXINA SHIGA

Los microorganismos ECTS causan un espectro amplio de enfermedades. Las infecciones por ECTS pueden ser asintomáticas. Los pacientes con síntomas intestinales pueden tener una diarrea leve o colitis hemorrágica grave. La enfermedad por ECTS se caracteriza por dolor abdominal con diarrea que inicialmente es acuosa, pero que en pocos días se puede teñir de sangre. La baja frecuencia de fiebre diferencia a la enfermedad por ECTS de otras de presentación similar producida por *Shigella* o por ECEI. La mayor parte de los pacientes con ECTS se recuperan sin sufrir complicaciones. Sin embargo, un 5-10% de los niños con colitis hemorrágica por ECTS desarrolla complicaciones sistémicas en unos días, como el **síndrome hemolítico-urémico** (SHU), caracterizado por insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática (v. cap. 538). La enfermedad grave se da con mayor frecuencia en niños de 6 meses a 10 años. Los niños pequeños infectados por ECTS que presentan diarrea hemorrágica y leucocitosis neutrofilica en las fases tempranas de la diarrea tienen riesgo de progresión

a SHU. Los ancianos también pueden desarrollar un SHU o una púrpura trombocitopénica trombótica.

Los microorganismos ECTS se transmiten de persona a persona (p. ej., en familias y guarderías), así como a través del agua o de los alimentos; la ingesta de un pequeño número de estos microorganismos es suficiente para producir la enfermedad con algunas cepas. Las hamburguesas poco cocinadas son una fuente frecuente de brotes de origen alimentario, aunque muchos otros alimentos, entre los que se incluyen la sidra de manzana, la lechuga, las espinacas, la mayonesa, el salami, las salchichas secas fermentadas y los productos lácteos no pasteurizados, también se han visto implicados en la transmisión de ECTS.

ECTS afecta al colon de modo muy intenso. Estos microorganismos se adhieren a las células intestinales; la mayoría de las cepas que afectan al ser humano producen lesiones de unión y borrado como las vistas con ECEP y contienen genes relacionados (p. ej., *intimin*, *Tir*, *EspA-D*). Al contrario que ECEP, ECTS produce **toxinas Shiga** (Stx; antes denominadas verotoxinas y toxinas parecidas a las de *Shigella* [*Shiga-like*]) como factores de virulencia. Hay dos familias principales de toxina Shiga, Stx1 y Stx2, con múltiples subtipos identificados por letras (p. ej., Stx2a, Stx2c). Algunos ECTS producen solo la Stx1 y otros solo Stx2, pero muchos ECTS tienen genes para varias toxinas. La **Stx1** es prácticamente idéntica a la toxina Shiga, la exotoxina inhibidora de la síntesis proteica producida por el serotipo 1 de *Shigella dysenteriae*, mientras que la **Stx2** y sus variedades están relacionadas de modo más distante con la toxina Shiga, aunque comparten secuencias conservadas con ella.

Estas toxinas Shiga se componen de una única subunidad A unida por enlaces no covalentes a un pentámero compuesto de subunidades B idénticas. Las subunidades B se unen a la globotriaosilceramida (Gb3), un receptor glucoesfingolípido de la célula huésped. La subunidad A se capta mediante un mecanismo de endocitosis. La toxina se dirige contra el ARNr 28S, que es depurado por la toxina en un residuo específico de adenina, lo que provoca la interrupción de la síntesis de proteínas y la muerte de las células afectadas. Estas toxinas se transportan en bacteriófagos que son normalmente inactivos (lisogénicos) en el cromosoma bacteriano; cuando se induce la replicación de los fagos (p. ej., por el estrés provocado por muchos antibióticos), provocan la lisis de la bacteria y la liberación de grandes cantidades de toxina. La traslocación de las toxinas a través del epitelio intestinal hacia la circulación sistémica provoca daño de las células endoteliales vasculares induciendo la activación de la cascada de la coagulación, la formación de microtrombos, hemólisis intravascular e isquemia.

La evolución clínica de la infección por ECTS depende de la combinación de la unión epitelial específica de cada cepa y de la toxina. La familia de toxinas Stx2 se asocia con un mayor riesgo de SHU. Las cepas que fabrican solamente Stx1 causan con frecuencia solo diarrea acuosa, y rara vez se asocian con el SHU.

Los serotipos más frecuentes de ECTS son *E. coli* O157:H7, *E. coli* O111:NM y *E. coli* O26:H11, aunque se han descrito varios cientos más. *E. coli* O157:H7 es el serotipo más virulento y el que con más frecuencia se asocia a SHU; sin embargo, otros serotipos distintos a O157 también pueden producir esta enfermedad.

ESCHERICHIA COLI ENTEROAGREGANTE

Los microorganismos ECEA se asocian a 1) diarrea aguda y persistente en los países en vías de desarrollo, sobre todo en niños menores de 2 años y en niños desnutridos; 2) diarrea aguda y persistente en adultos y niños infectados por el VIH, y 3) diarrea del viajero aguda; los microorganismos ECEA son la segunda causa más frecuente de diarrea del viajero aguda después de ECET. La enfermedad típica producida por ECEA cursa con diarrea secretora acuosa y mucoides, febrícula y ausencia o escasa frecuencia de vómitos. La diarrea acuosa puede persistir durante más de 14 días. En algunos estudios, muchos pacientes presentan heces sanguinolentas, lo que indica que los microorganismos ECEA no pueden ser excluidos a partir de las características de las heces. Las cepas de ECEA se asocian con retraso del crecimiento y desnutrición en lactantes en los países en vías de desarrollo.

Los microorganismos ECEA forman una bioplásmida característica sobre la capa mucosa intestinal e inducen el acortamiento de las microvellosidades, con presencia de necrosis hemorrágica y respuestas inflamatorias. El modelo propuesto de patogenia de ECEA consta de tres etapas: la adherencia a la mucosa intestinal por medio de las fimbrias de adherencia agregante o adhesinas relacionadas al aumento de producción de moco y la producción de toxinas y de una respuesta inflamatoria que culmina en la lesión de la mucosa y la secreción intestinal. La diarrea producida por ECEA es principalmente secretora. La respuesta inflamatoria intestinal (aumento de lactoferrina, IL-8 e IL-1 β fecales) puede deberse a desnutrición y a alteraciones del crecimiento.

Las cepas de ECEA se reconocen por la adherencia a las células Hep-2 en un patrón agregante, parecido a ladrillos apilados, denominado *adherencia agregante* (AA). Entre los factores de virulencia de los microorganismos

ECEA se incluyen las fimbrias AA (FAA-I, II y III), que confieren el fenotipo AA. Algunas cepas producen toxinas, como la enterotoxina de codificación plasmídica EAST1 (codificada por *astA*), homóloga de la toxina TE de los microorganismos ECET; una toxina autotransportadora denominada *Pet*; otras toxinas SPATE y la enterotoxina de codificación cromosómica ShET1 (codificada por *setA* y *setB*). Otros factores de virulencia son proteínas de la membrana externa y proteínas secretadas, como la dispersina (*aap*) y el complejo transportador de la dispersina (aatPABCD). ECEA es un grupo heterogéneo de *E. coli*. Los criterios diagnósticos originales (patrón de adherencia a las células Hep-2) han identificado muchas cepas que probablemente no sean verdaderos patógenos; los criterios genéticos parecen ser más fiables para identificar los verdaderos patógenos. Un activador transcripcional denominado AggR controla la expresión de factores de virulencia plasmídicos y cromosómicos. La identificación de AggR parece identificar de modo fiable las cepas de ECEA patogénicas (ECEA «típico»). Las cepas de ECEA que expresan *aggR* portadoras de uno de los genes *aap*, *astA* y *setA* tienen una asociación significativa con la diarrea, al contrario que los aislados de ECEA, que carecen de estos genes. Aparte de AAF y AggR, hay una gran diversidad genómica en las cepas de ECEA, con la correspondiente heterogeneidad en la virulencia. Las cepas ECEA pertenecen a múltiples serogrupos, como O3, O7, O15, O44, O77, O86, O126 y O127.

ESCHERICHIA COLI DIFUSAMENTE ADHERENTE

Aunque se ha puesto en duda la consideración de los microorganismos ECDA como verdaderos patógenos, múltiples estudios, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, han asociado estos microorganismos con diarrea, sobre todo en niños después del primer o segundo año de vida. Las cepas de ECDA aisladas de niños y adultos parecen representar dos poblaciones bacterianas diferentes. La **susceptibilidad dependiente de la edad** puede explicar las discrepancias entre los estudios epidemiológicos en la diarrea, o estas pueden deberse al uso de métodos de detección inadecuados. Los datos sugieren que estos microorganismos causan también diarrea del viajero en adultos. ECDA produce diarrea acuosa aguda que no suele ser disintética, pero que con frecuencia es prolongada.

Las cepas de ECDA producen adherencia difusa en células epiteliales cultivadas. Expresan fimbrias de superficie (denominadas F1845) que son responsables del fenotipo de **adherencia difusa** en una cepa prototípica. Estas fimbrias son homólogas de miembros de la familia de adhesinas Afa/Dr, que se identifican por la hibridación con una sonda específica, *daaC*, común a operones que codifican las adhesiones Afa/Dr. Una supuesta segunda adhesina asociada con el fenotipo de patrón de adherencia difusa es una proteína de la membrana externa, denominada AIDA-I. La contribución de otros posibles efectores (*icuA*, *fimH*, *afa*, *agg-3A*, *pap*, *asta*, *shTE1*) a la virulencia todavía está investigándose. El único factor segregado documentado que se asocia a infección por ECDA es el autotransportador serina-proteasa de citotoxina Sat de Enterobacteriaceae (SPATE). Las bacterias que expresan adhesinas Afa/Dr interactúan con receptores de la membrana, incluido el factor acelerador de la descomposición (DAF). Entre las lesiones estructurales y funcionales inducidas por ECDA se incluyen la pérdida de microvellosidades y la disminución en la expresión y las actividades enzimáticas de las proteínas funcionales asociadas al borde en cepillo. Los aislados de ECDA Afa/Dr producen una toxina autotransportadora secretada que induce una acusada acumulación de líquido en el intestino. Las cepas de ECDA habitualmente inducen la producción de IL-8 *in vitro*. Los serogrupos asociados con las cepas de ECDA están peor definidos que los de otros *E. coli* diarréogenicos.

ESCHERICHIA COLI ENTEROAGREGANTE HEMORRÁGICO

En 2011 comenzó en Alemania un brote masivo de una cepa poco habitual, O104:H4, de *E. coli* diarréogenico. Finalmente enfermaron más de 4.000 personas con colitis hemorrágica; el brote afectó principalmente a adultos (se identificaron menos de 100 niños enfermos). Más de 800 personas presentaron SHU y más de 50 de ellas murieron. El análisis genómico sugirió que la cepa responsable del brote estaba relacionada con ECEA y que había adquirido un bacteriófago lambdaide con genes productores de toxina Shiga Stx2a. Por tanto, era un patógeno **híbrido** con los mecanismos de colonización similares a los de una cepa de ECEA típica y la producción de una toxina típica de una cepa de ECTS. La cepa de este brote tiene Pic en el cromosoma y un plásmido similar a pAA que codifica AAF, AggR, Pet, ShET1 y la dispersina. Un segundo plásmido de virulencia codifica la resistencia a múltiples antibióticos. La elevada morbilidad y mortalidad asociadas a esta cepa pueden reflejar la adhesión más sólida de ECEA en comparación con la de ECTS, lo que permite que se transfiera más Stx a las células diana. Las denominaciones alternativas para esta cepa son ***E. coli* enteroagregante hemorrágico** y **ECEA productor de toxina Shiga**. No está claro que la producción de toxina Shiga por un ECEA justifique una clasificación distinta.

Se consideró que los microorganismos con los genes de la toxina Shiga sobre un trasfondo de ECEP eran un grupo separado (denominado ECTS, ECEH o *E. coli* productor de verotoxina) antes de que estuviera clara la importancia relativa de los diversos genes. Como se ha señalado antes, las cepas de ECEP constituyen un grupo heterogéneo en sí mismas. El problema importante no es la nomenclatura, sino el concepto de que los genes de virulencia pueden desplazarse entre *E. coli* y pueden surgir nuevas variantes.

DIAGNÓSTICO

Los signos clínicos de la enfermedad pocas veces son lo suficientemente característicos como para establecer el diagnóstico con seguridad exclusivamente a partir de la clínica, y los estudios de laboratorio habituales, como los hemogramas, rara vez son eficaces en el diagnóstico. Los métodos prácticos no dependientes del ADN para el diagnóstico de rutina de *E. coli* diarréogenico se han desarrollado sobre todo para ECTS. Se puede pensar que se trata de un serotipo O157:H7 cuando se aísla *E. coli* no fermentador de sorbitol en el medio MacConkey-sorbitol; la aglutinación en látex confirma que el microorganismo contiene LPS O157. Otros microorganismos ECTS pueden detectarse en los laboratorios hospitalarios convencionales mediante el uso de inmunoanálisis enzimáticos comerciales o de aglutinación en látex para detectar las toxinas Shiga, aunque la sensibilidad variable de los inmunoanálisis comerciales ha limitado su valor.

Aunque algunos ECTS (cepas O157:H7) se pueden detectar con las pruebas microbiológicas habituales utilizando medios selectivos y antisueros adecuados, el diagnóstico de otras infecciones por *E. coli* diarréogenico suele establecerse a partir del cultivo tisular (p. ej., ensayos de células HEp-2 para ECEP, ECEA y ECDA) o por identificación de factores de virulencia específicos de la bacteria mediante detección fenotípica (p. ej., para toxinas) o genotípica. Se puede utilizar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex, en tiempo real o convencional, para el diagnóstico de presunción de colonias aisladas de *E. coli*. Los genes utilizados habitualmente para la PCR diagnóstica son *lt* y *st* para ECET; *IpaH* o *iaL* para ECEI; *eae* y *bfpA* para ECEP; *eae*, *Stx1* y *Stx2* para ECTS; *AggR* o el plásmido AA para ECEA; y *daaC* o *daaD* para ECDA. Las pruebas comercializadas, como el FilmArray Gastrointestinal Panel y el Eurofins Diatherix Panel, detectan marcadores genéticos para ECEP, ECEA, ECET, ECTS y ECEI entre otros genes patogénicos, directamente desde muestras fecales y en pocas horas.

La serotipificación no permite la identificación definitiva de los patotipos (excepto en algunos casos, como O157:H7), porque cada patotípico contiene muchos serotipos, y algunos serotipos pueden pertenecer a más de un patotípico. En consecuencia, no se debe utilizar sistemáticamente la serotipificación para la identificación de *E. coli* diarréogenico en los laboratorios clínicos (p. ej., para diagnosticar ECEP en la diarrea del lactante), excepto durante la investigación de un brote.

Otros datos de laboratorio son, en el mejor de los casos, indicadores *inespecíficos* de la etiología. El hallazgo de leucocitos fecales es frecuente en las infecciones por ECEI y se puede detectar en ocasiones con otros *E. coli* diarréogenicos. En las infecciones por ECEI y ECTS puede encontrarse una leucocitosis con desviación izquierda. La determinación de la concentración sanguínea de *Stx2* al comienzo del periodo posterior a la diarrea hemorrágica puede ser útil para identificar a los niños con riesgo de SHU; sin embargo, se debe evaluar mejor este método. La lactoferrina, la IL-8 y la IL-1 β fecales pueden emplearse como marcadores de la inflamación. Las alteraciones electrolíticas son inespecíficas; tan solo reflejan la pérdida de líquidos.

TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento es una reposición hidroelectrolítica adecuada. En general, el tratamiento debe incluir la reposición oral y el mantenimiento con soluciones de rehidratación, como las especificadas por la Organización Mundial de la Salud. Las soluciones de rehidratación oral de fácil accesibilidad son alternativas aceptables. Despues de la realimentación, es adecuado continuar la suplementación con líquidos de rehidratación oral para evitar la recidiva de la deshidratación. Se debe fomentar la vuelta temprana a la alimentación (unas 6-8 horas después de haber iniciado la rehidratación) mediante lactancia materna, biberón en los lactantes o alimentos sólidos. La suspensión prolongada de una alimentación normal conduce con frecuencia a diarrea crónica y a desnutrición. Si el niño está desnutrido, se debe administrar zinc oral para acelerar la recuperación y disminuir el riesgo de futuros episodios de diarrea.

El tratamiento antibiótico específico en las infecciones por *E. coli* diarréogenico ha mejorado con el uso de paneles de diagnóstico molecular rápido en muestras fecales, pero sigue siendo problemática la imprevisibilidad de la sensibilidad a los antibióticos. El tratamiento es complicado, porque con frecuencia estos microorganismos son multirresistentes a los antibióticos debido a la exposición previa a un tratamiento antibiótico inapropiado. Múltiples estudios en países en vías de desarrollo han observado cepas de

E. coli diarréogenicas que son comúnmente resistentes a antibióticos como la trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) y la ampicilina (60-70%). La mayor parte de los datos proceden de series de casos o de estudios clínicos sobre la diarrea del viajero. Las cepas de ECET responden a antimicrobianos como la TMP-SMX, en caso de ser sensibles a dicho fármaco. Los casos de ECET de estudios sobre diarrea del viajero responden al ciprofloxacino, la azitromicina y la rifamixina. Sin embargo, quitando el caso de un niño que haya vuelto recientemente de un viaje en un país en vías de desarrollo, rara vez es apropiado el tratamiento empírico de la *diarrea acuosa* grave con antibióticos.

En las regiones de bajos recursos donde no hay disponibilidad de paneles de diagnóstico molecular rápido, las infecciones por ECEI pueden recibir tratamiento antes de disponer de los resultados del cultivo, porque el profesional clínico sospecha la shigelosis y comienza el tratamiento empírico. Si los microorganismos son sensibles, la TMP-SMX representa una opción adecuada. Aunque el tratamiento de la infección por ECEP con TMP-SMX por vía intravenosa u oral durante 5 días es eficaz para acelerar la resolución, la ausencia de una prueba de diagnóstico rápido en las regiones de bajos recursos dificulta la toma de decisiones terapéuticas. El ciprofloxacino o la rifamixina son útiles en la diarrea del viajero producida por ECEA, pero los datos en la edad pediátrica son escasos. No se ha definido el tratamiento específico de las infecciones por ECDA.

Los microorganismos ECTS representan un dilema terapéutico especialmente difícil; muchos antibióticos pueden inducir estrés bacteriano, la producción de toxinas y la lisis bacteriana mediada por fagos, con liberación de toxinas. Los datos actuales sugieren que no deberían administrarse antibióticos para la infección por ECTS, porque incrementan el riesgo de SHU (v. cap. 538). En los lugares con diagnóstico molecular rápido, un retraso en la administración de antibióticos rara vez tiene consecuencias y puede permitir al profesional clínico recomendar con más confianza o excluir los antibióticos.

PREVENCIÓN

En los países en vías de desarrollo, es probable que la mejor prevención de la enfermedad causada por *E. coli* diarréogenico pediátrico consista en el mantenimiento prolongado de la lactancia materna, prestando una especial atención a la higiene personal y al mantenimiento de unas correctas medidas en la manipulación del agua y de los alimentos. Las medidas de protección de los viajeros a dichos países comprenden el lavado de manos y el consumo solo de agua procesada, bebidas embotelladas, pan, zumos de frutas, frutas que puedan ser peladas o alimentos cocidos.

La profilaxis antibiótica ha demostrado ser eficaz en los viajeros adultos, pero no ha sido estudiada en los niños, por lo que no se recomienda. Las medidas de salud pública, como la eliminación de las aguas residuales y las prácticas de manipulación de los alimentos, han contribuido a que las infecciones debidas a patógenos que requieran un gran inóculo para producir la enfermedad sean relativamente infrecuentes en los países industrializados. Los brotes epidémicos de origen alimentario debidos a infecciones por ECTS representan un problema para el que aún no se ha encontrado una solución adecuada. Durante los brotes hospitalarios ocasionales de infecciones por ECEP puede ser esencial la adopción de medidas como el aislamiento entérico de los pacientes y el agrupamiento de los que están infectados.

La inmunidad protectora frente a *E. coli* diarréogenico es un área de investigación, y en la actualidad no se dispone de vacunas para su uso clínico en niños. Existen múltiples vacunas candidatas, basadas en las toxinas bacterianas o en los factores de colonización, que son prometedores para la prevención de ECET en viajeros adultos, aunque la protección a largo plazo con estas vacunas no ha sido óptima, particularmente en niños.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 228

Córera

Anna Lena Lopez

El cólera es una enfermedad diarréica que produce deshidratación y puede conducir rápidamente a la muerte si no se inicia de modo inmediato un tratamiento apropiado. A nivel mundial, 1.300 millones de personas están en riesgo de contraer cólera, lo que ofrece una estimación anual de 1 a 4 millones de casos y 95.000 muertes. El cólera es una de las enfermedades

que más propensión tiene a producir brotes, y las epidemias actuales en Yemen y Haití son una muestra de cómo el cólera y potencialmente otras enfermedades infecciosas pueden resurgir fácilmente en áreas que se habían mantenido libres de enfermedad, tras un desastre natural o por conflictos.

ETIOLOGÍA

La enfermedad está causada por *Vibrio cholerae*, un bacilo gramnegativo en forma de coma subdividido en serogrupos por su antígeno somático O. De los más de 200 serogrupos, solo el O1 y el O139 se han asociado con epidemias, aunque algunas cepas distintas a O1 y O139 (p. ej., O75 y O141) son patogénicas y pueden causar pequeños brotes. Hay un antígeno flagelar H, pero no se utiliza para la identificación de las especies. El serogruppo O1 se divide en los biotipos clásico y El Tor, según las características bioquímicas. Desde el cambio de siglo, solo se ha notificado el serogruppo O1 El Tor. En todo el mundo se han notificado híbridos y variantes de *V. cholerae* O1 El Tor con los genes clásicos. Estas cepas híbridas y variantes se han asociado a una enfermedad más grave.

Cada biotipo puede subdividirse, además, en los serotipos Inaba, Ogawa e Hikojima, según los determinantes antigenicos del antígeno O. Las cepas **Inaba** tienen determinantes antigenicos A y C, mientras que las cepas **Ogawa** tienen determinantes antigenicos A y B. Las cepas **Hikojima** producen los tres determinantes antigenicos, pero son inestables e infrecuentes. Estudios recientes han revelado cambios en los serotipos como resultado de procesos de selección no identificados.

EPIDEMIOLOGÍA

Las primeras seis pandemias de cólera se originaron en el subcontinente indio y fueron causadas por *V. cholerae* O1 clásico. La séptima pandemia es la más extensa de todas y está causada por *V. cholerae* O1 El Tor. Comenzó en 1961 en Sulawesi, Indonesia, y se ha diseminado al subcontinente indio, el sureste asiático, África, Oceanía, Europa meridional y el continente americano. En 1991, *V. cholerae* O1 El Tor apareció por vez primera vez en Perú antes de diseminarse rápidamente por el continente americano. El cólera se vuelve **endémico** en algunas áreas después de haber sufrido brotes, cuando se desarrolla inmunidad en un gran segmento de la población después de una exposición recurrente. En la actualidad, la enfermedad es endémica en África, en Asia y en Haití.

En 1992 se identificó en India y Bangladesh el primer *V. cholerae* no O1 que dio lugar a una epidemia, y recibió la denominación de *V. cholerae* O139. De 1992 a 1994 este microorganismo sustituyó al O1 como la causa predominante de cólera en el sureste asiático, pero desde entonces se ha convertido en agente etiológico infrecuente.

Las cepas El Tor híbridas fueron identificadas por vez primera en Bangladesh. En 2004, durante una inspección de rutina en Mozambique, se identificaron aislados de *V. cholerae* O1 El Tor portadores de los genes clásicos. Desde entonces se han notificado cepas El Tor híbridas y variantes en otras partes de Asia y de África, y han causado brotes en India y Vietnam. Aunque ha desaparecido virtualmente el biotipo clásico, sus genes permanecen en el biotipo El Tor. La cepa que circula actualmente en Haití está estrechamente relacionada con la cepa del sur de Asia.

Los seres humanos son los únicos huéspedes conocidos, pero hay *V. cholerae* de vida libre y asociado al plancton en el ambiente marino. El microorganismo prospera mejor en agua moderadamente salada, pero puede sobrevivir en ríos y agua dulce si los niveles de nutrientes son altos, como sucede cuando hay contaminación orgánica como las heces humanas. Se ha formulado la hipótesis de que la formación de una biopelícula en superficies abiotícas y la capacidad para pasar a un estado viable pero no cultivable podrían ser factores que permitirían a *V. cholerae* persistir en el ambiente. La temperatura, el pH, el contenido de clorofila, la presencia de compuestos de hierro y quitina en la superficie del mar y las condiciones climáticas como la cantidad de agua de lluvia y el aumento del nivel del mar son, todos ellos, factores medioambientales importantes que influyen en la supervivencia de *V. cholerae* en el ambiente y en la expresión de la toxina colérica, importante determinante de virulencia.

El consumo de **agua contaminada** y la ingesta de **marisco poco cocinado** son los principales modos de transmisión; este último es el observado con mayor frecuencia en los países desarrollados. En las áreas en las que el cólera es endémico, la incidencia es máxima en niños menores de 2 años; sin embargo, las epidemias habitualmente afectan a todos los grupos de edad. Las personas con el grupo sanguíneo O, disminución de la acidez gástrica, desnutrición, estado de inmunodepresión y ausencia de inmunidad intestinal local (exposición previa por infección o vacunación) tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad grave. Los contactos domiciliarios de pacientes infectados por el cólera tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad, pues las heces de los pacientes infectados contienen altas concentraciones de *V. cholerae*. Además, cuando se eliminan microorganismos de *V. cholerae*,

entran en un estado hiperinfeccioso, de manera que hace falta una dosis infectante 10-100 veces menor que para los microorganismos que no han sido eliminados por seres humanos.

PATOGENIA

Se requieren grandes inóculos (más de 10^8 unidades formadoras de colonias [UFC]) para que se dé un cuadro de cólera grave; sin embargo, en el caso de las personas con alteración de la barrera gástrica, esta dosis requerida es mucho menor (10^5 UFC). Después de la ingesta de *V. cholerae* a partir del entorno, se producen varios cambios en los vibrios mientras atraviesan el intestino humano: aumento de la expresión de los genes requeridos para la adquisición de nutrientes, disminución de la respuesta quimiotáctica y expresión de factores de motilidad. En conjunto, estos cambios permiten que los vibrios alcancen un estado hiperinfeccioso, lo que lleva a que sean necesarias menores dosis infecciosas en personas infectadas de modo secundario. Esta hiperinfectividad puede continuar en las 5-24 horas tras su excreción y se piensa que es la vía predominante de transmisión persona-perso durante las epidemias.

Si los vibrios sobreviven a la acidez gástrica, colonizan el intestino delgado por diversos factores, como los *pili* corregulados con la toxina y la motilidad, lo que lleva a una eficiente liberación de la toxina del cólera (fig. 228.1). La toxina colérica consta de cinco subunidades B de unión y de una subunidad A activa. Las subunidades B son responsables de la unión a receptores del gangliósido GM₁ localizados en las células epiteliales del intestino delgado. Después de la unión, la subunidad A es liberada al interior de la célula, donde estimula la adenilato ciclase e inicia una cascada de reacciones. Un aumento en el monofosfato cíclico de adenosina lleva a un aumento de la secreción de cloruro por las células de las criptas, lo que, a su vez, produce una inhibición de la absorción de calcio y de cloruro por parte de las microvellosidades. Estas reacciones llevan, en último término, a una pérdida masiva de líquido isotónico rico en electrolitos en el intestino delgado, que supera la capacidad absorbiva del colon, por lo que tiene lugar una rápida deshidratación y una pérdida de electrolitos, como sodio, cloruro, bicarbonato y potasio. Se produce entonces acidosis metabólica e hipopotasemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los casos de cólera son leves o asintomáticos. En los individuos sintomáticos, aproximadamente un 20% desarrolla una importante **deshidratación** que puede conducir rápidamente a la muerte. Después de un período de incubación de 1-3 días (intervalo: de varias horas a 5 días), se produce **diarrea acuosa aguda y vómitos**. El comienzo puede ser abrupto, con diarrea acuosa profusa, pero algunos pacientes tienen un prólogo de anorexia y molestias abdominales, y las heces pueden ser inicialmente de color pardo. La diarrea puede progresar a una pérdida indolora de heces profusas en agua de arroz (con salpicaduras de moco) con un olor a pescado, que es la marca distintiva de la enfermedad (figs. 228.2 y 228.3). Al comienzo de la enfermedad suele haber vómitos con líquido acuoso transparente.

El **cólera grave**, la forma más grave de la enfermedad, se produce cuando tienen lugar pérdidas de 500-1.000 ml/h. Esta pérdida lleva a una deshidratación que se manifiesta por una disminución de la diuresis, fontanelas hundidas (en lactantes), ojos hundidos, ausencia de lágrimas, sequedad de la mucosa oral, piel de las manos y los pies arrugada (manos de lavandera), pérdida de la turgencia cutánea, pulso filiforme, taquicardia, hipotensión y colapso vascular (fig. 228.3). Los pacientes con acidosis metabólica pueden manifestar la típica respiración de Kussmaul. Aunque los pacientes pueden tener sed al principio y estar despiertos, rápidamente se produce una progresión a estado de obnubilación y de coma. Si las pérdidas de líquido no se corrigen rápidamente, puede producirse la muerte en pocas horas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los hallazgos asociados con la deshidratación, como el aumento de la densidad de la orina y la hemoconcentración, son manifiestos. La **hipoglucemia** es un hallazgo común debido a la disminución de la ingesta de alimentos durante la enfermedad aguda. La potasemia puede ser inicialmente normal o incluso alta en presencia de acidosis metabólica; sin embargo, a medida que se corrige la acidosis, puede hacerse evidente una hipopotasemia. La acidosis metabólica debida a pérdida de bicarbonato es un hallazgo prominente en el cólera grave. Las concentraciones séricas de sodio y cloruro pueden ser normales o estar disminuidas, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En los niños con diarrea acuosa aguda acompañada de intensa deshidratación que residen en una zona en la que el cólera es endémico, o que hayan viajado recientemente a un área con cólera conocido, puede sospecharse la enfermedad a la espera de la confirmación de laboratorio. El cólera difiere de otras enfermedades diarreicas en que, con frecuencia, se produce en

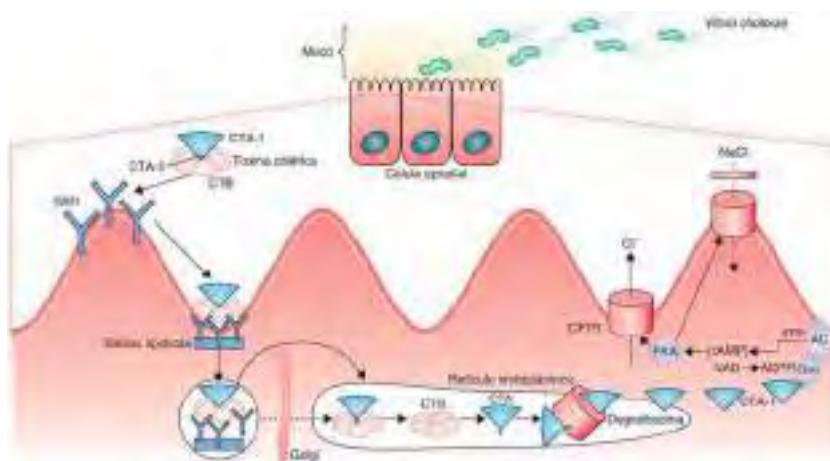


Fig. 228.1 Patogenia del cólera y acción de la toxina colérica. Tras la ingesta, *Vibrio cholerae* coloniza el intestino delgado y segregá toxina colérica, que tiene una estructura tipo «donut» con una subunidad A tóxica activa enzimática central (CTA-1 + CTA-2) asociada a una subunidad B pentamérica (CTB). Tras su unión a los receptores gangliósido GM₁ de las células epiteliales del intestino delgado, principalmente localizados en las balsas lípidicas de la superficie celular, la toxina sufre endocitosis y es transportada al degradosoma por el retículo endoplasmático (RE) mediante una vía retrógrada que, dependiendo del tipo de célula, puede o no implicar pasar por el aparato de Golgi. En el RE, la CTA se disocia de CTB, lo que permite que CTA-1 alcance el citosol al ser traslocada por la vía del degradosoma. En el citosol, las subunidades CTA-1 se vuelven a doblar rápidamente y se unen a la subunidad G_sα de la adenilato ciclase (AC) en la membrana celular; al unirse, la CTA-1 difosfato de adenosina (ADP)-ribosila la subunidad G_sα, lo que estimula la actividad AC, y esto produce un incremento de la concentración intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), activación de la proteína cinasa A (PKA), fosforilación del regulador de la conducción transmembrana de fibrosis quística (CFTR), un canal mayor de cloro y una secreción extracelular de iones cloro (Cl⁻) y de agua. La secreción de Cl⁻ (e ion bicarbonato) inducida por la toxina colérica es especialmente pronunciada en las células de las criptas intestinales, mientras que las altas concentraciones intracelulares de cAMP en las células vellosas inhiben la captación de cloruro sódico (NaCl) y agua. (Adaptada de Clemens J, Shin S, Sur D, et al: New-generation vaccines against cholera, Nat Rev Gastroenterol Hepatol 8:701-710, 2011; con autorización de Nature Publishing Group.)



Fig. 228.2 Deposiciones en agua de arroz en un paciente con cólera. (Modificada de Harris JB, LaRocque RC, Qadri F: Cholera, Lancet 379:2466-2474, 2012.)



Fig. 228.3 Niño tumbado en una camilla para cólera, con los signos típicos de deshidratación por la enfermedad. El paciente muestra los ojos hundidos, aspecto letárgico y escasa turgencia cutánea; no obstante, a los 2 días estaba sentado, alerta y comía con normalidad. (De Sack DA, Sack RB, Nair GB, et al: Cholera, Lancet 363:223-233, 2004.)

grandes brotes que afectan tanto a adultos como a niños. El tratamiento de la deshidratación debe comenzar tan pronto como sea posible. La diarrea debida a otras causas (p. ej., *Escherichia coli* enterotoxigenico o rotavirus) puede ser difícil de distinguir clínicamente del cólera. El aislamiento microbiológico de *V. cholerae* sigue siendo el patrón de referencia para el diagnóstico. Aunque no se requiere un diagnóstico definitivo para que se dé comienzo al tratamiento, la confirmación del laboratorio es necesaria para la vigilancia epidemiológica. Puede aislarse *V. cholerae* de las heces, los vomitos o las torundas rectales. Se pueden transportar las muestras en el medio de Cary-Blair si no pueden ser procesadas de modo inmediato. Se deben utilizar medios selectivos, como el agar de tiosulfato, citrato, sales biliares y sacarosa, que inhibe la flora normal. Dado que en la mayoría de los laboratorios de los países industrializados no se procede a cultivar de modo habitual *V. cholerae*, los profesionales clínicos deben requerir los cultivos apropiados en los casos con sospecha clínica.

El análisis de las heces pone de manifiesto unos pocos leucocitos y hemáties fecales, ya que el cólera no causa inflamación. Se puede utilizar la microscopía de campo oscuro para identificar rápidamente la motilidad

rápida típica en preparaciones en fresco de heces con aspecto de agua de arroz, que desaparece una vez que se añaden anticuerpos específicos frente a *V. cholerae* O1 u O139. En la actualidad se dispone de pruebas diagnósticas rápidas y se podrán utilizar en áreas con pocos medios de laboratorio, lo que permitirá la identificación temprana de los casos al inicio de un brote y facilitará una respuesta temprana. Se dispone de métodos de identificación molecular con empleo de la reacción en cadena de la polimerasa y sondas de ADN, pero no se utilizan con frecuencia en áreas en las que existe cólera.

COMPLICACIONES

El retraso en el comienzo de la terapia de rehidratación o una rehidratación inadecuada lleva con frecuencia a complicaciones. Puede producirse insuficiencia renal debida a hipotensión prolongada. A menos que se aporte suplementación con potasio, la **hipopotasemia** puede llevar a nefropatía y necrosis miocárdica focal. La hipoglucemía es común en niños y puede llevar a convulsiones a menos que se corrija de modo apropiado.

TRATAMIENTO

El pilar fundamental del tratamiento del cólera es la **rehidratación** (v. cap. 69). El tratamiento del paciente con cólera de modo eficaz y a su debido tiempo disminuye la mortalidad de modo considerable. Los niños con deshidratación leve o moderada pueden ser tratados con solución de rehidratación oral (SRO), a menos que el paciente esté en shock, obnubilado o tenga ileo intestinal. El vómito no constituye una contraindicación para la SRO. Los pacientes con una deshidratación importante requieren líquido intravenoso, idealmente con solución Ringer lactato. Cuando se disponga de ella, se debe utilizar una SRO con arroz durante la rehidratación, pues se ha demostrado que este líquido es superior a la SRO estándar en niños y adultos con cólera. Es preciso llevar a cabo una monitorización estrecha, en especial durante las primeras 24 horas de la enfermedad, cuando pueden eliminarse grandes cantidades de heces. Después de la rehidratación, es preciso volver a valorar a los pacientes cada 1-2 horas, o con mayor frecuencia en caso de que se esté produciendo una diarrea profusa. No se debe suspender la alimentación durante la diarrea. Se toleran mejor unas tomas de alimento frecuentes y pequeñas que unas tomas de alimento menos frecuentes de mayor cantidad.

Los **antibióticos** solo se deben administrar en los casos en los que haya deshidratación moderadamente grave o grave (tabla 228.1). En cuanto cesen los vómitos (por lo general 4-6 horas después del comienzo del tratamiento de rehidratación), se debe administrar un antibiótico al que *V. cholerae* sea sensible. Los antibióticos acortan la duración de la enfermedad, disminuyen la excreción fecal de vibrios, disminuyen el volumen de la diarrea y reducen las necesidades de líquido durante la rehidratación. Los antibióticos en dosis única aumentan el cumplimiento; la doxiciclina, el ciprofloxacino y la azitromicina son eficaces frente al cólera. Ha habido informes cada vez más frecuentes que señalan resistencia a las tetraciclinas, la trimetoprima-sulfametoaxazol y otros fármacos. Debido a la existencia de estas cepas con resistencia a múltiples fármacos, el tratamiento antibiótico se debe personalizar depen-

diendo de los resultados de sensibilidad de que se disponga en esa zona. Las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2013 recomiendan cotrimoxazol (4 mg de trimetoprima/kg y 20 mg/kg de sulfametoaxazol dos veces al día) y cloranfenicol (20 mg/kg i.m. cada 6 horas durante 3 días) como alternativas. Una revisión sistemática reciente recomienda, sin embargo, usar una dosis única de azitromicina (20 mg/kg) debido a la amplia distribución de la resistencia. Las cefalosporinas y los aminoglucósidos no son clínicamente eficaces frente al cólera y, por tanto, no deben utilizarse, aunque las pruebas *in vitro* muestren que las cepas son sensibles.

Debe administrarse zinc en cuanto cesen los vómitos. La deficiencia de zinc es común en los niños en muchos países en vías de desarrollo. Se ha demostrado que los suplementos de zinc en los niños menores de 5 años acortan la duración de la diarrea y reducen los posteriores episodios de diarrea cuando se administran diariamente durante 14 días en el momento de la enfermedad. A los niños menores de 6 meses se les debe administrar diariamente 10 mg de zinc por vía oral durante 2 semanas, y a los niños mayores de 6 meses se les puede administrar 20 mg de zinc por vía oral diariamente.

PREVENCIÓN

Los principales pilares del control del cólera son la mejora en la higiene personal, el acceso a un suministro seguro de agua y unas instalaciones sanitarias adecuadas. El tratamiento apropiado de los casos disminuye de modo sustancial la mortalidad a menos del 1%. Los viajeros procedentes de países desarrollados no tienen con frecuencia exposición previa al cólera y, por tanto, se hallan en riesgo de padecer la enfermedad. Los niños que viajen a regiones afectadas por el cólera deben evitar beber agua potencialmente contaminada y comer alimentos de alto riesgo, como pescado y marisco crudo o poco cocinado. En ningún país o territorio se requiere vacunación frente al cólera como condición para entrar.

En 2016, se aprobó una vacuna oral viva, CVD 103 Hg-R (Vaxchora, PaxVax) en EE.UU., para su uso en adultos de 18-64 años que viajen a áreas afectadas por el cólera.

Alarmada por la creciente prevalencia del cólera, en 2011, la Asamblea Mundial de la Salud recomendó el uso de vacunas orales para complementar las iniciativas ya existentes de mejora de las condiciones del agua, el saneamiento y la higiene para su control. La OMS no recomienda las vacunas parenterales contra el cólera de generaciones anteriores, por la escasa protección que confieren y por su mayor reactogenicidad. Las vacunas orales contra el cólera son seguras, producen protección durante aproximadamente 2-5 años y confieren una protección de grupo moderada. Actualmente se dispone de tres vacunas orales contra el cólera en el ámbito internacional que están reconocidas por la OMS (tabla 228.2). En más de 60 países, incluida la Unión Europea, se dispone de una vacuna aprobada internacionalmente de administración oral frente al cólera de células enteras destruidas con subunidad B recombinante (Dukoral, Crucell). Proporciona protección frente al cólera en áreas endémicas y protección cruzada frente a ciertas cepas de *E. coli* enterotoxigeno. Las otras dos vacunas (Shanchol, Shantha

Tabla 228.1 Antimicrobianos recomendados para el cólera*

ORGANISMO QUE HACE LA RECOMENDACIÓN	ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA
OMS [†] (se recomiendan los antibióticos en los casos con deshidratación grave)	Adultos Doxiciclina, 300 mg en dosis única por vía oral (v.o.) o Tetraciclina, 500 mg 4 veces/día × 3 días v.o. Niños Tetraciclina, 12,5 mg/kg/dosis 4 veces/día × 3 días (hasta 500 mg por dosis × 3 días) v.o.	Adultos Eritromicina, 250 mg 4 veces/día × 3 días v.o. Niños Eritromicina, 12,5 mg/kg/dosis 4 veces/día × 3 días (hasta 250 mg 4 veces/día × 3 días) v.o.
OPS [‡] (se recomiendan los antibióticos en los casos con deshidratación moderada o grave)	Adultos Doxiciclina, 300 mg v.o. en dosis única Niños Eritromicina, 12,5 mg/kg/dosis 4 veces/día × 3 días (hasta 500 mg por dosis × 3 días) o Azitromicina, 20 mg/kg en dosis única (hasta 1 g)	Adultos Ciprofloxacino, 1 g v.o. en dosis única o Azitromicina, 1 g v.o. en dosis única (primera línea en mujeres embarazadas) Niños Ciprofloxacino, 20 mg/kg v.o. en dosis única o Doxiciclina, 2-4 mg/kg v.o. en dosis única

*La selección del antibiótico se debe basar en los patrones de sensibilidad de las cepas de *Vibrio cholerae* O1 y O139 en la zona.

[†]Adaptada de World Health Organization: *The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health workers*, 4th revision, Geneva, 2005, World Health Organization.

[‡]Adaptada de Pan American Health Organization: *Recommendations for clinical management of cholera*, Washington, DC, 4 November 2010. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=10813&Itemid=1.

Tabla 228.2 Vacunas orales disponibles contra el cólera*

NOMBRE COMERCIAL DE LA VACUNA	CONTENIDO	RÉGIMEN POSOLÓGICO
Dukoral (Crucell)	1 mg de subunidad B recombinante de la toxina del cólera más 2.5×10^{10} UFC de las siguientes cepas de <i>V. cholerae</i> : El Tor Inaba muerta por formalina (Phil 6973) Inaba clásica muerta por calor (Cairo 48) Ogawa clásica muerta por calor (Cairo 50) Ogawa clásica muerta por formalina (Cairo 50)	Niños 2-6 años: 3 dosis, con intervalo de 1-6 semanas Adultos y niños >6 años: 2 dosis, con intervalo de 1-6 semanas
Shanchol (Shantha Biotech) Euvichol (Eubiologics)	<i>V. cholerae</i> O1: El Tor Inaba muerta por formalina 600 EU (Phil 6973) Inaba clásica muerta por calor 300 EU (Cairo 48) Ogawa clásica muerta por calor 300 EU (Cairo 50) Ogawa clásica muerta por formalina 300 EU (Cairo 50) <i>V. cholerae</i> O139-600 EU de la cepa 4260B muerta por formalina	Adultos y niños de ≥ 1 año: 2 dosis separadas entre sí 2 semanas

*Vacunas precalificadas por la OMS.

Biotech y Euvichol, Eubiologics) son variantes de la primera y contienen los antígenos O19 y O139 de *V. cholerae*, pero no contienen la subunidad B. Como no contienen la subunidad B, no hace falta un amortiguador para su administración, lo que reduce los costes y los recursos para su administración y facilita su aplicación.

Se ha dispuesto durante más de dos décadas de vacunas orales frente al cólera y, tras la declaración de la OMS, los países utilizan actualmente vacunas orales contra el cólera en campañas masivas de vacunación en las zonas en las que el cólera sigue siendo un problema importante. Actualmente se dispone de reservas de vacuna contra el cólera, establecidas por la OMS, y pueden acceder a ellas los países que se encuentran en riesgo, lo que complementa los esfuerzos para reducir las consecuencias del azote continuo que supone el cólera.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

forma de gaviota. Los microorganismos individuales suelen ser móviles y poseen un flagelo en uno o en ambos polos, dependiendo de las especies. Esta morfología permite que estas bacterias colonicen las superficies mucosas de los aparatos digestivo y respiratorio y que las atraviesen con un movimiento en espiral. La mayoría de los microorganismos *Campylobacter* son microaerófilos; en ocasiones son parcialmente anaerobios y son oxidasa-positivos. La mayoría se pueden transformar en formas coccoides en condiciones adversas, especialmente de oxidación.

EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo, la enteritis por *Campylobacter* es una importante causa de diarrea aguda. Los intentos de reducir la contaminación por *Campylobacter* y las prácticas seguras de manipulación han reducido la incidencia. Las infecciones por *Campylobacter* pueden transmitirse por los alimentos y el agua, y se deben, por lo general, a la ingesta de **aves** contaminadas (pollo o pavo) o **leche no pasteurizada**. Con menor frecuencia, se transmiten por el agua corriente, las mascotas del hogar (gatos, perros, hámsteres) y los animales de granja. Las infecciones son más frecuentes en zonas desfavorecidas; son prevalentes durante todo el año en las áreas tropicales y pueden mostrar picos estacionales en las regiones templadas (final de primavera, con un pico de incidencia a mediados del verano en la mayor parte de EE.UU. y un pico secundario de menor intensidad a finales de otoño). En los países industrializados, las infecciones por *Campylobacter* alcanzan un pico en la primera infancia y otro en adultos jóvenes (15-44 años). Este segundo pico no se ve en las infecciones por *Salmonella* y *Shigella*. En los países en desarrollo, son frecuentes las infecciones repetidas en la infancia, lo que lleva a mayor inmunidad y a baja incidencia de la enfermedad en la edad adulta. Se estima que cada año en EE.UU. se producen 2,5 millones de casos de infecciones por *Campylobacter*. La muerte es poco frecuente, con 50-150 notificaciones cada año. La revisión de las historias clínicas en los Países Bajos muestra que, en promedio, cada residente contrae una colonización asintomática por *Campylobacter* cada 2 años, con progresión a infección sintomática aproximadamente en el 1% de las personas colonizadas.

La enfermedad transmitida por los alimentos es la más frecuente, y se puede ver con el consumo de carne cruda o poco cocinada, así como por la contaminación cruzada por otros alimentos. Aunque los **pollos** son considerados la fuente clásica de *Campylobacter*, muchos alimentos para humanos de origen animal también pueden albergar *Campylobacter*, como los mariscos. Se ha relacionado a *C. coli* con el ganado porcino. Las aves tienen más probabilidad de estar muy contaminadas, mientras que las carnes rojas suelen tener menos microorganismos. Los productos lácteos no pasteurizados son también una fuente documentada. Además, una gran variedad de mascotas pueden transportar *Campylobacter*. Las moscas que viven en entornos contaminados pueden adquirir el microorganismo. Los microorganismos eliminados por los animales pueden contaminar las fuentes de agua. Los seres humanos pueden contraer la infección a través del agua, aunque con mucha menos frecuencia que por alimentos contaminados. La **transmisión de *Campylobacter* a través del aire** (por gotitas) se ha producido en trabajadores avícolas. El uso de antibióticos en piensos animales puede aumentar la prevalencia de cepas de *Campylobacter* resistentes a los antibióticos aisladas en seres humanos.

El ser humano se puede infectar por la exposición a tan solo 500 bacterias, aunque a menudo hace falta una dosis mayor (>9.000 bacterias) para producir enfermedad. La eficacia del inóculo depende de factores del huésped, incluidos el estado inmunitario y la acidificación del estómago. *C. jejuni* y *C. coli* pueden transmitirse de persona a persona, por vía perinatal y en guar-

Capítulo 229 *Campylobacter*

Ericka V. Hayes

Campylobacter, sobre todo *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli*, se encuentra en todo el mundo y figura entre las causas más comunes de infecciones intestinales humanas. Las manifestaciones clínicas dependen de la edad y las enfermedades de base.

ETIOLOGÍA

Hasta diciembre de 2014 se reconocían 18 especies y 6 subespecies de *Campylobacter*. La mayoría se han aislado en seres humanos y se considera que muchas son patogénicas. Las más importantes de ellas son *C. jejuni* y *C. coli*, que se cree que producen la mayoría de los casos de enteritis en seres humanos. Se han identificado más de 100 serotipos de *C. jejuni*. *C. jejuni* se ha subdividido en *C. jejuni* subespecie *jejuni* y *C. jejuni* subespecie *doulei*. Aunque *C. jejuni* subespecie *doulei* se ha aislado en seres humanos, es mucho menos frecuente, menos resistente y más difícil de aislar. En pacientes con diarrea se han aislado otras especies, como *Campylobacter fetus*, *Campylobacter lari* y *Campylobacter upsaliensis*, entre otras, aunque con mucha menos frecuencia (tabla 229.1). Las especies emergentes de *Campylobacter*, incluidas *C. concisus* y *C. ureolyticus*, se han considerado responsables de gastroenteritis aguda, enfermedad inflamatoria intestinal y peritonitis. Se han aislado otras especies de *Campylobacter* de muestras clínicas, pero su papel como patógenos no ha sido establecido.

Los microorganismos *Campylobacter* son bacilos gramnegativos, finos ($0.2-0.84 \mu\text{m}$ de ancho y $0.5-5.5 \mu\text{m}$ de largo), curvos, no formadores de esporas y, por lo general, con extremos afilados. Son más pequeños que la mayoría de los demás patógenos bacterianos intestinales y tienen una morfología variable, que incluye microorganismos cortos y con forma de coma o de S; o largos, con espirales múltiples y filamentosas, o bien con

Tabla 229.1 Especies de *Campylobacter* que causan enfermedades en el ser humano

ESPECIE	ENFERMEDAD CLÍNICA EN EL SER HUMANO	FUENTES COMUNES
<i>C. jejuni</i>	Gastroenteritis, bacteriemia, síndrome de Guillain-Barré	Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, agua
<i>C. coli</i>	Gastroenteritis, bacteriemia	Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, ostras, agua
<i>C. fetus</i>	Bacteriemia, meningitis, endocarditis, aneurisma micótico, diarrea	Ovejas, vacas, pájaros, perros
<i>C. hyoilectinalis</i>	Diarrea, bacteriemia, proctitis	Cerdos, vacas, ciervos, hámsteres, leche no pasteurizada, ostras
<i>C. lari</i>	Diarrea, colitis, apendicitis, bacteriemia, ITU	Gaviotas, agua, aves de corral, vacas, perros, gatos, monos, ostras, mejillones
<i>C. upsaliensis</i>	Diarrea, bacteriemia, abscesos, enteritis, colitis, síndrome hemolítico-urémico	Gatos, perros, otras mascotas
<i>C. concisus</i>	Diarrea, gastritis, enteritis, periodontitis	Cavidad oral humana, perros
<i>C. sputorum</i>	Diarrea, úlceras de decúbito, abscesos, periodontitis	Cavidad oral humana, vacas, cerdos, perros
<i>C. rectus</i>	Periodontitis	
<i>C. mucosalis</i>	Enteritis	Cerdos, perros
<i>C. jejuni</i> subespecie <i>doylei</i>	Diarrea, colitis, apendicitis, bacteriemia, ITU	Cerdos
<i>C. curvus</i>	Gingivitis, absceso alveolar	Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, agua, cavidad oral humana
<i>C. gracilis</i>	Abscesos de cabeza y cuello, abscesos abdominales, empiema	Perros
<i>C. cryoerophila</i>	Diarrea	Cerdos

ITU, infección del tracto urinario.

derías donde hay niños con pañales. Las personas infectadas con *C. jejuni* generalmente eliminan el microorganismo durante semanas, aunque puede prolongarse durante meses, y los niños tienden a eliminar el microorganismo durante más tiempo. El **lavado de manos** es fundamental para prevenir la propagación en estos entornos.

PATOGENIA

La mayoría de los aislados de *Campylobacter* son sensibles al ácido y, por tanto, en teoría, deberían ser erradicados en el estómago. Por ello, los modelos de la patogenia de la enteritis por *C. jejuni* incluyen mecanismos para atravesar el estómago, adherirse a las células de la mucosa intestinal y comenzar la acumulación de líquido en la luz intestinal. Las condiciones del huésped asociadas con una disminución de la acidez gástrica, como el uso de inhibidores de la bomba de protones, y los alimentos capaces de proteger a los microorganismos en tránsito a través del estómago pueden permitir que *Campylobacter* alcance el intestino. Una vez allí, *Campylobacter* puede adherirse a las células de la mucosa intestinal e invadirlas gracias a su movilidad, que incluye el uso de flagelos, a proteínas de superficie (p. ej., PEB1 y CadF), a plásmidos de gran tamaño (p. ej., pVir), a adhesinas de superficie (p. ej., JlpA) y a factores quimiotácticos. La acumulación de líquido en la luz intestinal se asocia con daño directo de las células de la mucosa como consecuencia de la invasión bacteriana y, potencialmente, de una enterotoxina y otras citotoxinas. Además, *C. jejuni* tiene mecanismos que permiten atravesar la superficie mucosa. Los factores utilizados dependen de la especie.

Los microorganismos *Campylobacter* difieren de otros patógenos bacterianos entéricos en que tienen capacidades de glucosilación ligadas a N y a O. La glucosilación ligada a N se asocia con moléculas expresadas en la superficie bacteriana, y la glucosilación ligada a O parece limitada a los flagelos. Un emparejamiento erróneo por desplazamiento de hebras en los *loci* de glucosilación da lugar a estructuras de superficie modificadas antigenicamente diferentes. Se ha formulado la hipótesis de que la variación antigenica proporciona un mecanismo para la evasión inmunitaria.

C. fetus posee una proteína de la capa S de elevado peso molecular que le confiere un alto nivel de resistencia a la destrucción mediada por el suero y a la fagocitosis. Se cree que este factor es responsable de su propensión a producir bacteriemia. *C. jejuni* y *C. coli* son generalmente sensibles a la destrucción mediada por la acción del suero, pero existen variantes resistentes al suero. Se ha sugerido que estas variantes resistentes a la acción destructora del suero pueden ser más capaces de producir la disseminación sistémica.

Después de las infecciones por *Campylobacter* se puede producir **síndrome de Guillain-Barré, artritis reactiva y eritema nudoso**. Se piensa que estas complicaciones se deben a mimetismo molecular entre el tejido nervioso, articular y dérmico y los antígenos de superficie de *Campylobacter*. La mayoría de las infecciones por *Campylobacter* no producen com-

plicaciones inmunorreactivas, lo que indica que se requieren alteraciones del huésped y otros factores, además del mimetismo molecular, para que aparezcan estas complicaciones. Se ha sugerido que la ligera inflamación causada por *Campylobacter*, por debajo del umbral que puede detectarse por endoscopia, da lugar a interferencias en los nervios intestinales, lo que lleva a la aparición de síntomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay diversas presentaciones clínicas de la infección por *Campylobacter*, dependiendo de factores del huésped como la edad, el estado de inmunocompetencia y las condiciones subyacentes. La mayoría de las veces, la infección se manifiesta como gastroenteritis, aunque también puede haber bacteriemia, infecciones neonatales y, en menos ocasiones, infecciones extraintestinales.

Gastroenteritis aguda

La gastroenteritis aguda con diarrea se debe la mayoría de las veces a la infección por *C. jejuni* (90-95%) o *C. coli*, y pocas veces por *C. lari*, *C. hyoilectinalis* o *C. upsaliensis*. Las infecciones por *C. jejuni* y *C. coli* son indistinguibles clínicamente. El periodo de incubación medio es de 3 días (intervalo: 1-7 días). Un tercio de los pacientes sintomáticos pueden tener un pródromo que consta de fiebre, cefalea, mareo y mialgias; 1-3 días después presentan dolor abdominal cólico y deposiciones sueltas y acuosas o, menos frecuentemente, sanguinolentas y con moco. En los casos graves (aproximadamente el 15%), aparece sangre en las heces 2-4 días después del comienzo de los síntomas. Más del 50% de los niños pequeños puede tener sangre en las heces. Algunos pacientes no llegan a tener diarrea, sobre todo los niños de 6-15 años de edad. La fiebre puede ser la única manifestación inicialmente, y es más pronunciada en pacientes mayores de 1 año. En este grupo de edad, entre el 60 y el 90% también presenta dolor abdominal, la mayoría de las veces periumbilical, y que en ocasiones persiste después de que las heces vuelvan a ser normales. El dolor abdominal puede simular una apendicitis, una colitis o una invaginación intestinal. Las náuseas son frecuentes, y hasta el 25% de los adultos tiene vómitos. Estos tienden a ser más comunes cuanto más joven es el paciente y tienen su máxima frecuencia en lactantes. Las infecciones por especies diferentes a *C. jejuni* y *C. coli* pueden tener una presentación más leve.

La diarrea dura aproximadamente 7 días y se resuelve espontáneamente. La infección más leve puede durar tan solo 1-2 días; el 20-30% de los pacientes seguirá teniendo síntomas durante 2 semanas y el 5-10% están sintomáticos durante más de 2 semanas. Pueden producirse recurrencias en el 5-10% de los pacientes. Se han descrito casos de gastroenteritis por *Campylobacter* persistentes o recurrentes en pacientes inmunocompetentes, en pacientes con hipogammaglobulinemia (congénita o adquirida) y en pacientes con SIDA. La infección persistente se puede parecer a la **enfermedad inflamatoria intestinal** (EII) crónica; por tanto, también se debe descartar la infección por

Campylobacter cuando se considere el diagnóstico de EII. Hay algunos datos de que la infección por *Campylobacter* también puede ser el desencadenante de la aparición de la EII. La eliminación de microorganismos en las heces de los pacientes no tratados suele durar 2-3 semanas de media, con un intervalo que oscila entre algunos días y varios meses. La eliminación de microorganismos tiende a ser relativamente más prolongada en los niños pequeños. En los pacientes apendicectomizados durante una infección por *C. jejuni* se puede encontrar una apendicitis aguda, una linfadenitis mesentérica o una ileocolitis.

Bacteriemia

Se ha visto bacteriemia transitoria en fases tempranas de la infección aguda en el 0,1-1% de los pacientes. Con excepción de la bacteriemia debida a *C. fetus*, la bacteriemia por *Campylobacter* se produce con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas o con inmunodeficiencias, como el VIH; en personas con malnutrición; y en personas muy ancianas o muy jóvenes. También se ha descrito bacteriemia en pacientes sin enfermedades previas. La mayoría de los casos de bacteriemia son asintomáticos. *C. fetus* provoca bacteriemia en los adultos con o sin infección focal identificable, por lo general en el contexto de enfermedades de base como tumores malignos, inmunodeficiencia o diabetes mellitus. Cuando es sintomática, la bacteriemia por *C. jejuni* cursa con fiebre, cefalea, malestar general y dolor abdominal. En los casos de enfermedad prolongada, la fiebre intermitente o recidivante se asocia con diaforesis nocturna, escalofríos y pérdida de peso. Puede haber letargo y confusión, pero los signos focales neurológicos son infrecuentes en ausencia de una enfermedad cerebrovascular o una meningitis. Se puede encontrar una leucocitosis moderada con desviación izquierda. Se han descrito presentaciones variables, como bacteriemia transitoria asintomática, septicemia rápidamente mortal y bacteriemia prolongada de 8-13 semanas.

Infecciones focales extraintestinales

Las infecciones focales causadas por *C. jejuni* son infrecuentes y se producen principalmente en recién nacidos o en pacientes inmunodeprimidos. Se han descrito infecciones en múltiples localizaciones, como meningitis, neumonía, tromboflebitis, pancreatitis, colecistitis, ileotiflitis, infección del tracto urinario, artritis, peritonitis, ileocectitis, pericarditis y endocarditis. *C. fetus* muestra predilección por el endotelio vascular, lo que da lugar a endocarditis, pericarditis, tromboflebitis y aneurismas micóticos. *C. hyoilealis* se ha relacionado con casos de proctitis, *C. upsaliensis* con abscesos de mama y *C. rectus* con periodontitis.

Infecciones perinatales

La mayoría de las veces, las infecciones perinatales se contraen en el momento del parto de una madre infectada o que elimina *Campylobacter*. Las infecciones maternas por *C. fetus* y *C. jejuni* pueden cursar de manera asintomática y pueden culminar en un aborto, un recién nacido muerto, un parto prematuro o una infección neonatal con septicemia y meningitis. Las infecciones perinatales graves son poco frecuentes; la mayoría de las veces se deben a *C. fetus*, y raras veces a *C. jejuni*. La infección neonatal por *C. jejuni* se asocia con diarrea que puede ser sanguinolenta. También se ha descrito infección nosocomial en plantas de maternidad.

DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de la enteritis por *Campylobacter* es similar a la de la enteritis producida por otras bacterias patogénicas. En el diagnóstico diferencial se deben incluir *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas*, *Vibrio parahaemolyticus* y la amebiasis. En casi el 75% de los casos se observan leucocitos fecales y en el 50% de los casos se encuentra sangre en las heces (con mayor frecuencia en pacientes pediátricos). Se debe sospechar *Campylobacter* en pacientes con heces sanguinolentas, fiebre y dolor abdominal.

El diagnóstico de enteritis por *Campylobacter* se confirma, por lo general, tras la identificación del microorganismo en los cultivos de heces o de muestras rectales obtenidas con hisopo. El aislamiento es más probable con medios selectivos, como agar-CAMPY en condiciones microaerófilas (5-10% de oxígeno), con dióxido de carbono al 1-10% y con algo de hidrógeno. Algunas cepas de *C. jejuni* crecen mejor a 42 °C. El crecimiento en medios sólidos permite obtener colonias pequeñas (0,5-1 mm), ligeramente elevadas y lisas. Los microorganismos se pueden identificar en el estudio microscópico de las heces aproximadamente en el 50% de los casos de infección conocida por *Campylobacter*. La tinción de Gram es todavía menos sensible. El coprocultivo tiene una sensibilidad mayor del 90% y es el método diagnóstico estándar. La mayoría de las veces se detecta crecimiento visible en el coprocultivo en 1-2 días. El crecimiento visible en los hemocultivos a menudo no se observa hasta 5-14 días después de la inoculación.

El cultivo habitual puede ser adecuado para el aislamiento de *C. jejuni*, porque generalmente hay un gran número de bacterias. Sin embargo, como las bacterias del género *Campylobacter* crecen más lentamente que otras bacterias intestinales en las condiciones habituales, el cultivo habitual puede no ofrecer datos diagnósticos por el sobrecrecimiento de otras bacterias intestinales. Puede enriquecerse el cultivo de *Campylobacter*, cuando sea necesario, con métodos selectivos. Sin embargo, los medios de cultivo selectivos desarrollados para incrementar el aislamiento de *C. jejuni* pueden inhibir el crecimiento de otras especies de *Campylobacter*. Se dispone de métodos de filtración que facilitan el cribado de *Campylobacter* al seleccionarlo por su pequeño tamaño. Estos métodos permiten el cultivo posterior de la muestra enriquecida en un medio sin antibióticos, lo que aumenta la tasa de aislamiento de los microorganismos *Campylobacter* inhibidos por los antibióticos presentes en los medios de cultivo selectivo estándar. El aislamiento de *Campylobacter* de localizaciones normalmente estériles no requiere procedimientos de enriquecimiento. En la práctica clínica, no es necesario determinar la especie de *Campylobacter*, porque la enfermedad clínica es la misma. Se puede realizar la distinción entre especies cuando sea necesario, y en laboratorios especializados se puede realizar la tipificación de las cepas cuando sea preciso para fines epidemiológicos.

Tradicionalmente, para el diagnóstico rápido de la enteritis por *Campylobacter*, se emplea la tinción directa de carbol-fucsina en un frotis de heces, la prueba de anticuerpos de fluorescencia indirecta, la microscopía de campo oscuro o la aglutinación en látex. La reacción en cadena de la polimerasa es más específica y sensible, y cada vez se emplea más como prueba rápida en heces, habitualmente agrupada en una prueba multiplex con otras pruebas para bacterias, virus y parásitos. En este momento se sigue recomendando confirmar todas las pruebas rápidas positivas con cultivo, que también permite estudiar la sensibilidad y es útil en epidemiología. También se puede realizar el diagnóstico serológico. Esto es especialmente importante en pacientes con artritis reactiva de inicio tardío o síndrome de Guillain-Barré, porque estos pacientes pueden tener coprocultivos negativos en el momento de la presentación clínica de estas complicaciones crónicas.

COMPLICACIONES

Los pacientes con inmunodeficiencias como la hipogammaglobulinemia, los enfermos desnutridos o aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) pueden sufrir infecciones graves y prolongadas por *C. jejuni*. En los pacientes con SIDA, se observa un incremento de la frecuencia y de la gravedad de las infecciones por *C. jejuni*; la gravedad se correlaciona de manera inversamente proporcional al recuento de CD4. Las complicaciones pueden incluir procesos agudos, como ya se ha descrito, y complicaciones de inicio tardío que pueden manifestarse después de la resolución de la infección aguda. Las complicaciones de inicio tardío más frecuentes son artritis reactiva y síndrome de Guillain-Barré.

Artritis reactiva

La artritis reactiva puede aparecer en los casos de enteritis por *Campylobacter* de adolescentes y adultos, especialmente en los pacientes positivos para HLA-B27 (v. cap. 182). La artritis reactiva se produce hasta en el 3% de los pacientes, aunque el 13% puede tener síntomas articulares. La mayoría de las veces, esta manifestación aparece 1-2 semanas después del inicio de la diarrea, aunque se ha visto 5-40 días después. Afecta principalmente a grandes articulaciones y se resuelve sin dejar secuelas. La artritis suele ser migratoria y no se acompaña de un cuadro febril. El líquido sinovial carece de bacterias. La artritis responde bien a los antiinflamatorios no esteroideos y habitualmente se resuelve después de 1 semana a varios meses. También aparece una artritis reactiva con conjuntivitis, uretritis y exantema (incluido el eritema nudoso), pero es menos frecuente.

Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una enfermedad desmielinizante aguda del sistema nervioso periférico caracterizada clínicamente por un cuadro de parálisis flácida aguda, y es la causa más frecuente de parálisis neuromuscular en todo el mundo (v. cap. 634). El SGB conlleva una mortalidad de alrededor del 2%, y cerca del 20% de los pacientes con SGB tendrán secuelas neurológicas graves. Se ha identificado a *C. jejuni* como el desencadenante hasta en el 40% de los pacientes con SGB, y se relacionó sobre todo con los serotipos Penner O19 y O41. Se ha descrito 1-12 semanas después de la gastroenteritis por *C. jejuni* en 1 de cada 1.000 infecciones por dicha bacteria. *C. jejuni* se aísla en los coprocultivos realizados en los pacientes con SGB al inicio de los síntomas neurológicos en más del 25% de las ocasiones. Los estudios serológicos indican que el 20-45% de los pacientes con SGB ha sufrido una infección reciente por *C. jejuni*. El mimetismo molecular entre el gangliósido GM₁ del tejido nervioso y los antígenos de superficie

de *Campylobacter* puede ser el factor desencadenante del SGB asociado a *Campylobacter*. La variante de Miller-Fisher, que afecta fundamentalmente a los pares craneales, se caracteriza por ataxia, arreflexia y oftalmoplejía, y se debe a anticuerpos que producen reacción cruzada con el gangliósido GQ1b de la mielina de los pares craneales. El serotipo más frecuente en esta variante es Penner O2. Cuando se asocia a *Campylobacter*, el SGB tiene más probabilidad de ser de la forma axonal y tiene peor pronóstico, con una recuperación más lenta y más secuelas neurológicas. El tratamiento del SGB consiste en medidas de apoyo, administración intravenosa de inmunglobulinas y plasmaférésis.

Otras complicaciones

Se ha descrito una nefropatía por inmunoglobulina A y glomerulonefritis por inmunocomplejos con antígenos de *C. jejuni* en los riñones. La infección por *Campylobacter* se ha asociado también con anemia hemolítica y síndrome hemolítico-urémico.

TRATAMIENTO

El tratamiento principal de la gastroenteritis por *Campylobacter* en los niños consiste en la reposición de líquidos, la corrección del desequilibrio electrolítico y las medidas de apoyo. Los fármacos que disminuyen la motilidad intestinal están contraindicados, porque pueden prolongar la evolución de la enfermedad o desencadenar un desenlace mortal. El empleo de antibióticos en los pacientes sanos con una gastroenteritis no complicada es controvertido. Algunos estudios sugieren que la utilización de antibióticos en las fases iniciales de la enfermedad puede acortar la duración de los síntomas (en una media de 1,3 días) y el periodo de eliminación intestinal de los microorganismos. Los antibióticos se recomiendan en pacientes con heces sanguinolentas, fiebre elevada o curso clínico grave, así como en niños immunocomprometidos o con enfermedades subyacentes y en personas con alto riesgo de desarrollar enfermedad grave (p. ej., las embarazadas). Las infecciones extraintestinales (p. ej., la bacteriemia) también deben tratarse con antibióticos.

La mayor parte de los aislados de *Campylobacter* son sensibles a macrólidos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclínas y clindamicina (aunque para los últimos tres no hay datos de eficacia clínica, solo datos *in vitro*), y son resistentes a cefalosporinas, penicilinas y trimetoprima. Se ha descrito resistencia a tetraciclínas, macrólidos y, con mayor frecuencia, a fluoroquinolonas. La **resistencia a los antibióticos** en *C. jejuni* se ha convertido en un serio problema en todo el mundo. Ha aumentado la resistencia a macrólidos en áreas como Tailandia e Irlanda, mientras que se ha descrito resistencia a fluoroquinolonas en España y Hungría y en múltiples países en desarrollo, en más del 50% de las cepas de *Campylobacter* cultivadas. La resistencia a fluoroquinolonas sigue aumentando en EE.UU., y se relaciona con su uso veterinario y en productos alimentarios, además de su adquisición a través de viajeros. Los aislados de *Campylobacter* resistentes a eritromicina son poco habituales en EE.UU. y, por ello, la **azitromicina** es el fármaco de elección si es necesario tratamiento, especialmente en pacientes pediátricos. Se debe determinar la sensibilidad a los fármacos en los pacientes que no responden al tratamiento o en cualquier paciente que presente infección invasiva o extraintestinal. La septicemia se trata con antibióticos parenterales, como meropenem o imipenem, con o sin un aminoglucósido. Las infecciones extraintestinales también se deben tratar con antibióticos. Respecto a la infección extraintestinal causada por *C. fetus*, se aconseja un tratamiento prolongado. Se han descrito aislados de *C. fetus* resistentes a eritromicina y a fluoroquinolonas, por lo que el tratamiento empírico de las infecciones graves por *C. fetus* debe evitar estos antibióticos hasta disponer de resultados de sensibilidad.

PRONÓSTICO

Aunque la gastroenteritis por *Campylobacter* suele ser un cuadro autolimitado, los niños immunodeprimidos, incluidos los niños con SIDA, pueden sufrir un curso grave o prolongado. La septicemia en los recién nacidos y en los huéspedes immunodeprimidos presenta un mal pronóstico, con una mortalidad estimada del 30-40%. El pronóstico posterior depende de las secuelas secundarias que puedan aparecer.

PREVENCIÓN

La mayor parte de las infecciones por *Campylobacter* en el ser humano son esporádicas y se adquieren a partir de animales infectados o de alimentos o agua contaminados. Entre las medidas dirigidas a disminuir el riesgo de transmisión, se incluyen cocinar por completo las carnes; evitar que se vuelvan a contaminar una vez cocinadas no empleando las mismas superficies, los mismos utensilios o los mismos recipientes para los alimentos cocinados y no cocinados; y evitar los productos lácteos no pasteurizados. Además, es

importante asegurarse de que las fuentes de agua no se encuentran contaminadas y de que el agua se mantiene en recipientes limpios. Se debe evitar el contacto con animales infectados. No hace falta un aislamiento específico, y son suficientes las **precauciones habituales**, aunque, en un contexto clínico u hospitalario, se deben instaurar **medidas de aislamiento** en el caso de niños con incontinencia. Sin embargo, los niños que llevan pañales no deben acudir a la guardería hasta que haya desaparecido la diarrea. La lactancia materna parece reducir la enfermedad sintomática por *Campylobacter*, pero no disminuye la colonización.

Se han evaluado diversas pautas de inmunización con microorganismos vivos atenuados, vacunas de subunidades y vacunas completas de microorganismos muertos. Actualmente no se dispone de ninguna vacuna.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 230

Yersinia

Ericka V. Hayes

El género *Yersinia*, miembro de la familia Enterobacteriaceae, comprende más de 14 especies, 3 de las cuales son claros patógenos del ser humano. *Yersinia enterocolitica* es, con diferencia, la especie de *Yersinia* que con mayor frecuencia causa enfermedades en el ser humano y produce un cuadro de fiebre, dolor abdominal que puede remediar una apendicitis y diarrea. *Yersinia pseudotuberculosis* se asocia sobre todo a una linfadenitis mesentérica. *Yersinia pestis* es el agente causante de la **peste** y produce típicamente linfadenitis febril aguda (peste bubónica) y, con menor frecuencia, un cuadro de peste septicémica, neumónica, faríngea o meningea. Otros microorganismos *Yersinia* son causas poco frecuentes de infecciones en el ser humano, y su identificación indica a menudo la existencia de inmunodeficiencia.

Yersinia es enzoótica y puede colonizar las mascotas. La infección del ser humano suele ser casual y la mayoría de las veces se debe al contacto con animales infectados o sus tejidos, tras la ingesta de carne, leche o agua contaminadas o, en el caso de *Y. pestis*, por la picadura de pulgas infectadas o inhalación de gotitas respiratorias (de humano, perro, gato). La asociación con enfermedades humanas es menos clara para *Yersinia frederiksenii*, *Yersinia intermedia*, *Yersinia kristensenii*, *Yersinia aldovae*, *Yersinia bercovieri*, *Yersinia mollarettii*, *Yersinia rohdei* y *Yersinia ruckeri*. Algunos aislados de *Yersinia* se replican a bajas temperaturas (1-4 °C) o sobreviven a altas temperaturas (50-60 °C). Así, la preparación y el almacenamiento corrientes de alimentos y los métodos de pasteurización habituales podrían no limitar el número de bacterias. La mayoría son sensibles a los agentes oxidantes.

230.1 *Yersinia enterocolitica*

Ericka V. Hayes

ETIOLOGÍA

Yersinia enterocolitica es un cocobacilo grande, gramnegativo, que presenta poca o ninguna bipolaridad tras su tinción con azul de metileno o carbol-fucsina. Fermenta la glucosa y la sacarosa, pero no la lactosa; es oxidasa-negativo y reduce el nitrato a nitrito. Estos anaerobios facultativos crecen bien en los medios de cultivo convencionales y son móviles a 22 °C, pero no a 37 °C. La temperatura de crecimiento óptima es de 25-28 °C; sin embargo, el microorganismo puede crecer a la temperatura del frigorífico. *Y. enterocolitica* comprende diversos serotipos patogénicos y no patogénicos. Tiene seis biotipos diferentes (1A, 1B y 2-5). *Y. enterocolitica* depende de otras bacterias para la captación de hierro, y las condiciones asociadas a **sobrecarga de hierro** aumentan el riesgo de infección.

EPIDEMIOLOGÍA

Y. enterocolitica se transmite al ser humano a través de los alimentos, el agua, el contacto con animales y por medio de hemoderivados contaminados. La transmisión perinatal es posible. *Y. enterocolitica* parece tener una distribución mundial, pero es una causa poco frecuente de diarrea tropical. En

2014 la incidencia de la infección por *Y. enterocolitica*, confirmada por cultivo en EE.UU., fue de 0,28 por cada 100.000 personas (disminución del 52% respecto a la incidencia en 1996-1998). La infección puede ser más frecuente en el norte de Europa. La mayor parte de las infecciones se producen en niños menores de 5 años (incidencia: 1,6-1,9 por cada 100.000 personas), y la mayoría en los menores de 1 año. Se estima que *Y. enterocolitica* es responsable del 5% de las enfermedades secundarias a patógenos intestinales bacterianos importantes en niños menores de 5 años en EE.UU. Los casos son más frecuentes en los meses fríos y en varones.

Los reservorios naturales de *Y. enterocolitica* son cerdos, roedores, conejos, ovejas, vacas, caballos, perros y gatos; los **cerdos** son el principal reservorio animal. El contacto directo o indirecto con animales, incluidos mascotas, otros animales domesticados y animales salvajes, puede ser responsable de menos del 1% de los casos de enfermedad intestinal causada por *Y. enterocolitica*. Los cultivos y las técnicas de biología molecular han demostrado la presencia del microorganismo en múltiples alimentos y bebidas, como zumo de vegetales, leche pasteurizada, zanahorias y el agua. El consumo de agua o alimentos contaminados, especialmente carne de cerdo poco hecha, es la forma más frecuente de transmisión a los seres humanos. Una fuente de infecciones esporádicas por *Y. enterocolitica* son las **asaduras de cerdo** comestibles (menuhillos, callos), un plato tradicional en el sureste de EE.UU., así como en Latinoamérica, con frecuencia consumido durante el invierno. La infección se suele dar en los niños pequeños de la familia por la contaminación de botellas y comida durante la preparación de las asaduras. En un estudio se observó que el 71% de las cepas aisladas en las infecciones del ser humano eran indistinguibles de las cepas aisladas de los cerdos. *Y. enterocolitica* representa un riesgo laboral para los carniceros.

Debido en parte a su capacidad de multiplicarse a temperaturas de refrigerador, *Y. enterocolitica* se transmite en ocasiones por la inyección intravenosa de líquidos contaminados, como los hemoderivados.

Los pacientes que padecen enfermedades que producen sobrecarga de hierro tienen más riesgo de presentar infecciones por *Yersinia*.

PATOGENIA

La vía de entrada más común de las infecciones por *Yersinia* es el aparato digestivo, donde puede producir úlceras en la mucosa del ileon, lesiones necróticas en las placas de Peyer y **linfadenitis mesentérica**. Si se produce septicemia, se encuentran lesiones supurativas en los órganos infectados. La infección puede desencadenar una **artritis reactiva** o un **eritema nudoso**, en particular en individuos positivos para HLA-B27.

Los rasgos de virulencia de los biotipos patogénicos (1B y 2-5) son codificados por genes cromosómicos y un plásmido de virulencia de 70 kb muy conservado (pYV/pCD). Los genes cromosómicos controlan la producción de enterotoxinas termoestables y el plásmido permite la penetración en la pared intestinal. Los mecanismos patogénicos fundamentales son la adherencia, la invasión y la producción de toxinas. Las bacterias invaden principalmente el epitelio intestinal en las placas de Peyer del ileon. Después de la invasión, la secreción de tipo III de tres proteínas antifagocitarias protege a *Yersinia* de la respuesta inmunitaria de los macrófagos locales. Desde las placas de Peyer, las bacterias pueden diseminarse y producir enfermedad local o sistémica. Parece que se requiere la movilidad para que *Y. enterocolitica* sea patogénica. Los serogrupos que causan con mayor frecuencia enfermedades en el ser humano son el O:3, el O:8, el O:9 y el O:5,27. *Yersinia* no produce sideróforos y utiliza sideróforos análogos de otras bacterias o los depósitos de hierro quelados por el anfitrión para desarrollarse, lo que hace que las personas con sobrecarga de hierro, como los pacientes con hemocromatosis, talasemia o drepanocitosis, presenten un riesgo superior de contraer la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad suele presentarse como una enterocolitis con diarrea, fiebre y dolor abdominal. La enteritis aguda es más frecuente en los niños más pequeños, mientras que los niños mayores y los adolescentes pueden sufrir un cuadro de linfadenitis mesentérica que puede simular una apendicitis. El periodo de incubación habitualmente es de 4-6 días tras la exposición (intervalo: 1-14 días). Las heces pueden ser acuosas o contener leucocitos o, en menos ocasiones, sangre macroscópica y moco. La duración de la diarrea suele ser mayor en *Y. enterocolitica* que en otras causas de gastroenteritis aguda, con un intervalo de 12-22 días, según varios estudios. Suele haber fiebre. Cabe destacar que en la presentación hay faringitis prominente en un 20% de los pacientes, lo que puede ayudar a diferenciar esta infección de otras causas de gastroenteritis. *Y. enterocolitica* se elimina con las heces durante 1-4 semanas. Los familiares que conviven con un paciente pueden ser colonizados de modo asintomático por el microorganismo. La septicemia

por *Y. enterocolitica* es menos frecuente y suele observarse sobre todo en los lactantes más pequeños (menores de 3 meses) y en las personas inmunodeprimidas. La infección sistémica puede asociarse con la formación de abscesos hepáticos y esplénicos, osteomielitis, artritis séptica, meningitis, endocarditis y aneurismas micóticos. Con menos frecuencia, se asocia con faringitis exudativa, neumonía, empiema, absceso pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Entre las complicaciones reactivas, se incluyen eritema nudoso, artritis reactiva y, raras veces, uveítis. Estas manifestaciones pueden ser más frecuentes en poblaciones seleccionadas (Europa del norte), en asociación con el HLA-B27 y en mujeres.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico habitualmente se hace aislando el microorganismo, generalmente en las heces. *Y. enterocolitica* se cultiva fácilmente a partir de localizaciones normalmente estériles, pero requiere procedimientos especiales para el aislamiento a partir de las heces, donde otras bacterias podrían crecer en exceso. *Yersinia* tiene que cultivarse en agar selectivo (cefisulodina-irgasán-novobiocina [CIN]) a 25-28 °C para mejorar el rendimiento del cultivo. Si se sospecha un serogrupo 0:3, se tiene que usar agar MacConkey a 25-28 °C. También se dispone de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex. Muchos laboratorios no realizan de modo rutinario pruebas para detectar *Y. enterocolitica*. Los procedimientos dirigidos a este microorganismo se deben solicitar de manera específica. Una historia de contacto con posibles fuentes ambientales de *Yersinia*, junto con la detección de leucocitos fecales, son indicadores útiles de la necesidad de practicar pruebas en relación con *Y. enterocolitica*. El aislamiento de *Yersinia* en un coprocultivo debe acompañarse de pruebas que confirmen que el microorganismo aislado es un patógeno. Es posible hacer serodiagnóstico, pero su utilidad es limitada debido a la reactividad cruzada.

Diagnóstico diferencial

La presentación clínica es similar a otras formas de enterocolitis bacteriana. Entre las consideraciones más importantes se incluyen *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* enteroinvasivo, *Y. pseudotuberculosis* y, en ocasiones, enfermedad diarréica relacionada con *Vibrio*. También se deben considerar la amebiasis, la apendicitis, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la diverticulitis y la colitis pseudomembranosa.

TRATAMIENTO

La enterocolitis en un paciente inmunocompetente es un cuadro autolimitado y no se obtiene beneficio alguno con un tratamiento antibiótico. Los pacientes con infección sistémica y los niños muy pequeños, en los que la septicemia es frecuente, deben ser tratados. Las cepas de *Yersinia* habitualmente son sensibles a la trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX), los aminoglucósidos, las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas, aunque recientemente se han descrito cepas resistentes a quinolonas. *Y. enterocolitica* produce β-lactamasas, responsables de la resistencia a las penicilinas y las cefalosporinas de primera generación. El tratamiento empírico recomendado en los niños, por su actividad frente a la mayoría de las cepas y ser bien tolerado, es la combinación TMP-SMX para la **enterocolitis** (generalmente un ciclo de 5 días). En las **infecciones más graves**, como en los casos de bacteriemia, las cefalosporinas de tercera generación, asociadas o no a aminoglucósidos, han mostrado ser eficaces, y habitualmente se administra un ciclo de tratamiento de 3 semanas, con el posible cambio a tratamiento oral. Los pacientes en tratamiento con deferoxamina deben suspender la terapia quelante del hierro durante el tratamiento de las infecciones por *Y. enterocolitica*, especialmente ante casos de infecciones gastrointestinales (GI) complicadas o infecciones extraintestinales.

COMPLICACIONES

La infección por *Y. enterocolitica* se asocia con artritis reactiva, eritema nudoso, eritema multiforme, anemia hemolítica, trombocitopenia y diseminación sistémica de la infección. La septicemia es más frecuente en los niños más pequeños, y la artritis reactiva en los pacientes más mayores. La artritis parece estar mediada por inmunocomplejos, que se forman como consecuencia del mimetismo antigénico; no se aíslan microorganismos viables en las articulaciones afectadas.

PREVENCIÓN

Las medidas preventivas deben concentrarse en la reducción del contacto con las fuentes ambientales de *Yersinia*. Se debe avisar a las familias del riesgo durante la preparación de las asaduras de cerdo, en especial si hay niños pequeños en el hogar. Las mayores posibilidades de éxito de reducir

las infecciones pasan por la rotura o la esterilización de la cadena desde los reservorios animales hasta el ser humano, y las técnicas que se deben aplicar han de adaptarse al tipo de reservorio presente en cada área geográfica. No se dispone de vacuna aprobada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

230.2 *Yersinia pseudotuberculosis*

Ericka V. Hayes

Yersinia pseudotuberculosis presenta una distribución mundial. La enfermedad por *Y. pseudotuberculosis* es menos frecuente que la enfermedad por *Y. enterocolitica*. La forma de presentación más frecuente es una **linfadenitis mesentérica** que simula una apendicitis. *Y. pseudotuberculosis* también puede producir un cuadro similar al del síndrome de Kawasaki en alrededor del 8% de los casos.

ETIOLOGÍA

Y. pseudotuberculosis es un pequeño coccobacilo gramnegativo aerobio y anaerobio facultativo. Igual que *Y. enterocolitica*, fermenta la glucosa y no fermenta la lactosa; es oxidasa-negativo, produce catalasa y desdobra la urea, y comparte muchas características morfológicas y de cultivo. Se diferencia de *Y. enterocolitica* desde el punto de vista bioquímico por la actividad de la ornitina descarboxilasa; por la fermentación de sacarosa, sorbitol y celobiosa; y por otras pruebas, aunque pueden observarse algunas coincidencias entre ambas especies. La diferenciación entre las dos especies también se puede realizar mediante el antisero frente a los antígenos somáticos O y valorando la sensibilidad a los fagos de *Yersinia*. Se han descrito secuencias de ADN que son específicas de las distintas subespecies de *Yersinia* y permiten la diferenciación directa por sondas y cebadores específicos de *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica*. *Y. pseudotuberculosis* se encuentra más emparentada filogenéticamente con *Y. pestis* que con *Y. enterocolitica*.

EPIDEMIOLOGÍA

Y. pseudotuberculosis es un microorganismo zoonótico, con reservorios en roedores salvajes, conejos, ciervos, animales de granja, diversas aves y animales domésticos como los gatos y los canarios. La transmisión al ser humano se realiza por medio del consumo de animales contaminados o por el contacto con ellos, o tras el contacto con una fuente ambiental contaminada por estos animales. Se han publicado evidencias directas de la transmisión de *Y. pseudotuberculosis* al ser humano por consumo de lechuga y zanahorias crudas. El microorganismo está distribuido en todo el mundo; sin embargo, las infecciones se notifican con más frecuencia en Europa, en niños varones y en invierno. Durante 1996-2014, FoodNet notificó 224 casos de infecciones secundarias a *Y. pseudotuberculosis* en EE.UU., con una incidencia media anual de 0,03 por cada 100.000 personas. En comparación con las infecciones por *Y. enterocolitica*, las infecciones producidas por *Y. pseudotuberculosis* tienen más probabilidad de ser invasivas y de producirse en adolescentes y adultos. Las enfermedades con sobrecarga de hierro, la infección por el VIH u otras inmunodeficiencias y otras enfermedades debilitantes (como la cirrosis hepática) pueden predisponer a las infecciones invasivas por *Y. pseudotuberculosis*.

PATOGENIA

Los signos característicos de la infección son la ulceración de la mucosa del colon y el ileón y la linfadenitis mesentérica. Pueden observarse granulomas epiteloides necrosantes en los ganglios linfáticos mesentéricos, aunque el apéndice con frecuencia se encuentra normal, tanto macroscópica como microscópicamente. Los ganglios mesentéricos a menudo constituyen la única fuente de aislamiento de los microorganismos. Los antígenos de *Y. pseudotuberculosis* se unen directamente a las moléculas de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II y originan **superantígenos**, que dan lugar al cuadro clínico similar al **síndrome de Kawasaki** producido por este microorganismo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma de presentación clínica más frecuente es una **seudoadenitis** y la adenitis mesentérica con dolor abdominal, hipersensibilidad en la fossa ilíaca derecha, fiebre y leucocitosis. Es poco común encontrar enterocolitis o diseminación extraintestinal. La infección extraintestinal producida por *Y. pseudotuberculosis* se asocia con sobrecarga de hierro, diabetes mellitus y enfermedad hepática crónica. Puede observarse afectación renal con

nefritis tubulointersticial, azoemia, piuria y glucosuria. La infección por *Y. pseudotuberculosis* se puede manifestar como una enfermedad similar al síndrome de Kawasaki, con fiebre de 1-6 días de duración; lengua de fresa; eritema faríngeo; exantema escarlatiniforme; labios agrietados, rojos y tumefactos; conjuntivitis; piuria estéril; descamación periungueal y trombocitosis. Algunos de estos niños presentan alteraciones coronarias. Otras manifestaciones poco habituales son artritis séptica, hemorragia GI baja masiva, infección vascular protésica postaneurismática y encefalopatía aguda.

DIAGNÓSTICO

Puede emplearse la PCR del tejido afectado para identificar *Y. pseudotuberculosis*; el aislamiento por cultivo puede requerir más tiempo. *Y. pseudotuberculosis* suele aislarse a partir del cultivo de los ganglios linfáticos mesentéricos obtenidos durante la apendicectomía. La TC o la ecografía abdominal en los niños con fiebre de origen desconocido y dolor abdominal puede revelar un cuadro característico consistente en hiperplasia de los ganglios linfáticos mesentéricos y engrosamiento del ileon terminal, con o sin hallazgos peritoneales, como inflamación del apéndice y líquido peritoneal. Rara vez se recupera *Y. pseudotuberculosis* de las heces. Se dispone de procedimientos serológicos en laboratorios especializados.

Diagnóstico diferencial

Se debe realizar con la apendicitis (con mayor frecuencia), la enfermedad inflamatoria intestinal y otras infecciones intraabdominales. El síndrome de Kawasaki, las infecciones por estafilococos o estreptococos, la leptospirosis, el síndrome de Stevens-Johnson y las colagenosis vasculares, entre las que se incluye la artritis reumatoide juvenil idiopática de comienzo agudo, pueden simular la enfermedad con un síndrome de fiebre prolongada y exantema. También hay que considerar la colitis por *C. difficile*, la meningitis, la encefalitis, las artropatías enteropáticas, la pancreatitis aguda, la sarcoidosis, el síndrome del shock tóxico, la fiebre tifoidea y la colitis ulcerosa.

TRATAMIENTO

La linfadenitis mesentérica no complicada causada por *Y. pseudotuberculosis* es un cuadro autolimitado que no requiere tratamiento antibiótico. Hay pocos datos sobre el tratamiento óptimo y su duración. Las infecciones por *Y. pseudotuberculosis* generalmente se pueden tratar igual que las que produce *Y. enterocolitica*. Los casos de bacteriemia confirmados mediante cultivo deben tratarse con una cefalosporina de tercera generación con o sin un aminoglucósido, TMP-SMX, una fluoroquinolona o cloranfenicol.

COMPLICACIONES

Se ha descrito la formación de aneurismas coronarios. Tras la infección, se puede desarrollar un eritema nudoso o una artritis reactiva. Se ha descrito la formación de aneurismas coronarios con un cuadro que se manifiesta como síndrome de Kawasaki. Las complicaciones locales poco habituales de la enfermedad GI son perforación, obstrucción e invaginación.

PREVENCIÓN

La infección podría prevenirse evitando la exposición a los animales potencialmente infectados y mediante una correcta manipulación de los alimentos. El carácter esporádico de la enfermedad dificulta la aplicación de medidas preventivas dirigidas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

230.3 Peste (*Yersinia pestis*)

Ericka V. Hayes

ETIOLOGÍA

Yersinia pestis es un coccobacilo gramnegativo, anaerobio facultativo, pleomorfo, inmóvil y no formador de esporas. Es un agente potencial de bioterrorismo. Evolucionó a partir de *Y. pseudotuberculosis* mediante la adquisición de cambios cromosómicos y factores asociados a plásmidos, que son esenciales para la virulencia y para sobrevivir en los huéspedes mamíferos y en las pulgas. *Y. pestis* comparte las características tincionales bipolares de *Y. pseudotuberculosis* y puede diferenciarse por medio de reacciones bioquímicas, serología, sensibilidad a ciertos fagos y ciertas técnicas moleculares. *Y. pestis* aparece en tres biovariedades: Antigua (África), Medievalis (Asia central) y Orientalis (diseminada ampliamente).

EPIDEMIOLOGÍA

La peste es una enfermedad endémica en al menos 24 países. Se notifican alrededor de 3.000 casos anuales en todo el mundo, con unas 100-200 muertes. La peste es infrecuente en EE.UU. (0-40 casos/año); la mayoría de estos casos se producen al oeste de una línea trazada desde la parte oriental de Texas hasta la parte oriental de Montana, con el 80% de los casos confinados a California, Nuevo México, Arizona y Colorado. En 2015 hubo un brote de 11 casos (con 3 muertes) en 4 meses, relacionados con la exposición en el Yosemite National Park, en las montañas de Sierra Nevada, en California. La forma epidémica de la enfermedad mató a alrededor del 25% de la población de Europa durante la Edad Media en una de las varias epidemias y pandemias que se produjeron. La epidemiología de la peste **epidémica** implica la extensión de la infección a partir de los reservorios zoonóticos a las ratas urbanas, *Rattus ratus* y *Rattus norvegicus*, y de las pulgas de estas ratas al ser humano. Ya no se producen epidemias. Se supone que la presión selectiva ejercida por las pandemias de peste en la Europa medieval ha producido un aumento de una mutación por delección en el gen que codifica CCR5 (CCR5-Δ32). La mayor frecuencia de esta mutación en las poblaciones europeas dota a alrededor del 10% de los descendientes europeos de resistencia relativa a la adquisición de VIH-1.

El modo de transmisión más común de *Y. pestis* al ser humano es a través de la **picadura de pulgas**. Históricamente, se pensaba que la mayor parte de las infecciones en humanos habían sido producidas por picaduras de pulgas que adquirieron la infección alimentándose de ratas urbanas infectadas. Con menor frecuencia, la infección es causada por el contacto con fluidos o tejidos corporales infectados o por la inhalación de las secreciones respiratorias de los animales infectados. Actualmente, la mayor parte de los casos de peste secundarios al contacto directo con animales o a la inhalación de secreciones de animales se relacionan con los **gatos** o **perros** domésticos. Puede producirse la transmisión directa entre seres humanos por la inhalación de gotitas, aunque es muy poco probable. También se ha descrito la transmisión de *Y. pestis* en el laboratorio. La **peste selvática** puede existir como una infección enzootica estable o como una enfermedad epizoótica con una elevada mortalidad en los huéspedes. Las ardillas terrestres, las ardillas arbóreas, los perros de las praderas, las ratas, los ratones, los linceos, los gatos, los conejos y las ardillas listadas pueden infectarse. La transmisión entre animales se realiza, por lo general, a través de las picaduras de las pulgas o por la ingesta de tejidos contaminados. *Xenopsylla cheopis* es la pulga que se asocia con más frecuencia a la transmisión al ser humano, pero se ha demostrado que más de 30 especies de pulgas podrían ser vectores, y *Pulex irritans*, la pulga humana, puede transmitir la peste, además de haber sido un vector destacado en algunas epidemias históricas. Ambos sexos se ven afectados de forma similar por la peste, y la transmisión es más frecuente en las regiones y las estaciones más frías, debido probablemente a los efectos de la temperatura en las infecciones por *Y. pestis* en las pulgas vectores.

PATOGENIA

En la forma más frecuente de la peste, las pulgas infectadas regurgitan los microorganismos sobre la piel del paciente en sus intentos por alimentarse. *Y. pestis* pasa por los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales, donde se replica, y produce la peste bubónica. Si no se instaura un tratamiento específico precoz, puede dar lugar a una bacteriemia, que se traduce en la aparición de lesiones hemorrágicas, necróticas y purulentas en gran cantidad de órganos. Para que la virulencia sea completa, se requieren genes cromosómicos y plasmídicos. La peste neumónica puede ser secundaria a bacteriemia, o puede ser primaria tras la inhalación de material infectado. El microorganismo es altamente transmisible a partir de las personas con peste neumónica y de los gatos domésticos con infección neumónica. La elevada capacidad de contagio y la alta morbilidad han impulsado los intentos por emplear *Y. pestis* como arma biológica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *Y. pestis* puede manifestarse bajo la apariencia de diversos síndromes clínicos, y en ocasiones puede ser subclínica. Las tres formas de presentación principales de la peste son la bubónica, la septicémica y la neumónica. La **peste bubónica** es la forma más frecuente (el 80-90% de los casos en EE.UU.). En los 2-8 días posteriores a la picadura de una pulga, se desarrolla linfadenitis en los ganglios linfáticos más próximos al sitio de inoculación, incluidos los ganglios de las regiones inguinal (la más común), axilar o cervical. Estos bultos destacan por su hiperestesia. Es frecuente encontrar fiebre, escalofríos, debilidad, postración, cefalea y desarrollo de septicemia. La piel podría mostrar las picaduras de los insectos o las marcas de rascado. Se puede producir púrpura y gangrena de las extremidades como consecuencia de la coagulación intravascular diseminada (CID). Estas lesiones pueden ser el origen del nombre *muerte negra*. La peste no tratada

culmina en la muerte de hasta un 50% de los pacientes sintomáticos a los 2-4 días del comienzo de los síntomas.

De modo ocasional, *Y. pestis* establece una infección sistémica e induce los síntomas sistémicos observados en la peste bubónica, pero sin originar bultos (**peste septicémica primaria**). Debido al retraso en el diagnóstico, ocasionado por la ausencia de bultos, la peste septicémica posee una mortalidad más elevada que la bubónica. En algunas áreas, la peste septicémica sin bultos puede suponer un 25% de todos los casos.

La **peste neumónica** es la forma menos frecuente, pero la más peligrosa y con mayor tasa de mortalidad. Puede producirse tras la diseminación hematogena de *Y. pestis* o, más raramente, tras la inhalación del microorganismo a partir de un paciente o de un animal con peste neumónica (peste neumónica primaria); o, potencialmente, tras un ataque biológico. Se caracteriza por una neumonía grave con fiebre elevada, disnea y hemoptisis.

La peste puede cursar con meningitis, amigdalitis o gastroenteritis. La meningitis suele presentarse como una complicación tardía tras un tratamiento inadecuado. La amigdalitis y la gastroenteritis pueden aparecer en presencia o ausencia de bultos o de linfadenopatías.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar peste en todo paciente febril que haya estado expuesto a animales pequeños de áreas endémicas. De este modo, ante un paciente con una linfadenopatía dolorosa, fiebre y postración que haya estado potencialmente expuesto a pulgas o roedores en el oeste de EE.UU., debe sospecharse la peste bubónica. Un antecedente de acampada o la presencia de picaduras de pulgas deben aumentar el índice de sospecha.

Y. pestis se transmite con facilidad al ser humano mediante ciertas manipulaciones de rutina, por lo que es obligatorio notificar con claridad al laboratorio si se remite una muestra sospechosa de contener la bacteria. El diagnóstico de laboratorio se basa en el cultivo o en la visualización directa empleando las tinciones de Gram, Giemsa o Wayson sobre el material aspirado de los ganglios linfáticos, la sangre, el espuma o los exudados. También se puede usar la tinción con anticuerpos fluorescentes sobre estas muestras. *Y. pestis* crece despacio en las condiciones de cultivo empleadas de rutina en muchos laboratorios clínicos. Es importante destacar que algunos sistemas de identificación de hemocultivo automatizados pueden no identificar *Y. pestis*. También hay una prueba antigenica rápida para la detección del antígeno F1 de *Y. pestis* en muestras de espuma y suero. Los aislados sospechosos de *Y. pestis* deben ser remitidos a los laboratorios de referencia para su confirmación en contenedores especiales. Los casos de peste deben ser declarados inmediatamente a los departamentos de sanidad local y estatal, así como a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Se dispone también de pruebas serológicas.

Diagnóstico diferencial

La tinción de Gram de *Y. pestis* puede confundirse con la de *Enterobacter agglomerans*. Las formas leves y subagudas de la peste bubónica pueden ser confundidas con otras enfermedades causantes de linfadenitis localizada o linfadenopatía, como la tularemia y la adenitis por arañazo de gato. La peste septicémica puede ser indistinguible de otras formas de septicemia bacteriana fulminante.

Las manifestaciones pulmonares de la peste son similares a las del carbunclo, la fiebre Q y la tularemia. Todos estos agentes pueden usarse como elementos de **bioterrorismo** y de **guerra biológica**. Por tanto, la presentación de un caso sospechoso y, sobre todo, la de un grupo de casos deben notificarse de inmediato. Se puede encontrar información adicional sobre este aspecto de la peste y los procedimientos pertinentes en la página <http://www.bt.cdc.gov/agent/plague/>.

TRATAMIENTO

Los pacientes en los que se sospeche la peste bubónica deben permanecer en **aislamiento contra gotitas** hasta que se haya descartado neumonía, los cultivos de espuma sean negativos y se haya administrado tratamiento antibiótico durante 48 horas. El tratamiento de elección de la peste bubónica ha sido la **estreptomicina** (30 mg/kg/día, máximo 2 g/día, divididos cada 12 horas, por vía intramuscular [i.m.], durante 10 días). La streptomicina administrada por vía intramuscular resulta inapropiada en los casos de septicemia, ya que la absorción del fármaco a partir de los músculos puede ser imprevisible cuando la perfusión es escasa. Además, la reducida penetración de la streptomicina en el sistema nervioso central la convierte en un fármaco poco apropiado para el tratamiento de la meningitis. Por otra parte, la streptomicina podría no estar disponible de modo amplio e inmediato. Se ha demostrado que la **gentamicina** (niños: 7,5 mg/kg i.m. o i.v. divididos cada 8 horas; adultos: 5 mg/kg i.m. o por vía intravenosa [i.v.] una vez al día) es tan eficaz como la streptomicina; en pacientes con abscesos, puede

ser necesario usar un fármaco adicional además del aminoglucósido, debido a la mala penetración en los abscesos. Los tratamientos alternativos son la **doxiciclina** (en niños que pesan menos de 45 kg, 4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis cada 12 horas i.v., máximo 200 mg/día; no recomendada para niños menores de 8 años de edad; en niños que pesan 45 kg o más, 100 mg cada 12 horas por vía oral), el **ciprofloxacin** (30 mg/kg/día divididos cada 12 horas, máximo 400 mg cada 12 horas, i.v.) y el **cloranfenicol** (100 mg/kg/día divididos cada 6 horas i.v. en niños mayores de 2 años, dosis máxima 4 g/día; no disponible en todas partes en EE.UU.). La meningitis suele tratarse con cloranfenicol o una fluoroquinolona. La resistencia a estos fármacos y las recidivas son poco frecuentes. *Y. pestis* es sensible *in vitro* a las **fluoroquinolonas**, que son un tratamiento eficaz contra la peste experimental en animales. Asimismo, es sensible a la penicilina *in vitro*, pero la penicilina resulta ineficaz en el tratamiento de la enfermedad en el ser humano. Los casos leves en los niños mayores de 8 años pueden tratarse con cloranfenicol o tetracíclinas orales. La mejoría clínica se observa en las primeras 48 horas de iniciar el tratamiento. La duración habitual del tratamiento es de 10-14 días, con cambio a la vía oral a los 2 días de la defervescencia y la mejoría clínica. Puede ser necesario drenar los bubones. En ese caso, el material es infeccioso y se deben tomar medidas de precaución.

Se debe administrar **profilaxis postexposición** a los contactos cercanos de los pacientes con peste neumónica. La profilaxis antibiótica se recomienda en los primeros 7 días tras la exposición en las personas con contacto directo con un paciente que tiene peste neumónica o en las expuestas a un aerosol accidental o de origen terrorista. Entre las pautas recomendadas en niños mayores de 8 años se incluye la doxiciclina o el ciprofloxacin; en los menores de 8 años existe la opción de usar doxiciclina, cloranfenicol y ciprofloxacin en un ciclo de 7 días a las dosis descritas anteriormente. Los contactos cercanos de los pacientes con peste bubónica no complicada no necesitan recibir profilaxis. *Y. pestis* es un agente potencial de bioterrorismo que puede requerir profilaxis de ataque con múltiples víctimas.

PREVENCIÓN

El mejor método de prevención de la enfermedad consiste en evitar la exposición a las pulgas y los animales infectados. En EE.UU., se requiere un cuidado especial en ambientes donde habiten roedores que sean reservorios de *Y. pestis* y sus ectoparásitos. Se debe aislar a los pacientes con peste y síntomas pulmonares, y los materiales infectados deben ser manipulados con una precaución extrema. Actualmente no está autorizada ninguna vacuna para *Y. pestis*. Se están realizando ensayos para el desarrollo de vacunas, y las vacunas de subunidades recombinantes basadas en los antígenos rF1 y rV parecen ser las más prometedoras. La utilización de cebos que contienen vacunas vivas para la inmunización oral de animales salvajes puede ser una alternativa útil para el control de las epidemias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 231

Aeromonas y Plesiomonas

Ameneh Khatami y Adam J. Ratner

Aeromonas y *Plesiomonas* son bacilos gramnegativos entre los que se incluyen especies que pueden causar enteritis y, con menor frecuencia, infecciones cutáneas y de los tejidos blandos y enfermedad invasiva. Son microorganismos habituales en las aguas dulces y salobres, y colonizan a los animales y las plantas en estos entornos.

231.1 Aeromonas

Ameneh Khatami y Adam J. Ratner

ETIOLOGÍA

Aeromonas es un miembro de la familia Aeromonadaceae e incluye dos grupos mayores de aislados: los microorganismos no móviles *psicrófilos* que infectan animales de sangre fría, generalmente peces, y los microor-

ganismos móviles *mesófilos* que infectan a humanos y a otros animales de sangre caliente. Las especies de *Aeromonas* son bacilos gramnegativos, oxidasa- y catalasa-positivos y facultativamente anaerobios que fermentan la glucosa. *Aeromonas* es un género diverso con una taxonomía compleja y diferenciación en especies debido a la elevada variabilidad nucleótida, por lo que ha sufrido múltiples reclasificaciones de especies y taxones en los últimos años. Se reconocen 11 como patógenos humanos clínicamente significativos. *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas veronii* biotipo sobria y *Aeromonas caviae* son las especies asociadas con mayor frecuencia con infección humana. *Aeromonas dhakensis*, aislada inicialmente en niños en Dhaka (Bangladesh) y clasificada como subespecie de *A. hydrophila*, ha sido reconocida como una especie diferente y una causa importante de infección en humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los microorganismos *Aeromonas* se encuentran en las aguas dulces y salobres, como ríos y corrientes, aguas de pozo, agua para consumo (tanto tratada como embotellada) y aguas residuales. Se detectan con frecuencia en fuentes acuáticas durante los meses cálidos, cuando pueden alcanzar grandes densidades de población. La prevalencia de la infección en el ser humano puede mostrar también estacionalidad, dependiendo de las condiciones locales. Por ejemplo, se aísla *Aeromonas* con una frecuencia cada vez mayor de mayo a octubre en el hemisferio norte. Algunas especies pueden resistir la cloración del agua y mostrar tolerancia a una elevada concentración salina. Se ha aislado *Aeromonas* de carnes, leche, mariscos, algas marinas y verduras consumidas por el ser humano. En humanos se da la colonización asintomática, y es más frecuente entre los habitantes de regiones tropicales. La mayoría de las infecciones humanas por *Aeromonas* se asocian con exposición a agua contaminada, pero también se puede contraer la infección por otras vías, como la ingesta de comida contaminada. Una revisión sistemática de los casos de diarrea del viajero en todo el mundo atribuyó a *Aeromonas* el 0,8-3,3% de las infecciones, y las mayores frecuencias se dieron en personas que viajaron al sudeste asiático y a África. Un estudio realizado en Bangladesh con más de 56.000 muestras de heces de pacientes con diarrea detectó que aproximadamente un 25% eran de etiología bacteriana, de las cuales el 13% eran *Aeromonas*. En diversos sitios de desastres naturales también se han contraído infecciones por *Aeromonas*. Después del tsunami de Tailandia de 2004, *Aeromonas* fue la causa principal de infección de la piel y los tejidos blandos entre los supervivientes.

PATOGENIA

Los datos clínicos y epidemiológicos parecen apoyar que los microorganismos *Aeromonas* son patógenos **intestinales**, aunque esto no se acepta de forma universal. Los motivos de incertidumbre son la ausencia de brotes con aislados diferentes desde el punto de vista de las colonias, la infrecuente transmisión directa entre personas, la ausencia de un modelo animal sólido y la superposición de la prevalencia en individuos sintomáticos y asintomáticos. Además, hay datos conflictivos cuando se compara el modelo humano con las características de los brotes sospechosos de enteritis por *Aeromonas*, lo que complica más aún la interpretación.

Los aislados de *Aeromonas* poseen una variedad de factores de virulencia potenciales, como flagelos polares constitutivos y laterales inducibles, fimbrias, proteínas de la membrana externa, endotoxina (lipopolisacárido), cápsulas, enzimas hidrolíticas extracelulares, enterotoxinas, hemolisinas y múltiples sistemas de secreción. Queda por aclarar el mecanismo de muchos de estos factores en la patogenicidad en humanos. Los flagelos polares proporcionan la motilidad en medios líquidos, y los flagelos laterales pueden actuar como adhesinas. Hay diversas hemolisinas y enterotoxinas termolábulas y termoestables. La enterotoxina citotóxica de *Aeromonas* (*Act/aerolisin*) es segregada por un sistema de secreción de tipo II y es capaz de lisar hematíes, inhibir la fagocitosis e inducir citotoxicidad en células eucariotas. *Aeromonas* tiene también un sistema de secreción de tipo III con una proteína efectora que produce la reorganización de la actina y la apoptosis *in vitro*. En un aislado clínico se ha identificado un sistema de secreción de tipo VI que funciona como una cola de fago, con actividad antimicrobiana.

Aeromonas sobria es la más enterotóxica entre los aislados clínicos, y en el 89% de los aislados se encuentra una actividad citotóxica con efectos citopáticos e intracelulares. Algunas cepas producen toxina Shiga. Algunas especies clínicamente importantes también llevan toxina similar a la del cólera (**toxina Asao**). *Aeromonas* tiene serina proteasas que pueden producir una cascada de mediadores inflamatorios que causan una fuga vascular, y estudios *in vitro* muestran inducción de la apoptosis en macrófagos murinos por aislados humanos de *Aeromonas*. Hay pocos datos sobre las moléculas

detectoras de quórum, que coordinan la expresión de genes según la densidad local, y pueden estar implicadas en la producción de biopelículas y el control de las poblaciones.

El suero humano, por lo general, promueve la fagocitosis y la destrucción intracelular de *Aeromonas*. La ausencia de esta acción sérica se ha asociado con un mal pronóstico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aeromonas puede colonizar asintomáticamente o causar enfermedad, como enteritis, infección focal invasiva y septicemia. Aunque los individuos con inmunidad aparentemente normal pueden presentar cualquiera de estas manifestaciones, la enfermedad invasiva es más común en las personas inmunodeprimidas.

Enteritis

La manifestación clínica más frecuente de infección por *Aeromonas* es una enteritis, que se produce principalmente en niños menores de 3 años. *Aeromonas* es la tercera o cuarta causa más frecuente de **diarrea bacteriana** en la infancia y se ha aislado en el 2-10% de los pacientes con diarrea y en el 1-5% de los controles asintomáticos. Un estudio mostró el aislamiento a partir de neonatos hospitalizados con diarrea, con tasas del 0-19%, dependiendo de la estación. El aislamiento a partir de las heces humanas también varía geográficamente, dependiendo de los hábitos alimentarios, el nivel de saneamiento, la demografía, las prácticas de acuacultura y de granja y los métodos de laboratorio usados para el aislamiento. La diarrea por *Aeromonas* suele ser acuosa y autolimitada, aunque también se ha descrito un síndrome disenteriforme con sangre y moco en las heces. En los niños son comunes la fiebre, el dolor abdominal y los vómitos. La enteritis causada por *A. hydrophila* y *A. sobria* tiende a ser aguda y autolimitada, mientras que el 30% de los pacientes con enteritis por *A. caviae* tiene diarrea crónica o intermitente que puede durar de 4 a 6 semanas. *A. sobria* y *A. caviae* se asocian más frecuentemente con diarrea del viajero. Entre las complicaciones de la enteritis por *Aeromonas*, se incluyen la invaginación, la insuficiencia ponderal, el síndrome hemolítico-urémico, la bacteriemia y la colitis crónica postinfecciosa. La infección por *Aeromonas* puede presentarse como colitis aguda segmentaria o imitar la enfermedad inflamatoria intestinal o la colitis isquémica.

Infecciones de la piel y de los tejidos blandos

Las infecciones de la piel y de los tejidos blandos constituyen la segunda forma de presentación más común de la infección por *Aeromonas*. Entre los factores predisponentes, se incluyen un traumatismo local y exposición a agua dulce contaminada. Se han descrito infecciones de los tejidos blandos por *Aeromonas* después de mordeduras de diferentes animales, como caimán, tigre, oso y serpientes, y de picaduras de garrapatas. Estas infecciones se han descrito también después de lesiones deportivas y del tratamiento medicinal con sanguíjuelas. Actualmente se recomienda la profilaxis con antibióticos cuando se utilice tratamiento medicinal con sanguíjuelas, debido a la presencia de *A. hydrophila* en el tubo digestivo de las sanguíjuelas, donde contribuyen a la destrucción de los hematíes ingeridos. El espectro de infecciones de la piel y de los tejidos blandos es amplio y va de un nódulo cutáneo localizado a fascitis necrosante, miocarcrosis y gangrena gaseosa potencialmente mortales. La mayoría de las veces, las infecciones de tejidos blandos se encuentran en las extremidades; con frecuencia son polimicrobianas y son tres veces más probables en hombres que en mujeres. La **celulitis** por *Aeromonas*, la manifestación cutánea más frecuente, se manifiesta clínicamente igual que la celulitis por cualquier otro patógeno bacteriano, pero debe sospecharse en heridas después de un contacto con una fuente acuática, especialmente durante el verano.

Septicemia

La septicemia por *Aeromonas* es la tercera forma de presentación más frecuente de la infección y se asocia con una mortalidad del 27-73%, con una mayor incidencia en verano o durante la estación húmeda en los trópicos. Los pacientes, a menudo, acuden con fiebre y síntomas gastrointestinales (GI), como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Un 2-4% de los pacientes pueden presentar lesiones tipo ectima gangrenoso. *Aeromonas* puede ser el único microorganismo aislado o puede formar parte de una enfermedad bacterémica polimicrobiana. La mayoría de los casos (aproximadamente un 80%) se dan en adultos inmunocomprometidos o con patología hepatobiliar, y en niños en los que la fuente de la infección es probablemente *Aeromonas* en el tubo digestivo. Con menor frecuencia, la bacteriemia puede ser secundaria a

mionecrosis relacionada con traumatismo o con quemaduras infectadas. En estos pacientes, la mortalidad suele ser más alta que en aquellos con bacteriemia primaria por el traumatismo de base. Rara vez, la bacteriemia por *Aeromonas* se da en adultos por otra parte sanos expuestos a agua dulce.

Otras infecciones

Aeromonas es una causa infrecuente de infecciones GI, como gastroenteritis necrosante, peritonitis, colecistitis, apendicitis y formación de abscesos hepáticos y pancreáticos; infecciones cardiovasculares, como endocarditis y embolia séptica; e infecciones pulmonares, como traqueobronquitis, neumonía, empiema y formación de abscesos pulmonares. *Aeromonas* también se asocia a infecciones osteomusculares, como osteomielitis, artritis piogénica, piomiositis y fascitis necrosante, además de infecciones oculares, como endoftalmitis, queratitis y celulitis orbitaria, y otorrinolaringológicas, como otitis media y epiglottitis. Otras infecciones, menos frecuentes, son meningitis, infecciones urinarias, enfermedad inflamatoria pélvica, linfadenitis, foliculitis asociada al uso de jacuzzi e infecciones de heridas quirúrgicas. *Aeromonas* se asocia con traqueobronquitis y neumonía por aspiración después de un casi ahogamiento.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece por el aislamiento por cultivo de *Aeromonas*. El microorganismo crece generalmente en medios convencionales cuando el material de origen es normalmente estéril. El aislamiento y la identificación del microorganismo a partir de sitios no estériles es más difícil. A menudo no se identifica *Aeromonas* con los protocolos de laboratorio habituales para el estudio de muestras de heces. Si se sospecha *Aeromonas*, los resultados serán mayores si se informa de ello al laboratorio antes del estudio, porque puede ser útil Enriquecer de un día para otro en agua alcalina con peptona y cultivar en agar selectivo. La mayoría de las cepas (aproximadamente un 90%) produce β-hemólisis en agar sangre. Las cepas fermentadoras de lactosa de *Aeromonas* pueden no identificarse si el laboratorio clínico no lleva a cabo de modo habitual la prueba de la oxidasa en los fermentadores de lactosa aislados en agar MacConkey. Las aeromonas son resistentes al agente vibrostático 0129; pero la diferenciación entre *Aeromonas* y especies de *Vibrio* y la identificación de las especies y subespecies de *Aeromonas* no es fiable usando las pruebas bioquímicas, en particular cuando se usan sistemas de identificación comerciales. De forma similar, la clasificación de cepas de *Aeromonas* a nivel especie y subespecie es difícil de conseguir secuenciando regiones del gen 16S ARNr. La secuenciación de los genes *housekeeping* (constitutivos), como *gyrB* y *rpoD*, y la secuenciación multilocus, son muy precisos para la identificación de especie, pero llevan tiempo y trabajo, y son costosas. Cada vez más a menudo, los laboratorios usan desorción/ionización láser asistida por matriz con detección de masas por tiempo de vuelo (MALDI-TOF) para identificar rápidamente los microorganismos, ya que este método es preciso para *Aeromonas* como género y para la mayoría de las especies clínicamente importantes.

TRATAMIENTO

La **enteritis** por *Aeromonas* suele ser autolimitada y puede no estar indicado un tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, datos de algunos estudios sugieren que el tratamiento antimicrobiano acorta el curso de la enfermedad. Es razonable considerar el tratamiento antimicrobiano en los pacientes con diarrea prolongada, enfermedad disenteriforme o afecciones de base, como la enfermedad hepatobiliar o el estado de inmunodepresión. La sensibilidad a antibióticos varía de unas especies a otras y también geográficamente. Por tanto, es importante hacer pruebas de sensibilidad. Las β-lactamasas de clase B, C y D cromosómicamente mediadas se encuentran en la mayoría de las especies y pueden ser difíciles de identificar, ya que muchas son inducibles. Incluyen las metalo- y AmpC β-lactamasas, que pueden provocar fracaso terapéutico si se usan carbapenémicos o cefalosporinas de tercera generación como monoterapia en infecciones con alta carga de microorganismos. Hay una resistencia casi uniforme a la penicilina. La **septicemia** debe tratarse con una cefalosporina de cuarta generación (p. ej., cefepima) o ciprofloxacino, con o sin un aminoglucósido, aunque el tratamiento específico debe ser guiado por los resultados de sensibilidad. Otra opción, en infecciones menos graves, sería trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX). Faltan recomendaciones basadas en la evidencia respecto a la duración del tratamiento, por lo que este suele estar guiado por la respuesta clínica. En general, la diarrea se trata durante 3 días, las infecciones de heridas durante 7-10 días y la bacteriemia durante 14-21 días, dependiendo de la respuesta clínica y de las características del huésped.

PREVENCIÓN

Reducir el contacto con agua dulce y salobre ambiental contaminada y con alimentos contaminados disminuye probablemente el riesgo de infecciones por *Aeromonas*. Algunas proteínas de la membrana son muy inmunogénicas y han sido antígenos candidatos para el desarrollo preclínico de vacunas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

231.2 *Plesiomonas shigelloides*

Ameneh Khatami y Adam J. Ratner

ETIOLOGÍA

Plesiomonas shigelloides es un bacilo gramnegativo, anaerobio facultativo, asporogénico, que fermenta la glucosa. Es catalasa-, oxidasa- e indolasa-positivo; y es móvil, con flagelos polares.

Dentro de las cepas de *P. shigelloides* se ha reconocido un alto nivel de diversidad genética, lo que refleja la frecuencia de recombinación homóloga.

EPIDEMIOLOGÍA

P. shigelloides es ubicua en agua dulce y, como tolera una salinidad de hasta el 4%, puede encontrarse en el agua estuarina o salobre, así como en los animales que habitan estos ecosistemas, incluidos peces, marisco, crustáceos, mamíferos marinos, anfibios, reptiles y otros vertebrados. *P. shigelloides* se ha aislado de animales muertos previamente sanos (colonizados), incluidos gatos. Puede causar tanto infecciones esporádicas como brotes en un amplio rango de animales. Como microorganismo mesófilo, con una temperatura óptima de crecimiento de 35-39 °C, *P. shigelloides* se ha encontrado con mayor frecuencia en aguas tropicales o durante los meses más cálidos, aunque cada vez hay más informes sobre el aislamiento de esta bacteria en el agua superficial de climas más fríos. De forma similar, la mayoría de los casos de infección ocurren durante los meses cálidos del año. *P. shigelloides* no es un comensal habitual en el tubo digestivo humano, y la infección en el ser humano es consecuencia del consumo de agua contaminada o de mariscos crudos, o posiblemente del contacto con animales colonizados. Se ha descrito una frecuencia de aislamiento de *P. shigelloides* en heces diarréicas en estas circunstancias del 2 a más del 10%. La infección mixta con *Salmonella*, *Aeromonas*, rotavirus u otros patógenos entéricos puede darse casi en un tercio de los pacientes. La mayoría de los pacientes sintomáticos en Norteamérica tiene una exposición conocida a agua o marisco potencialmente contaminados (especialmente ostras), o ha viajado al extranjero. Se ha asociado *P. shigelloides* con el 1,2-5,4% de las diarreas del viajero, más frecuentemente con los viajes al sur o sureste de Asia. Otros factores de riesgo son la inmunosupresión (en particular la infección por VIH), las discrasias sanguíneas (incluida la anemia de células falciformes) y la edad joven. Las tasas más elevadas de enteritis por *Plesiomonas* se dan en niños menores de 2 años. Aunque *P. shigelloides* tiene una distribución mundial, la incidencia de enteritis tiene una variabilidad geográfica inexplicable que puede estar relacionada con las temperaturas del agua y con la falta de saneamiento e higiene.

PATOGENIA

Los datos epidemiológicos y microbiológicos a partir de una serie de brotes de origen alimentario indican que *P. shigelloides* es un **enteropatógeno**. Sin embargo, no se ha confirmado la capacidad patogénica de *P. shigelloides* cuando se ha alimentado a voluntarios con este microorganismo, y se ha aislado con una baja frecuencia en heces de individuos sanos. No se conoce el mecanismo de la enteritis, pero se han descrito factores de virulencia potenciales como la toxina similar a la del cólera (*cholera-like*), las enterotoxinas termoestables y el lipopolisacárido. La mayoría de las cepas de *P. shigelloides* segregan una β-hemolisina, probablemente un factor de virulencia importante. Los estudios *in vitro* muestran que los aislados de *P. shigelloides* pueden invadir e inducir apoptosis en células de origen entérico y tienen capacidad de modulación de las defensas del huésped por medio de la inhibición de catepsinas implicadas en el procesamiento y la presentación de antígenos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad clínica en el ser humano generalmente comienza 24-48 horas después del contacto con el microorganismo, aunque se han producido casos 4 días después de la exposición. La diarrea se puede dar en cualquier grupo

de edad, incluidos los neonatos; es comúnmente secretora y con menor frecuencia se manifiesta como disentería invasiva. La enteritis secretora se suele presentar como una enfermedad autolimitada con diarrea acusa y dolor abdominal, pero en un 13% de los casos la diarrea puede durar más de 2 semanas. La deshidratación, la hipopotasemia y la peritonitis son complicaciones poco habituales. Sin embargo, se han descrito casos de presentación similar al cólera, con diarrea secretora grave. La frecuencia de la presentación secretora o disenterica parece agruparse según el brote individual, lo que sugiere que las poblaciones humanas o las poblaciones bacterianas implicadas se asocian con su tipo particular de presentación. La **disentería** se presenta con sangre macroscópica y/o moco en las heces, dolor abdominal notable y vómitos, con fiebre en los casos graves. Se han descrito casos mortales entre los casos graves de disentería por *Plesiomonas*, aunque, en la mayoría de estos casos, no está bien definido el papel exacto de *P. shigelloides*.

Las infecciones extraintestinales, generalmente bacteriemia, son infrecuentes y, por lo general, se producen en pacientes con afecciones subyacentes, como inmunodeficiencia. Aproximadamente un 90% de los casos son monomicrónicos, y en casi la mitad *P. shigelloides* se aísla en sitios diferentes a la sangre. Rara vez se ha documentado bacteriemia que acompaña a la enteritis en niños en principio aparentemente normales. La septicemia también puede ser resultado de la ingesta de agua o marisco contaminados y tiene una mortalidad elevada en adultos. Otras manifestaciones extraintestinales son neumonía, meningitis, osteomielitis, artritis séptica, artritis reactiva, abscesos e infecciones focales del tubo digestivo o el aparato reproductor. Casi un tercio de las bacteriemias se dan en neonatos que presentan septicemia de inicio temprano y meningitis que, aunque son poco frecuentes, comprenden la mayoría de los casos descritos de meningitis por *P. shigelloides* y tienen una mortalidad muy elevada (80%). En varios casos de enfermedad neonatal, también se ha aislado *Plesiomonas* en las heces maternas, lo que sugiere una transmisión vertical intraparto. En comparación con *Aeromonas* y las especies de *Vibrio*, las heridas traumáticas en entornos acuáticos contienen con menos frecuencia *P. shigelloides*.

DIAGNÓSTICO

P. shigelloides es un microorganismo que no fermenta la lactosa y crece bien en los medios entéricos tradicionales, con un crecimiento óptimo a 30 °C, aunque se pueden necesitar técnicas selectivas para aislar el microorganismo de cultivos mixtos y diferenciar *P. shigelloides* de especies de *Shigella*. Si se necesita enriquecer, se puede usar agua de peptona alcalina o medio caldo bilis-peptona. Muchas cepas dan reacción cruzada con *Shigella* en el estudio serológico, aunque se pueden diferenciar fácilmente por ser microorganismos oxidasa-positivos. *P. shigelloides* tiene un perfil bioquímico único y, generalmente, puede ser identificado con kits comerciales. Los sistemas de identificación rápida, como el MALDI-TOF, pueden usarse para identificar *P. shigelloides*. *P. shigelloides* está incluido al menos en un panel aprobado por la FDA para detectar una serie de enteropatógenos directamente de heces diarréicas (cultivo independiente), usando la reacción en cadena de la polimerasa.

TRATAMIENTO

La enteritis debida a *P. shigelloides* suele ser leve y autolimitada. En casos asociados con deshidratación o con enfermedad parecida al cólera, los pacientes generalmente responden de modo favorable a la **solución de rehidratación oral**. Se reserva el **tratamiento antimicrobiano** para los pacientes con diarrea prolongada o sanguinolenta, los inmunodeprimidos, los muy ancianos y los muy jóvenes. Los datos de estudios no controlados sugieren que el tratamiento antimicrobiano disminuye la duración de los síntomas, aunque no se encontraron diferencias en un estudio exclusivamente pediátrico.

P. shigelloides produce una β-lactamasa no inducible codificada en cromosomas, que generalmente hace a las cepas resistentes a la penicilina, incluidas las penicilinas de amplio espectro. *P. shigelloides* suele ser resistente a aminoglucósidos y tetraciclinas. La mayoría de las cepas son sensibles a la combinación β-lactámico/inhibidor de la β-lactamasa, así como a TMP-SMX, algunas cefalosporinas, los carbapenémicos y las fluoroquinolonas. El tratamiento debe guiarse por las pruebas de sensibilidad antimicrobiana, ya que se ha descrito resistencia a TMP-SMX, fluoroquinolonas y otros fármacos.

Los casos graves de disentería por *P. shigelloides* deben tratarse igual que la shigelosis (con azitromicina empírica o una cefalosporina de tercera generación en niños, y ciprofloxacino o azitromicina en adultos). Los antibióticos son esenciales para el tratamiento de la enfermedad extraintestinal. El tratamiento empírico con una cefalosporina de tercera generación suele

ser el tratamiento de elección, porque la mayoría de los aislados son sensibles *in vitro*. Entre las alternativas se incluyen el imipenem, el aztreonam, las combinaciones de β-lactámicos/inhibidores de la β-lactamasa y las quinolonas. El tratamiento definitivo debe ser guiado por la sensibilidad de los aislados concretos. La duración del tratamiento suele ser de 1-2 semanas, aunque se puede prolongar dependiendo de las enfermedades crónicas subyacentes y de la respuesta clínica.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 232

Pseudomonas, Burkholderia y Stenotrophomonas

232.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

ETIOLOGÍA

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gramnegativo y un aerobio estricto. Puede multiplicarse en una gran variedad de ambientes que contienen cantidades mínimas de compuestos orgánicos. Las cepas de muestras clínicas no fermentan la lactosa, son oxidasa-positivas y pueden producir β-hemólisis. Muchas cepas producen pigmentos como piocianina, pioverdina y piorrubrina, que se difunden y colorean el medio que rodea a las colonias. Las distintas cepas de *P. aeruginosa* se diferencian con fines epidemiológicos mediante diversos métodos de tipificación, como polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción genómica empleando la electroforesis en gel de campo pulsado, tipificación de secuencias multilocus y, recientemente, secuenciación genómica completa.

EPIDEMIOLOGÍA

P. aeruginosa es un clásico oportunista. Rara vez causa enfermedad en personas que no tienen un factor de riesgo predisponente. Unos mecanismos de defensa del huésped comprometidos debido a traumatismo, neutropenia, mucositis, inmunosupresión o alteración del transporte mucociliar explican el papel predominante de este microorganismo en la producción de infecciones oportunistas. En el contexto pediátrico, se observa con más frecuencia en las secreciones respiratorias de los niños con **fibrosis quística** (FQ). En una revisión de seis centros en EE.UU., se encontró *P. aeruginosa* en un 1% de los neonatos con fiebre y bacteriemia. En una serie de infecciones en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), se señaló que el 3,8% de los episodios de bacteriemia neonatal desde 1989 hasta 2003 habían estado producidos por *P. aeruginosa*. En otro hospital infantil se notificaron 232 episodios de bacteriemia por *P. aeruginosa* durante un periodo de 10 años, y la mitad de los niños infectados estaban diagnosticados de una neoplasia maligna subyacente.

P. aeruginosa y otras *Pseudomonas* acceden frecuentemente al medio hospitalario a través de las ropas, los zapatos o la piel de los pacientes o del personal sanitario, en las plantas o en los vegetales que se introducen en el hospital, o en el interior del tubo digestivo de los pacientes. A continuación pueden colonizar cualquier sustancia húmeda o líquida y pueden encontrarse en cualquier reservorio de agua, incluida el agua destilada, en las lavanderías o en los fregaderos de las cocinas, en algunas soluciones antisépticas y en los equipos empleados para la terapia respiratoria y los procedimientos urológicos. En el momento del ingreso hospitalario, el paciente presenta un bajo nivel de colonización cutánea, faríngea, de la mucosa nasal o de las heces, pero se incrementa hasta el 50-70% en caso de hospitalización prolongada o de emplear antibióticos de amplio espectro, quimioterapia, ventilación mecánica y sondas urinarias. La flora microbiana intestinal del paciente puede verse alterada por el empleo de antibióticos de amplio espectro, lo que reduce la resistencia ante la colonización y permite que *P. aeruginosa* presente en el medio ambiente se instale en el tubo digestivo.

La alteración de la mucosa intestinal asociada con el empleo de ciertas medicaciones, en particular con los agentes citotóxicos, y con la enteritis nosocomial puede facilitar la vía de diseminación de *P. aeruginosa* hasta los linfáticos o el torrente sanguíneo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las manifestaciones anatomopatológicas de las infecciones por *P. aeruginosa* dependen de la localización y el tipo de infección. Debido a que sintetiza toxinas y factores invasivos, el microorganismo a menudo puede invadir los vasos sanguíneos y provocar necrosis vascular. En algunas infecciones, se disemina a través de los tejidos, con necrosis y formación de microabscesos. En los pacientes con FQ se han descrito casos de bronquitis o bronquiolitis difusa con formación de bronquiolitis obliterante.

Patogenia

El potencial invasivo de *P. aeruginosa* está mediado por numerosos factores de virulencia. La unión bacteriana se ve facilitada por los *pili* que se adhieren al epitelio dañado por una lesión o infección previa. Las proteínas extracelulares, las proteasas, las elastasas y la citotoxina desestructuran las membranas celulares y, en respuesta, las citocinas producidas por el huésped causan permeabilidad vascular capilar e inducen una respuesta inflamatoria. La diseminación y la invasión del torrente circulatorio siguen a la extensión del daño tisular local y se ven facilitadas por las propiedades antifagocitarias de la endotoxina, el exopolisacárido y la escisión proteásica de la inmunoglobulina G. *P. aeruginosa* produce también numerosas exotoxinas, entre las que se incluye la exotoxina A, que provoca necrosis local y facilita la invasión bacteriana sistémica. *P. aeruginosa* posee un sistema de secreción de tipo III compuesto de una estructura en aguja que se inserta en las membranas de las células del huésped y permite la secreción de exotoxinas directamente al interior de las células del huésped. Las cepas de *P. aeruginosa* con el gen que codifica la fosfolipasa ExoU dependiente del sistema de secreción de tipo III se asocian con una mayor mortalidad en comparación con las cepas ExoU-negativas en estudios retrospectivos de pacientes con **neumonía por *P. aeruginosa* asociada al respirador**. El huésped reacciona a la infección con una respuesta inflamatoria intensa, con atracción de neutrófilos hasta el foco de la infección y producción de anticuerpos frente a proteínas de *P. aeruginosa*, como la exotoxina A y la endotoxina. No hay datos convincentes de que estos anticuerpos protejan frente al establecimiento de la infección.

Además de la infección aguda, *P. aeruginosa* también es capaz de persistir de manera crónica, probablemente debido, en parte, a la formación de **bipelículas**, comunidades organizadas de bacterias embutidas en una matriz extracelular que protege a los microorganismos de la respuesta inmunitaria del huésped y de los efectos de los antibióticos. La formación de las bipelículas requiere la unión a la superficie mediada por *pilus*, la proliferación del microorganismo y la producción de exopolisacárido como el principal componente bacteriano de la matriz extracelular. Puede persistir una bipelícula madura a pesar de una respuesta inmunitaria intensa del huésped; es resistente a muchos antimicrobianos y es difícil de erradicar con los tratamientos actuales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los cuadros clínicos se relacionan con infecciones oportunistas en huéspedes inmunodeprimidos (v. cap. 205) o se asocian con derivaciones o con catéteres permanentes (v. cap. 206). *P. aeruginosa* puede introducirse en una herida de poca importancia en una persona sana, como un agente invasor secundario, y provocar un cuadro de celulitis y un absceso localizado que drena un pus azul verdoso. Las lesiones cutáneas características de *P. aeruginosa*, el **ectema gangrenoso**, ya sea por inoculación directa o por un foco metastásico secundario a septicemia, comienzan como máculas rosadas, progresan a nódulos hemorrágicos y, por último, a úlceras con centros equimóticos y gangrenosos, con formación de escaras rodeadas de una aureola de color rojo intenso (tabla 232.1 y fig. 232.1).

En personas sanas, se han descrito brotes de dermatitis e infecciones del tracto urinario (ITU) causados por *P. aeruginosa* tras la utilización de instalaciones con agua caliente. La foliculitis cutánea se desarrolla entre varias horas y 2 días después del contacto con estas fuentes acuáticas. Las lesiones cutáneas pueden ser eritematosas, maculares, papulosas o pustulosas. El cuadro puede oscilar desde algunas lesiones dispersas hasta la afectación extensa del tronco. En algunos niños, las lesiones dérmicas pueden asociarse con malestar, fiebre, vómitos, dolor de garganta, conjuntivitis, rinitis e inflamación de las mamas. Las ITU producidas por *P. aeruginosa* son la mayoría de las veces nosocomiales, y suelen asociarse a la presencia de una sonda urinaria permanente, malformaciones de las vías urinarias y uso previo de antibióticos. Las ITU se pueden minimizar o prevenir con la retirada rápida

Tabla 232.1 Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

INFECCIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS COMUNES
Endocarditis	Enfermedad de la válvula tricúspide nativa, consumo de drogas por vía parenteral
Neumonía	Mecanismos de defensa locales (pulmón) o sistémicos del huésped comprometidos. La patogenia puede ser nosocomial (respiratoria), bacteriémica (tumor maligno) o por alteración de los mecanismos de aclaramiento mucociliar (fibrosis quística). La fibrosis quística se asocia con <i>P. aeruginosa</i> mucoideas que producen moco capsular
Infección del sistema nervioso central	Meningitis, absceso cerebral; diseminación por contigüidad (mastoiditis, tractos de los senos dérmicos, sinusitis); bacteriemia o inoculación directa (traumatismo, cirugía)
Otitis externa	Oído del nadador; climas cálidos y húmedos, piscinas contaminadas
Otitis externa maligna	Lesión necrosante, destructiva, invasiva, indolente, febril y tóxica en los lactantes pequeños, en pacientes neutropénicos inmunodeprimidos o en pacientes diabéticos; se asocia con parálisis del VII par craneal y con mastoiditis
Mastoiditis crónica	Supuración, inflamación y eritema del oído; perforación timpánica
Queratitis	Úlcera corneal; queratitis en portadores de lentes de contacto
Endoftalmatitis	Traumatismo perforante, cirugía, úlcera corneal perforada; progresión fulminante
Osteomielitis/artritis séptica	Heridas puntiformes en los pies y osteocondritis; consumo de drogas por vía parenteral; articulaciones fibrocartilaginosas, esternón, vértebras, pelvis; osteomielitis con fracturas abiertas; pielonefritis indolente y osteomielitis vertebral
Infección del tracto urinario	Iatrogénica, nosocomial; ITU recurrentes en niños; pacientes instrumentados, pacientes con obstrucción o litiasis
Infección del tracto intestinal	Inmunosupresión, neutropenia, tifilitis, absceso rectal, ulceración, raramente diarrea; peritonitis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal
Ectima gangrenoso	Diseminación metastásica; hemorragia, necrosis, eritema, escara, lesiones no confluentes con invasión bacteriana de los vasos sanguíneos; también nódulos subcutáneos, celulitis, pústulas, abscesos profundos
Infecciones cutáneas primarias y secundarias	Infección local; quemaduras, traumatismo, úlceras de decúbito, infección del dedo del pie, uñas verdes (paroniquia), dermatitis de la bañera de hidromasaje; lesiones eritematosas, maculopapulares o vesiculopustulares; foliculitis difusa pruriginosa



Fig. 232.1 Lesión cutánea redonda y no dolorosa a la presión en la nalga de una niña de 2 años de edad. Obsérvese el centro negro y ulcerado de la lesión y su borde rojo. (De Ghannaiem H, Engelhard D: A healthy 2-year-old child with a round black skin lesion, J Pediatr 163:1225, 2013.)

de la sonda y mediante la identificación temprana y la cirugía correctora de las lesiones obstructivas, cuando estén presentes.

Infección de quemaduras y heridas

Las superficies de las quemaduras o de las heridas son pobladas frecuentemente por *P. aeruginosa* y otros microorganismos gramnegativos; esta colonización inicial con un número pequeño de microorganismos adherentes es un requisito previo para la enfermedad invasiva. La colonización por *P. aeruginosa* de una quemadura puede dar lugar a una **septicemia originada en dicha quemadura**, que tiene una mortalidad elevada cuando la densidad de microorganismos alcanza una concentración crítica. La administración de antibióticos puede disminuir la flora bacteriana sensible, lo que permite el crecimiento de cepas de *P. aeruginosa* relativamente resistentes. La multiplicación de los microorganismos en los tejidos desvitalizados o asociada al empleo prolongado de catéteres intravasculares o sondas urinarias aumenta el riesgo de septicemia por *P. aeruginosa*, un problema muy importante en los pacientes quemados (v. cap. 92).

Fibrosis quística

Es frecuente encontrar *P. aeruginosa* en los niños con FQ. La prevalencia aumenta con la edad y con la gravedad de la enfermedad pulmonar (v. cap. 432). La infección inicial se debe a **cepas ambientales no mucoideas** de *P. aeruginosa*, pero, después de un periodo variable, predominan las **cepas mucoideas** de *P. aeruginosa* que producen el exopolisacárido antifagocitario alginato, que rara vez se encuentra en otras circunstancias. El aislamiento repetido de *P. aeruginosa* mucoide del espuma se asocia con una mayor morbilidad. La infección comienza de manera insidiosa, o incluso asintomática, y el ritmo de progresión puede ser muy variable. En los niños con FQ, el anticuerpo no erradica el microorganismo y los antibióticos son efectivos solo parcialmente, por lo que la infección suele cronificarse. Después de ciclos repetidos de tratamiento antibiótico, las cepas de *P. aeruginosa* pueden transformarse en resistentes a múltiples antibióticos.

Pacientes inmunodeprimidos

Los niños con leucemia u otros tumores malignos, en especial los que reciben tratamiento inmunosupresor o sufren neutropenia, habitualmente con catéteres intravasculares, son extremadamente sensibles a la septicemia causada por la invasión sanguínea por *P. aeruginosa* que está colonizando las vías respiratorias o el tubo digestivo. Los signos de la septicemia se suelen acompañar de una vasculitis generalizada y se pueden encontrar lesiones necróticas hemorrágicas en todos los órganos, incluida la piel (ectima gangrenoso) (v. fig. 232.1). Puede haber celulitis o abscesos perirectales hemorrágicos o gangrenosos asociados con fleo e hipotensión profunda.

Neumonía nosocomial

Aunque *P. aeruginosa* no es una causa frecuente de las neumonías extrahospitalarias en niños, sí lo es de neumonías nosocomiales, en especial de las asociadas con respiradores en pacientes de cualquier edad. Históricamente se ha visto que *P. aeruginosa* contaminaba los respiradores, los sistemas de tubos y los humidificadores. Tal contaminación es ahora infrecuente con las prácticas de desinfección apropiadas y con el cambio rutinario de los equipos. Sin embargo, la colonización de las vías respiratorias superiores y del tubo digestivo puede asociarse con la aspiración de secreciones contaminadas por *P. aeruginosa*, lo que origina una neumonía grave. El empleo previo

de antibióticos de amplio espectro es un factor de riesgo de colonización con cepas de *P. aeruginosa* resistentes a antibióticos. Una de las situaciones más complicadas es la distinción entre la colonización o la neumonía en los pacientes intubados. A menudo el único modo de establecer la distinción es mediante técnicas invasivas de obtención de material de cultivo, como el lavado broncoalveolar cuantitativo.

Lactantes

P. aeruginosa es una causa esporádica de **bacteriemia nosocomial** en los recién nacidos y se aísla en el 2-5% de los hemocultivos positivos realizados en las UCIN. La **conjuntivitis** es un foco infeccioso que, con frecuencia, precede a la bacteriemia. Los lactantes mayores rara vez presentan septicemia por *P. aeruginosa* de adquisición comunitaria. En los pocos casos declarados de esta septicemia adquirida en la comunidad, existían como antecedentes lesiones cutáneas semejantes al ectima, neutropenia transitoria asociada a infecciones víricas y un contacto prolongado con aguas de baño o jacuzzi contaminados.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las infecciones por *P. aeruginosa* no suele basarse únicamente en las manifestaciones clínicas, sino que depende del aislamiento del microorganismo en la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o la orina, o en el material aspirado mediante aguja del pulmón o el material purulento obtenido por aspiración de los abscesos subcutáneos o de las áreas de celulitis. En una situación clínica adecuada, la recuperación de *P. aeruginosa* en una muestra de esputo expectorado o aspirado puede representar infección, aunque también puede representar tan solo colonización, y se debe aplicar el juicio clínico. En raras ocasiones, después de la septicemia se producen lesiones cutáneas que se asemejan a la infección por *P. aeruginosa*, y que son debidas a *Aeromonas hydrophila*, otros bacilos gramnegativos o *Aspergillus*. Cuando se aísla *P. aeruginosa* de sitios no estériles, como la piel, las mucosas o la orina procedente de micción, los cultivos cuantitativos pueden ser útiles para diferenciar la colonización de una infección invasiva. Por lo general, la presencia de 100.000 o más unidades formadoras de colonias/ml de líquido o por gramo de tejido es una evidencia sugestiva de infección invasiva. Los cultivos cuantitativos de tejido y piel no son de uso habitual, y requieren una consulta con el laboratorio de microbiología clínica.

TRATAMIENTO

Las infecciones sistémicas por *P. aeruginosa* deben tratarse pronto con un antibiótico al que sean sensibles *in vitro*. La respuesta al tratamiento puede ser limitada y, en las infecciones sistémicas de los huéspedes inmunodeprimidos, puede ser necesario un tratamiento prolongado.

La septicemia y otras formas de infección agresivas deben tratarse con uno o dos fármacos bactericidas. Aunque existe controversia sobre el número de fármacos necesarios, las pruebas siguen indicando que el beneficio de añadir un segundo fármaco es dudoso, incluso cuando en los estudios se ha incluido a pacientes inmunodeprimidos. También existen controversias sobre si el uso de dos fármacos retrasa el desarrollo de resistencia, con datos tanto a favor como en contra. Los antibióticos adecuados para la monoterapia son la ceftazidima, la cefepima, la ticarcilina-ácido clavulánico y la piperacilina-tazobactam. Se puede asociar la gentamicina u otro aminoglucósido por su sinergismo.

La **ceftazidima** es sumamente eficaz en los pacientes con FQ, en dosis de 150-250 mg/kg/24 horas divididos cada 6-8 horas por vía intravenosa (i.v.), hasta un máximo de 6 g/día. La piperacilina o la piperacilina-tazobactam (300-450 mg/kg/24 horas divididos cada 6-8 horas por vía i.v., hasta un máximo de 12 g/día) también son eficaces frente a las cepas de *P. aeruginosa* sensibles a ellas, en asociación con un aminoglucósido. Los estudios de infección por *Pseudomonas* en UCI muestran que las perfusiones continuas de piperacilina-tazobactam son más eficaces que la misma dosis diaria administrada en perfusiones pulsadas.

Otros antibióticos eficaces son el imipenem-cilastatina, el meropenem y el aztreonam. El ciprofloxacino es un tratamiento ambulatorio eficaz y, aunque se utiliza habitualmente en niños con FQ, no está aprobado en EE.UU. en pacientes menores de 18 años, salvo para tratamiento oral de las ITU o si no se dispone de otros fármacos a los que el microorganismo sea sensible. En la infección pulmonar crónica también se utiliza el tratamiento inhalado con tobramicina o aztreonam, y la colistina inhalada se reserva para el tratamiento de las pseudomonas resistentes. Es importante basar el tratamiento en el resultado de las pruebas de sensibilidad, debido a que la tasa de resistencia de *P. aeruginosa* a uno o más antibióticos está aumentando. El tratamiento con macrólidos reduce las agudizaciones pulmonares en pacientes con neumopatía crónica e

infección por *P. aeruginosa*. No está totalmente claro el mecanismo, pero probablemente se relacione con una alteración de las propiedades de virulencia de *P. aeruginosa* más que con la destrucción directa de las bacterias.

P. aeruginosa muestra resistencia intrínseca y adquirida a los antibióticos. Tiene muchos mecanismos de resistencia a múltiples clases de antibióticos, como la mutación genética, la producción de β-lactamasas y las bombas de flujo de fármacos. En todo el territorio de EE.UU. ha habido una alarma creciente por el aislamiento de *P. aeruginosa* multirresistente (MDR) en niños, con resistencia al menos a tres clases de antibióticos. La tasa de *P. aeruginosa* MDR aumentó hasta el 26% en 2012 desde un 15,9% en 1999. Además, la tasa de resistencia a carbapenémicos aumentó del 12 al 20% durante el mismo periodo. Cefazidima/avibactam es un nuevo agente contra *P. aeruginosa* MDR, un fármaco que combina la ceftazidima con un inhibidor de la β-lactamasa.

La **meningitis** puede deberse a la diseminación a partir de un foco contiguo, como un foco secundario cuando existe una bacteriemia, o tras procedimientos invasivos. El tratamiento de elección de la meningitis por *P. aeruginosa* es la ceftazidima en combinación con un aminoglucósido, como la gentamicina, ambos por vía i.v. El tratamiento intraventricular o intratecal concomitante con gentamicina puede ser necesario cuando la medicación i.v. fracasa, aunque no se recomienda su uso rutinario.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Las infecciones por *P. aeruginosa* son de diversa gravedad; oscilan de formas superficiales a formas sépticas intensas. En las infecciones graves suele haber una afectación multisistémica y una respuesta inflamatoria sistémica. El tratamiento de soporte es similar al de la septicemia grave causada por otros bacilos gramnegativos, y requiere medidas para mantener la presión arterial, la oxigenación y una fluidoterapia apropiada.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende, sobre todo, de la naturaleza de los factores subyacentes que predisponen al paciente a la infección por *P. aeruginosa*. En los pacientes con inmunodepresión grave, el pronóstico de la septicemia por *P. aeruginosa* es malo, a menos que ciertas alteraciones, como la neutropenia o la hipogammaglobulinemia, puedan solucionarse. La tasa de mortalidad total fue del 12,3% en una serie de 232 niños con bacteriemia por *P. aeruginosa*; el 3% murió en las 48 horas siguientes al ingreso. La resistencia del microorganismo a los antibióticos de primera línea también reduce la probabilidad de supervivencia. El pronóstico puede ser más favorable cuando la ruta de entrada ha sido la vía urinaria, en los casos con ausencia de neutropenia o cuando esta se soluciona, o bien tras el drenaje de los sitios de infección local.

P. aeruginosa se aísla en los pulmones de la mayor parte de los niños que fallecen de FQ y aumenta el lento empeoramiento que sufren estos pacientes. Las expectativas de desarrollo normal en los pocos niños que logran sobrevivir a la meningitis por *Pseudomonas* son escasas.

PREVENCIÓN

La prevención de las infecciones depende de la limitación de la contaminación en el ambiente hospitalario y de la prevención de la transmisión a otros pacientes. Se necesitan programas eficaces de control de las infecciones hospitalarias para identificar y erradicar las fuentes del microorganismo tan pronto como sea posible. En los hospitales, la infección se transmite a los lactantes a través de las manos del personal, de la superficie de las palanganas, de los catéteres y otro equipo del hospital y de las soluciones empleadas para la limpieza de las sondas de aspiración.

El cuidado estricto en la higiene antes del contacto con los recién nacidos, y entre un contacto y otro, puede prevenir o detener la enfermedad epidémica. El cuidado meticuloso y la aplicación de una técnica estéril en el aspirado de los tubos endotracheales y en la introducción y el mantenimiento de catéteres permanentes, y la retirada de los catéteres tan pronto como sea clínicamente razonable disminuyen en gran medida el riesgo de contaminación extrínseca por *P. aeruginosa* y por otros microorganismos gramnegativos. La prevención de la dermatitis folicular causada por la contaminación por *P. aeruginosa* de las bañeras de hidromasaje y los jacuzzis se consigue manteniendo el agua a un pH de 7,2-7,8. Los programas que promueven el uso adecuado de los antibióticos en el contexto hospitalario son esenciales para reducir las tasas de *P. aeruginosa* MDR, al limitar su prescripción innecesaria.

En los pacientes quemados, se puede disminuir el riesgo de contraer infecciones mediante el aislamiento protector, el desbridamiento de los tejidos desvitalizados y la aplicación tópica de crema bactericida. Se puede utilizar la administración i.v. de inmunoglobulina. Con el fin de prevenir

la infección, se está desarrollando una vacuna frente a *P. aeruginosa*. En la actualidad, no se dispone de vacunas autorizadas en EE.UU.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

232.2 Complejo *Burkholderia cepacia*

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

Burkholderia cepacia es un bacilo filamentoso gramnegativo; actualmente se reconoce que es un grupo de especies o **genomovariiedades** relacionadas (*B. cepacia*, *B. cenocepacia*, *B. multivorans*). Aparece de forma ubicua en el ambiente, pero puede ser difícil aislarlo en el laboratorio a partir de muestras obtenidas del aparato respiratorio, y necesita medios de cultivo selectivos enriquecidos de base oxidativa/fermentativa suplementados con agar lactosa-bacitracina y polimixina B (OFPBL), y al menos 3 días de incubación.

B. cepacia es un microorganismo oportunista clásico que pocas veces infecta tejidos sanos, pero puede resultar un patógeno en personas con daño preexistente del epitelio respiratorio, especialmente en pacientes con FQ o que tienen una disfunción inmunitaria como la enfermedad granulomatosa crónica. *B. cepacia* tiene múltiples factores de virulencia; entre ellos, el lipopolisacárido, flagelos y un sistema de secreción de tipo III que facilita la invasión de las células del epitelio respiratorio. La aparición de *B. cepacia* como patógeno nosocomial se relaciona con la resistencia que presenta a una elevada cantidad de antibióticos y desinfectantes. En las unidades de cuidados críticos puede contaminar los tubos utilizados para ventilar a los pacientes con insuficiencia respiratoria. En algunos pacientes, esta colonización puede provocar neumonía invasiva y shock séptico. Aunque *B. cepacia* se encuentra muy extendida en el medio ambiente, la transmisión de persona a persona entre los pacientes con FQ se produce de manera directa por la inhalación de gotas aerosolizadas o de manera indirecta a partir de material o superficies contaminadas, lo que explica las medidas de control de infección estrictas en niños con FQ colonizados con *B. cepacia*. Por ejemplo, se indica a los pacientes con FQ colonizados con *B. cepacia* que no deben asistir a eventos donde acuden otras personas con FQ. En algunos pacientes con FQ, el aislamiento de *B. cepacia* puede representar una infección crónica, mientras que otros, especialmente los que tienen *Burkholderia cenocepacia* genomovariiedad III, pueden desarrollar un síndrome respiratorio agudo compuesto por fiebre, leucocitosis e insuficiencia respiratoria progresiva, con una reducción más rápida de la función pulmonar y una menor supervivencia.

El tratamiento hospitalario debe incluir las precauciones estándar, y se debe evitar mezclar en la misma habitación a los pacientes colonizados con los no colonizados. La elección del antibiótico que se debe emplear se basa en los estudios de sensibilidad de las cepas propias de cada paciente, ya que el patrón de sensibilidad de esta especie es muy variable y es común que existan cepas MDR. La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) y la doxiciclina o la minociclina son posibles tratamientos orales de *B. cepacia complex*. Para el tratamiento i.v., se administra meropenem con un segundo fármaco, como TMP-SMX, doxiciclina, minociclina, ceftazidima o amikacina. Si bien hay resistencia primaria a los aminoglucósidos, estos fármacos pueden ser de utilidad en combinación con otros antibióticos. Puede ser necesario el empleo de dos o más fármacos para controlar la infección y evitar la aparición de resistencias. En la actualidad no se dispone de vacunas.

BURKHOLDERIA MALLEI (MUERMO)

El **muermo** es una enfermedad infecciosa grave de los caballos y de otros animales domésticos y de granja causada por *Burkholderia mallei*, un bacilo gramnegativo inmóvil que se transmite al ser humano de manera ocasional. Se adquiere por inoculación cutánea, generalmente en zonas con abrasiones previas, o por inhalación de aerosoles. Los trabajadores de laboratorios pueden adquirirla a partir de las muestras clínicas. La enfermedad es relativamente frecuente en Asia, África y Oriente Medio. Las manifestaciones clínicas consisten en septicemia, neumonitis aguda o crónica y lesiones necrótico-hemorrágicas en la piel, la mucosa nasal y los ganglios linfáticos. El diagnóstico suele hacerse por recuperación del microorganismo en cultivos del tejido afectado. El tratamiento del muermo se realiza con sulfadiazina, tetraciclina, o cloranfenicol y estreptomicina durante varios meses. La enfermedad se ha erradicado en EE.UU., pero el interés en este microorganismo ha aumentado debido a la posibilidad de su uso con fines bioterroristas (v. cap. 741). Aunque las precauciones estándar son adecuadas al tratar a pacientes infectados hospitalizados, el personal de laboratorio debe utilizar



Fig. 232.2 Abscesos en el muslo en los lugares de picadura de mosquitos en un residente de Pensilvania de 15 años de edad que había regresado recientemente de Tailandia, julio de 2016. La foto se tomó 7 semanas después del inicio de los síntomas. (De Mitchell PK, Campbell C, Montgomery MP, et al: Notes from the field: travel-associated melioidosis and resulting laboratory exposures—United States, 2016, MMWR 66(37):1001–1002, 2017.)

precauciones de bioseguridad de nivel 3 cuando trabaje con *B. mallei*. No se dispone de vacuna.

BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI (MELIOIDOSIS)

La **melioidosis** es una enfermedad del sudeste asiático y del norte de Australia, y se observa en EE.UU. principalmente en personas que vuelven de zonas endémicas. El agente causante es *Burkholderia pseudomallei*, un habitante del suelo y el agua de los trópicos que es ubicuo en las áreas endémicas. La infección se produce tras la inhalación de polvo, la ingestión o la contaminación directa de heridas o abrasiones. La transmisión de persona a persona se ha observado en pocas ocasiones. Los estudios serológicos demuestran que en las áreas endémicas se producen infecciones asintomáticas. La enfermedad puede permanecer latente y reaparecer cuando disminuye la resistencia del huésped, en ocasiones años después de la exposición inicial al microorganismo. La diabetes mellitus supone un factor de riesgo para sufrir una melioidosis grave.

La melioidosis puede presentarse como una **lesión primaria cutánea** única (vesícula, ampolla o urticaria) (fig. 232.2). La infección pulmonar puede ser subaguda y simular una tuberculosis, o bien puede presentarse como una neumonía necrosante aguda. En ocasiones, se puede producir una septicemia, y se observan numerosos abscesos en varios órganos. Se han observado miocarditis, pericarditis, endocarditis, abscesos intestinales, colecistitis, gastroenteritis aguda, ITU, artritis séptica, abscesos paraespinales, osteomielitis, aneurismas micóticos y linfadenopatías generalizadas. La melioidosis también se puede presentar como una encefalitis con fiebre y convulsiones. Es también causante de infecciones graves de las heridas después del contacto con agua contaminada tras un tsunami. El diagnóstico se basa en la visualización de los característicos bacilos gramnegativos de pequeño tamaño en los frotis o en el crecimiento en los medios de laboratorio, como el de eosina-azul de metileno o el agar MacConkey. El diagnóstico serológico se establece en las personas que muestran un incremento de cuatro veces o más del título de anticuerpos y que presentan una clínica compatible. También se ha identificado como posible agente de bioterrorismo (v. cap. 741).

B. pseudomallei es sensible a muchos agentes antimicrobianos, y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan meropenem o ceftazidima como tratamientos i.v., y TMP-SMX o doxiciclina como tratamiento oral. Otras opciones son aminoglucósidos, tetraciclina, cloranfenicol y amoxicilina-ácido clavulánico. La elección del tratamiento debe basarse en las pruebas de sensibilidad. En el tratamiento de la enfermedad grave o en los casos de septicemia, se suelen emplear dos o tres fármacos, como la ceftazidima o el meropenem más TMP-SMX, sulfisoxazol o un aminoglucósido. En los casos de enfermedad grave se recomienda un tratamiento prolongado de 2-6 meses con el fin de prevenir recaídas. El tratamiento con los antibióticos adecuados, por lo general, conduce a la recuperación.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

232.3 *Stenotrophomonas*

Thomas S. Murray y Robert S. Baltimore

Stenotrophomonas maltophilia (antiguamente denominada *Xanthomonas maltophilia* o *Pseudomonas maltophilia*) es un bacilo recto gramnegativo, de un tamaño pequeño o mediano. Es ubicuo en la naturaleza y también puede encontrarse en el medio hospitalario, sobre todo en el agua del grifo o el agua estancada, y puede contaminar los lavabos y los equipos hospitalarios, como los nebulizadores. Las cepas aisladas en el laboratorio pueden ser contaminantes; puede tratarse de comensales de la superficie colonizada de un paciente o bien pueden representar un patógeno invasivo. Se trata de una especie oportunista que suele aislarse de pacientes inmunodeprimidos y pacientes con FQ después de múltiples ciclos de tratamiento antimicrobiano. Las infecciones graves suelen producirse en los pacientes que requieren cuidados intensivos (incluidas las unidades pediátricas), especialmente en los pacientes con neumonías que requieren respiradores o en las infecciones asociadas a catéter. Los tratamientos antibióticos prolongados parecen ser un factor de riesgo frecuente en las infecciones nosocomiales por *S. maltophilia*, probablemente debido a su patrón endógeno de resistencia a los antibióticos. Las infecciones que suelen producir son la neumonía secundaria a la colonización de las vías respiratorias y a la aspiración, la bacteriemia, las infecciones de tejidos blandos, la endocarditis y la osteomielitis. La bacteriemia por *S. maltophilia* es una **infección nosocomial** asociada a la presencia de un catéter venoso central.

La sensibilidad a los antibióticos es variable entre las distintas cepas, y el tratamiento de la infección por *S. maltophilia* puede ser difícil debido a la resistencia antimicrobiana inherente. No hay datos sobre si el tratamiento de *S. maltophilia* recuperada del aparato respiratorio de un paciente con FQ supone alguna mejoría. En las infecciones invasivas, la combinación de TMP-SMX es el tratamiento de elección, y es el único antimicrobiano cuya sensibilidad se comunica de modo habitual. La monoterapia con **minociclina** es una alternativa viable a TMP-SMX, con menos efectos adversos y resultados clínicos similares. Se dispone del estudio de la concentración inhibitoria media de otros antibióticos, como ticarcilina-ácido clavulánico, y se reserva para los aislados resistentes a TMP-SMX. Cuando los microorganismos son resistentes, o el paciente no puede tolerar las sulfamidas, otras opciones basadas en los resultados clínicos son el ciprofloxacino y la ceftazidima, solas o en combinación con otros fármacos, como los aminoglucósidos. La tigeciclina es un nuevo fármaco que ha sido eficaz en el tratamiento de un aislado muy resistente.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

pecie *novicida*. El tipo A puede subdividirse en cuatro genotipos distintos denominados A1a, A1b, A2a y A2b, y parece que el genotipo **A1b** es el que produce una enfermedad más grave en el ser humano. Aunque todas las subespecies de *F. tularensis* pueden causar infección en el ser humano, los tipos A y B son los más frecuentes, y el tipo A es el más virulento. *F. tularensis* es un microorganismo intracelular que puede infectar a un buen número de células huésped de diferente tipo, incluidos macrófagos, hepatocitos y células epiteliales. Es uno de los patógenos bacterianos conocidos más virulentos, ya que con escasamente 10 microorganismos puede causar infección en humanos y en animales.

EPIDEMIOLOGÍA

La tularemia se encuentra fundamentalmente en el hemisferio norte. El tipo A se encuentra predominantemente en Norteamérica, mientras que el tipo B se encuentra en Norteamérica, Europa y Asia. Las infecciones humanas por el tipo B suelen ser más leves y tienen una menor mortalidad en comparación con las infecciones por el tipo A. *F. tularensis* subespecie *mediasiatica* parece estar limitada a Asia central, mientras que *F. tularensis* subespecie *novicida* se ha aislado en Norteamérica, Australia y el sudeste asiático.

Según los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), el número anual de casos comunicados de tularemia en EE.UU. de 2005 a 2015 osciló entre 95 y 315. En 2015, el número de casos comunicados en EE.UU. fue el más alto de los últimos 50 años. Aunque la tularemia se da en todo el país, la mayoría de los casos se comunican en los estados centrales (fig. 233.1). La incidencia global en EE.UU. en 2015 fue de 0,1 por 100.000 residentes; Wyoming (3,58/100.000), Dakota del Sur (2,91/100.000), Nebraska (1,32/100.000), Kansas (1,17/100.000) y Colorado (0,95/100.000) fueron los estados con mayor incidencia.

Aunque los casos de tularemia se dan a lo largo del año, la mayoría de ellos y los brotes ocurren en los meses cálidos (mayo a agosto). Es más frecuente en hombres y presenta una distribución bimodal basada en la edad, con picos en la infancia (5-9 años) y en la edad adulta tardía (65-69 años), probablemente debido a la mayor exposición ambiental y a animales a esas edades. La figura 233.2 muestra la distribución de la tularemia por edad y género desde 2001 hasta 2010 en EE.UU.

PATOGENIA

La tularemia se diferencia de las demás enfermedades zoonóticas por sus diferentes modos de transmisión. Un gran número de animales son reservorios de este microorganismo. En EE.UU., los principales reservorios son los **conejos** y las **garrapatas**. Los perros pueden ser una vector intermedio. Las garrapatas vectores más frecuentes en EE.UU. son *Amblyomma americanum* (garrapata lone star), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro) y *Dermacentor andersoni* (garrapata de los bosques). Estas garrapatas suelen alimentarse de pequeños roedores infectados y, posteriormente, de humanos. Las **moscas del venado** (especies de *Chrysops*) también pueden transmitir tularemia y están presentes en el oeste de EE.UU. *F. tularensis* subespecie *tularensis* es transportada por conejos, garrapatas y tanáridos (p. ej., mosca del venado), mientras que la subespecie *holarctica* se asocia al hábitat acuático y es transmitida por mosquitos, principalmente, pero también por roedores acuáticos (castores, musarañas), liebres, topos, garrapatas, tabánidos y por la ingestión de agua contaminada (p. ej., lagunas y ríos).

El microorganismo puede penetrar a través de la piel o de las mucosas intactas (ojos, boca, tubo digestivo o pulmones). La transmisión puede ocurrir por la picadura de garrapatas o de otros insectos infectados, por contacto con animales o con cadáveres de animales infectados, por consumir alimentos o agua contaminados, o por inhalación, como puede ocurrir en un laboratorio o si una máquina (p. ej., un cortacésped) rueda sobre cadáveres de animales infectados. Sin embargo, el microorganismo no se transmite de persona a persona. La puerta de entrada en el ser humano son la piel o las mucosas. La caza o la actividad de despelear roedores salvajes infectados, como los conejos o los perros de la pradera, han sido identificadas como el origen de la infección en numerosos informes. Los animales domésticos, como los gatos o los hámsteres, también pueden transmitir la tularemia.

Generalmente, se requieren más de 10^8 microorganismos para producir infección si *F. tularensis* es ingerida; pero basta con tan solo 10 cuando se inhalan o se inyectan en la piel (tras una picadura). La infección por *F. tularensis* provoca en el huésped la producción de anticuerpos, que tan solo recientemente se ha visto que tienen una función importante en la respuesta inmunitaria frente a este microorganismo. La envoltura de *F. tularensis* es la responsable de la virulencia y juega un papel importante en la habilidad del microorganismo para evadir el sistema inmunitario, anclarse e invadir

Capítulo 233

Tularemia

(*Francisella tularensis*)

Kevin J. Downes

La tularemia es una **zoonosis** causada por la bacteria gramnegativa *Francisella tularensis*. Es principalmente una enfermedad de los animales salvajes que suele transmitirse al ser humano de forma accidental por picaduras de garrapatas o de moscas del ciervo, o a partir del contacto con animales salvajes infectados, vivos o muertos. La enfermedad causada por *F. tularensis* puede manifestarse como diferentes síndromes clínicos; el más común de ellos consiste en la aparición de una lesión ulcerativa en el sitio de inoculación, acompañada de linfadenopatía regional o linfadenitis. *F. tularensis* también es un agente potencial de bioterrorismo (v. cap. 741).

ETIOLOGÍA

F. tularensis es un cocobacilo gramnegativo pequeño, catalasa-positivo, pleomórfico e inmóvil que puede clasificarse en cuatro subespecies principales: *Francisella tularensis* subespecie *tularensis* (tipo A), *F. tularensis* subespecie *holarctica* (tipo B), *F. tularensis* subespecie *mediastatica* y *F. tularensis* subes-



Fig. 233.1 Casos de tularemia declarados en EE.UU. entre los años 2001 y 2010. (De Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Tularemia—United States, 2001-2010, MMWR 62:963-966, 2013.)

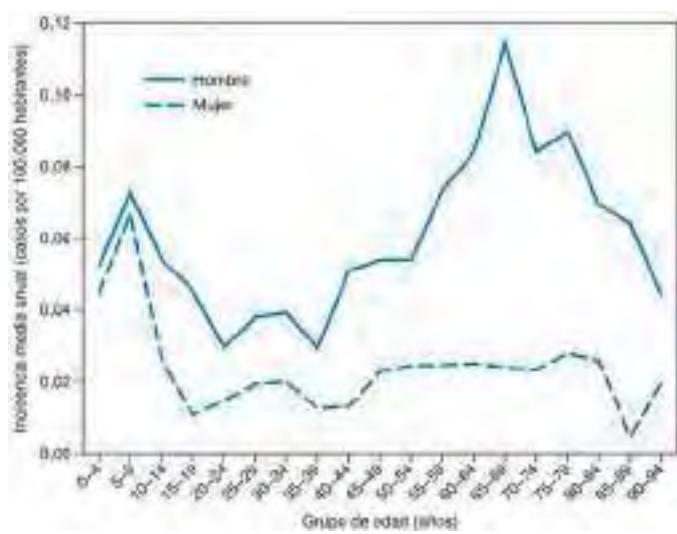


Fig. 233.2 Incidencia de la tularemia, por edad y sexo, en EE.UU. entre los años 2001 y 2010. (De Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Tularemia—United States, 2001-2010, MMWR 62:963-966, 2013.)

células y causar enfermedad grave. La respuesta inmunitaria celular es la principal encargada de contener y erradicar la infección por *F. tularensis*. La tularemia suele generar una protección específica, por lo que las infecciones crónicas o la reinfección son improbables.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación de la tularemia depende del modo de transmisión. El periodo de incubación medio desde la infección hasta la aparición de los síntomas es variable, pero suele ser de unos 3 días (intervalo: 1-21 días). Los síntomas precoces de infección generalmente son inespecíficos: fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias, cefalea y fatiga. En estos estadios iniciales de la infección, la bacteriemia puede ser frecuente. Es frecuente la aparición súbita de un cuadro febril y una disociación pulso-temperatura. En la exploración física pueden encontrarse linfadenopatías, hepatosplenomegalia o lesiones cutáneas. La tabla 233.1 muestra la frecuencia de los diferentes síntomas y de los hallazgos en la exploración física.

Tabla 233.1 Manifestaciones clínicas frecuentes de la tularemia en los niños

SIGNO O SÍNTOMA	FRECUENCIA
Linfadenopatía	96%
Fiebre ($> 38,3^{\circ}\text{C}$)	87%
Úlcera/escara/pápula	45%
Faringitis	43%
Mialgias/artralgias	39%
Náuseas/vómitos	35%
Hepatoesplenomegalia	35%

Las manifestaciones clínicas de la tularemia se han dividido en seis síndromes principales (tabla 233.2). Las dos formas de tularemia diagnosticadas con mayor frecuencia en los niños son la enfermedad **glandular** y la enfermedad **ulceroglandular**. Estas formas están causadas por la picadura de garrapatas o de mosca del venado. La mortalidad es baja, especialmente con la administración de tratamiento eficaz. La enfermedad glandular, asociada a linfadenopatía sin úlcera cutánea, también puede ser el resultado de abrasiones cutáneas menores. Entre 48 y 72 horas después de la inyección cutánea, se puede observar una pápula eritematosa, hiperestésica o pruriginosa en la puerta de entrada. Esta pápula puede aumentar de tamaño y dar lugar a una úlcera de base negra. Las úlceras son habitualmente eritematosas y dolorosas, con bordes elevados, y pueden durar varias semanas, especialmente si no se tratan. Se han descrito otras lesiones, como el eritema multiforme y el eritema nudoso. Aproximadamente un 20% de los pacientes desarrolla un exantema maculopapular generalizado que, ocasionalmente, se vuelve pustuloso.

La manifestación común de las formas glandular y ulceroglandular de la tularemia es la **linfadenopatía** regional dolorosa. Esta adenopatía puede desarrollarse antes, durante o después de la enfermedad ulcerosa o ulceroglandular. Los ganglios linfáticos auriculares posteriores o cervicales se ven afectados como consecuencia de una picadura en la cabeza o el cuello, mientras que la afectación de los axilares o epitrocleares indica exposición en los brazos. Los ganglios linfáticos poseen un tamaño variable de 0,5-10 cm y aparecen aislados o en grupos. Pueden fluctuar y drenar espontáneamente, y se suelen asociar a lesiones cutáneas superpuestas. En un 25-30% de los casos, se ha descrito la supuración tardía de los ganglios afectados a pesar de

Tabla 233.2 Síndromes clínicos producidos por la tularemia en niños

SÍNDROME CLÍNICO	CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME	FRECUENCIA
Ulcero glandular	Úlcera/escara cutánea, adenopatía regional dolorosa	45%
Glandular	Adenopatía regional sin ulceración cutánea detectable	25%
Neumonía	Tos no productiva, disnea, dolor pleurítico; radiología con infiltrados difusos/multilobares más que infiltrados lobares	14%
Orofaríngeo	Faringitis, úlceras mucosas, adenopatía cervical	4%
Oculoglandular	Conjuntivitis unilateral, dolorosa y con frecuencia purulenta; quemosis; úlceras conjuntivales; adenopatía preauricular	2%
Tifoideo	Enfermedad sistémica grave (síndrome tipo septicemia); fiebre elevada, cefaleas, mialgias, artralgias, síntomas neurológicos	2%

un correcto tratamiento. El estudio de la sustancia de drenaje de los ganglios linfáticos suele mostrar un material necrótico estéril.

La **tularemia orofaríngea** se produce tras el consumo de carne poco cocinada o de agua contaminada. Este síndrome se caracteriza por faringitis aguda, con o sin amigdalitis, y adenitis cervical. Las amígdalas infectadas pueden aumentar de tamaño y cubrirse de una membrana blanco-amarillenta similar a las membranas que se observan en la difteria. También puede producirse una afectación gastrointestinal (GI), que suele presentarse como una diarrea leve e inexplicable o emesis, pero que puede progresar a una enfermedad mortal, rápidamente fulminante. Las formas más graves, asociadas a úlceras intestinales, pueden desarrollar sangrado GI.

La **tularemia oculoglandular** es un tipo de infección poco frecuente cuya vía de entrada es la conjuntiva. La forma de llegada más frecuente de los microorganismos a la conjuntiva suele ser por el contacto con los dedos contaminados o a través de restos de insectos. La enfermedad suele ser unilateral; la conjuntiva aparece dolorosa e inflamada y presenta nódulos amarillentos y ulceraciones puntiformes. El *síndrome oculoglandular de Parinaud* consiste en la aparición de una conjuntivitis purulenta asociada a una linfadenopatía submandibular o preauricular ipsilateral.

La **tularemia tifoidea** suele asociarse con inóculos grandes del microorganismo y es un término utilizado para describir la bacteriemia grave, independientemente del modo de transmisión o puerta de entrada. Los pacientes, por lo general, se encuentran gravemente enfermos y los síntomas se parecen a los de otras formas de septicemia: fiebre elevada, confusión, tiritona, mialgias, vómitos y diarrea. Los facultativos que trabajan en áreas donde la tularemia sea endémica deben sospechar esta enfermedad ante todo niño que se encuentre enfermo de gravedad. Entre las complicaciones de la bacteriemia por *F. tularensis* se incluye el desarrollo de meningitis, pericarditis, hepatitis, peritonitis, endocarditis, abscesos de piel y partes blandas y osteomielitis. Dada su virulencia creciente, *F. tularensis* subespecie *tularensis* (tipo A) se asocia con más frecuencia a tularemia tifoidea. Los pacientes con meningitis tularémica suelen desarrollar un predominio monocitario marcado en el LCR. Como con otras causas de meningitis bacteriana, en el LCR la glucosa está baja y las proteínas altas.

La **neumonía** causada por *F. tularensis* (**neumonía tularémica**) puede darse tras la inhalación (infección pulmonar primaria) o de forma secundaria a la diseminación hematogena de otras formas de tularemia, en particular la forma tifoidea. Se han descrito casos de infecciones adquiridas tras la inhalación del microorganismo en trabajadores de laboratorio durante su manipulación, y estas infecciones poseen una mortalidad relativamente elevada. También se puede producir una neumonía a partir de la inhalación de aerosoles durante las actividades agrícolas que puedan verse afectadas por la contaminación con roedores (p. ej., la recolección del heno o la trilla), o durante la destrucción de cadáveres de animales con máquinas cortacésped. Los pacientes suelen presentar tos no productiva, disnea o dolor torácico pleurítico. Las radiografías de tórax muestran típicamente infiltrados difusos parcheados, más que consolidaciones focales. También puede haber derrames pleurales. En las neumonías, se puede desarrollar la adenopatía hilar y mediastínica, y en las formas graves, neumonitis necrosante o hemorrágica. La mortalidad de la neumonía tularémica es elevada sin tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Es posible que se den retrasos en el diagnóstico, ya que los síntomas son similares a otras infecciones mucho más frecuentes. La historia clínica y la

exploración física del paciente pueden sugerir el diagnóstico de tularemia, en especial si el paciente refiere el antecedente de una exposición a animales o a garrapatas. Las pruebas hematológicas rutinarias no son diagnósticas. El diagnóstico definitivo se hace con el crecimiento de *F. tularensis* en cultivo. *F. tularensis* puede aislarse en cultivo de muestras de biopsias de ganglios linfáticos o de aspirados, sangre, heridas, muestras con torunda faríngeas, líquido pleural o espuma, aunque los cultivos son positivos tan solo en un 10% de los casos. En los laboratorios de microbiología, *F. tularensis* puede cultivarse en agar sangre con glucosa y cisteína, pero debe advertirse al personal del laboratorio para que emplee la protección adecuada y así evitar la infección, si se intenta dicho cultivo. Se requiere un nivel de bioseguridad 3 para evitar la exposición ocupacional. Los hallazgos histopatológicos de los ganglios afectados muestran granulomas con necrosis central (precoz) y caseificación (tardío). Desafortunadamente, estos hallazgos no pueden diferenciar la tularemia de otras causas de granulomatosis linfadenítica, como la tuberculosis, la enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*) o la sarcoidosis. La reacción en cadena de la polimerasa en muestras de tejido puede ser más sensible que el cultivo, pero solo se usa actualmente para hacer diagnóstico de presunción.

El diagnóstico de tularemia suele establecerse con más frecuencia mediante el empleo de una prueba de aglutinación sérica estándar muy fiable. En la prueba estándar de aglutinación en tubo, un título único de 1:160 o más en un paciente con una historia y una exploración física compatibles puede establecer el diagnóstico. Existe una prueba de microaglutinación para la que un título de 1:128 o más se considera positivo. También es diagnóstico un aumento de cuatro veces del título en muestras séricas obtenidas con una separación de 2 semanas entre sí (fase aguda y de convalecencia). En las fases tempranas de la infección o si las muestras pareadas se toman tras un intervalo demasiado pequeño, se pueden obtener resultados serológicos falsos negativos. Los pacientes, una vez infectados, mantienen un resultado positivo en la prueba de aglutinación (1:20 a 1:80), que persiste durante el resto de la vida.

Otros métodos diagnósticos disponibles son el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas, un análisis de orina para detectar抗原os de tularemia, fluorescencia directa con anticuerpos y tinción con inmunohistoquímica; estas pruebas poseen un papel limitado a la hora de establecer el diagnóstico de tularemia.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la tularemia **ulceroglandular** o **glandular** es muy amplio e incluye la infestación por patógenos que causan linfadenitis aguda o subaguda: enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), mononucleosis infecciosa, patógenos bacterianos típicos (*Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo A), *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas, *Toxoplasma gondii*, *Sporothrix schenckii*, peste (*Yersinia pestis*), carbunclo (*Bacillus anthracis*), melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*) y fiebre por mordedura de rata (*Streptobacillus moniliformis*, *Spirillum minus*). Los procesos no infecciosos, como la sarcoidosis o la enfermedad de Kawasaki, también tienen presentaciones similares. La enfermedad **oculoglandular** también puede deberse a otros agentes infecciosos, como *B. henselae*, *Treponema pallidum*, *Coccidioides immitis*, virus del herpes simple (HSV), adenovirus y las bacterias responsables de las conjuntivitis purulentas. En la tularemia **orofaríngea** deben descartarse las mismas enfermedades causantes de la enfermedad ulceroglandular/glandular, así como las infecciones por citomegalovirus, HSV, adenovirus y otros virus y bacterias. La **neumonía tularémica** debe diferenciarse de la producida

Tabla 233.3

Recomendaciones terapéuticas en pacientes con tularemia

INDICACIÓN	ANTIBIÓTICO Y DOSIS
Enfermedad moderada-grave	Gentamicina, 5 mg/kg/día i.v. o i.m. divididos cada 8-12 h, o Estreptomicina, 15 mg/kg/dosis i.m. cada 12 h (máx. 1 g/dosis)
Enfermedad leve	Gentamicina, 5 mg/kg/día i.v. o i.m. divididos cada 8-12 h, o Ciprofloxacino, 15 mg/kg/dosis cada 12 h (máx. 500 mg/dosis)
Meningitis	Estreptomicina o gentamicina, en las dosis de enfermedad moderada-grave, y cloranfenicol, 50-100 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6 h (máx. 1 g/dosis), o doxiciclina, 2,2 mg/kg/dosis i.v. cada 12 h (máx. 100 mg/dosis)
Profilaxis postexposición	Doxiciclina, 2,2 mg/kg/dosis cada 12 h (máx. 100 mg/dosis), o Ciprofloxacino, 15 mg/kg/dosis cada 12 h (máx. 500 mg/dosis)

i.m., vía intramuscular; i.v., vía intravenosa.

por los demás microorganismos no sensibles a β -lactámicos, que causan neumonía adquirida en la comunidad, como *Mycoplasma*, *Chlamydophila*, micobacterias, hongos y rickettsias. La peste por inhalación, el carbunclo y la fiebre Q pueden presentarse de forma similar. La tularemia **tifoidea** debe diferenciarse de otras formas de septicemia, así como de la fiebre entérica (fiebre tifoidea y paratifoidea) y de la brucellosis.

TRATAMIENTO

Los **aminoglucósidos** son el tratamiento de base de la tularemia: la gentamicina es el fármaco de elección para el tratamiento de la tularemia en los niños, y la estreptomicina es el fármaco de elección en adultos. La **tabla 233.3** muestra las opciones de tratamiento y la profilaxis postexposición. Antes se empleaban el cloranfenicol y las tetraciclinas, pero la elevada tasa de recaídas ha limitado su empleo en los niños. Se suelen emplear como tratamiento complementario en la meningitis tularemica. Las fluoroquinolonas (ciprofloxacino) se han utilizado con éxito en casos de la enfermedad leve-moderada, especialmente los debidos a la subespecie *holarctica*. Los β -lactámicos tienen poca actividad frente a *F. tularensis* y no se deben usar.

El tratamiento con aminoglucósidos se continúa durante 7-10 días, pero en las formas graves se requieren duraciones más largas. En los casos leves, 5-7 días pueden ser suficientes. El tratamiento con cloranfenicol o con doxiciclina debe continuarse durante 14-21 días por el elevado riesgo de recaídas debido a su efecto bacteriostático. La profilaxis postexposición, generalmente, se recomienda durante 14 días.

PRONÓSTICO

El retraso del diagnóstico y de la instauración del tratamiento adecuado se asocia con un mal pronóstico; en cambio, con una detección precoz y un rápido inicio del tratamiento, los casos mortales son excepcionales. La mortalidad de la tularemia, en conjunto, es menor del 1%, aunque en los casos graves no tratados (p. ej., neumonía, enfermedad tifoidea) puede ser de hasta un 30%. La subespecie *tularensis* se asocia a enfermedad más agresiva y a peores resultados que la subespecie *holarctica*.

Si se usa gentamicina o estreptomicina, las recaídas son raras. La defervescencia suele producirse en las 24-48 horas que siguen al inicio del tratamiento, aunque la linfadenopatía puede tardar semanas en resolverse totalmente. Puede producirse una supuración tardía de los ganglios linfáticos, a pesar de un tratamiento correcto. Los pacientes que no iniciaron un tratamiento adecuado pueden presentar respuestas más lentas al tratamiento antibiótico.

PREVENCIÓN

La prevención de la tularemia se basa en *evitar la exposición*. Los niños que viven en regiones donde las garrapatas son endémicas deben ser educados

para evitar las zonas infestadas, y las familias deben establecer planes para el control de las garrapatas, tanto en el entorno inmediato como en sus mascotas domésticas. En las zonas infestadas por garrapatas se debe vestir ropa de protección. Se pueden emplear repelentes de insectos en niños. Se debe examinar a los niños con frecuencia durante su permanencia en estas áreas infestadas y después, en busca de garrapatas. Si se descubre alguna garrapata en la piel del niño, se deben utilizar unas **pinzas** para extraerla completamente; la piel se debe limpiar antes y después.

También se debe enseñar a los niños que no deben jugar con animales enfermos o muertos, en especial con perros o gatos, y que deben utilizar guantes durante la limpieza de los animales. Se debe instar a los niños a que se pongan guantes, mascarillas y protección ocular cuando limpian animales de caza salvajes. Se debe cocinar bien la carne de estos animales.

No existen antibióticos efectivos para la quimioprofilaxis y tampoco se deben emplear antibióticos después de una exposición. Actualmente no se dispone de ninguna vacuna contra la tularemia para la población general. Las **precauciones estándar** son adecuadas para los niños hospitalizados con tularemia, ya que no se han identificado casos de transmisión de persona a persona.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 234

Brucella

Kevin J. Downes

La **brucellosis** humana está causada por microorganismos del género *Brucella* y sigue representando un grave problema de salud pública a nivel mundial. El ser humano es un huésped accidental que adquiere esta zoonosis a través del contacto directo con un animal infectado (vaca, oveja, camello, cabra o cerdo), o por el consumo de productos de dicho animal. Aunque la brucellosis se considera un riesgo laboral en los adultos que trabajan con ganado, en los niños la mayor parte de los casos se originan a partir de los alimentos y se asocian al consumo de productos lácteos no pasteurizados. Las especies de *Brucella* también son posibles agentes de bioterrorismo (v. cap. 741).

ETIOLOGÍA

Los microorganismos que con mayor frecuencia producen enfermedades en el ser humano son *Brucella abortus* (vaca), *Brucella melitensis* (cabra y oveja), *Brucella suis* (cerdo) y *Brucella canis* (perro). Se trata de cocobacilos gramnegativos pequeños, inmóviles, no formadores de esporas y aerobios. Sus requerimientos de cultivo son muy exigentes, aunque pueden crecer en varios medios de cultivo de laboratorio, entre los que se incluyen el agar sangre y el agar chocolate.

EPIDEMIOLOGÍA

La brucellosis es endémica en muchas partes del mundo, con una mayor prevalencia en los países de la cuenca del Mediterráneo, en el golfo Pérsico, en el subcontinente indio y en ciertas regiones de México, América Central y América del Sur. A nivel mundial, se dan aproximadamente 500.000 nuevos casos anuales, aunque faltan estimaciones más precisas de la prevalencia por el infradiagnóstico y la infracomunicación. La brucellosis infantil es responsable del 10-30% de los casos. *B. melitensis* es la especie causante de brucellosis humana más prevalente, y es la que con más frecuencia transportan ovejas, cabras, camellos y búfalos. En los países industrializados, las mejoras en el saneamiento y la vacunación animal han hecho de la brucellosis una enfermedad rara y, en estas zonas, la exposición a animales infectados por motivos profesionales o de recreo es un factor de riesgo destacado para la adquisición de la enfermedad. El antecedente de un viaje a una región endémica o el consumo de comidas exóticas o leche o productos lácteos no pasteurizados pueden ser pistas importantes para el diagnóstico de la brucellosis humana. En EE.UU., más del 50% de los casos se dan en California, Florida y Texas; la caza de cerdos salvajes en estos estados es un factor de riesgo recientemente reconocido. Todos los grupos de edad pueden infectarse por *Brucella*, y las infecciones son más

frecuentes en hombres, probablemente debido a una mayor exposición ocupacional y medioambiental.

PATOGENIA

Entre las rutas de infección de estos microorganismos se encuentra la *inoculación* a través de heridas o abrasiones cutáneas, la inoculación a través de la conjuntiva, la *inhalación* de aerosoles infecciosos o la *ingesta* de carne o productos lácteos contaminados. El **ganado infectado** es la fuente más común de infección en el ser humano. En niños, la vía principal de infección es comiendo o bebiendo productos lácteos crudos o no pasteurizados. Los individuos en áreas endémicas con exposición ocupacional a animales, como los granjeros o los veterinarios, son los que tienen más riesgo. Los trabajadores de laboratorio con frecuencia están expuestos a la infección por aerosoles. El riesgo de infección depende del estado nutricional e inmunitario del huésped, de la ruta de inoculación y de las especies de *Brucella*. Por razones que se desconocen, se ha sugerido que *B. melitensis* y *B. suis* son más virulentas que *B. abortus* o *B. canis*.

El factor de virulencia principal de *Brucella* parece ser su pared celular de **lipopolisacáridos** (LPS). Las cepas que poseen LPS lisos son más virulentas y presentan una mayor resistencia a ser destruidas por los leucocitos polimorfonucleares. Las brucelas son patógenos intracelulares facultativos que pueden sobrevivir y replicarse en el interior de las células fagocitarias mononucleares (monocitos, macrófagos) del sistema reticuloendotelial. Aunque las especies de *Brucella* son quimiotácticas para los leucocitos, estos son menos eficaces en la destrucción de los microorganismos en comparación con otras bacterias, a pesar de la ayuda de factores séricos como el complemento. Las especies de *Brucella* poseen múltiples estrategias para evadir la respuesta inmunitaria y establecer y mantener una infección crónica. Específicamente, durante los estadios crónicos de la infección, permanecen en el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea, y dan lugar a la formación de granulomas.

Se producen anticuerpos contra el LPS y otros antígenos de la pared celular que facilitan el diagnóstico y probablemente intervienen en el desarrollo de la inmunidad a largo plazo. El factor fundamental para la recuperación de la infección parece ser el desarrollo de una respuesta mediada por células que produce la activación de los macrófagos y favorece la destrucción intracelular. De forma específica, los linfocitos T sensibilizados liberan citocinas (p. ej., interferón γ y factor de necrosis tumoral α), que activan a los macrófagos y aumentan su capacidad de destrucción intracelular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La brucelosis es una enfermedad sistémica que puede ser muy difícil de diagnosticar en los niños. Los síntomas pueden ser agudos o insidiosos y, por lo general, son inespecíficos. El periodo de incubación es generalmente de 2-4 semanas, pero puede ser más corto en el caso de *B. melitensis*. Más del 75% de los casos presentan fiebre, y el patrón de esta puede variar mucho. Los síntomas más frecuentes son artralgia, mialgia y dolor lumbar. Los síntomas sistémicos, como el cansancio, la sudoración, la anorexia, la cefalea, la pérdida de peso y el malestar, se comunican en la mayoría de los casos adultos, pero son menos frecuentes en niños. Otros síntomas asociados son dolor abdominal, diarrea, exantema, vómitos, tos y faringitis.

El hallazgo más frecuente en la exploración física es la hepatosplenomegalia, presente en casi la mitad de los casos. Aunque las artralgias son habituales, la artritis solo se da en una minoría de los casos. La artritis es monoarticular; con frecuencia afecta a las rodillas y las caderas en niños, y a la articulación sacroilíaca en adolescentes y adultos. Se han descrito varias lesiones cutáneas en la brucelosis, pero no hay un exantema típico. La epididimoorquitis es más frecuente en adolescentes y adultos.

En los países endémicos, las especies de *Brucella* son una causa importante de bacteriemia oculta en niños pequeños. Se pueden desarrollar abscesos hepáticos y esplénicos debido a la capacidad del microorganismo de establecer infección crónica. Las manifestaciones graves de la brucelosis son la endocarditis, la meningitis, la osteomielitis y la espondilodiscitis. Aunque los pacientes con brucelosis no complicada pueden padecer cefalea, falta de atención y depresión, tan solo en un 1-4% de los casos se observa invasión del sistema nervioso. También se han descrito infecciones neonatales y congénitas producidas por estos microorganismos, transmitidas por vía transplacentaria, a partir de la lactancia materna o a través de transfusiones de sangre. Los signos y los síntomas asociados con esta infección congénita/neonatal no son específicos.

Son frecuentes las alteraciones hematológicas, como trombocitopenia, leucopenia, anemia o pancitopenia. Las complicaciones hemolíticas pueden incluir anemia hemolítica microangiopática, microangiopatía trombótica y anemia hemolítica autoinmune. Aproximadamente la mitad de los casos presenta elevaciones de las enzimas hepáticas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se establece tras el aislamiento del microorganismo en la sangre, la médula ósea u otros tejidos. Desafortunadamente, los cultivos son poco sensibles y solo son positivos en una minoría de los casos. El aislamiento de los microorganismos a partir de un hemocultivo todavía puede requerir 4 semanas, a menos que el laboratorio utilice un sistema de cultivo automático como el método de lisis-centrifugación, en cuyo caso se puede aislar el microorganismo en menos de 5-7 días. Por ello, es importante avisar al laboratorio de la sospecha clínica de brucelosis para que los cultivos se dejen más tiempo. Los cultivos de médula ósea pueden ser mejores que los hemocultivos a la hora de evaluar a los pacientes con tratamiento antimicrobiano previo.

Ante la baja sensibilidad de los cultivos, existen varias pruebas serológicas para el diagnóstico de la brucelosis. La prueba de aglutinación sérica es la más utilizada y detecta anticuerpos contra *B. abortus*, *B. melitensis* y *B. suis*. Esta prueba no detecta anticuerpos frente a *B. canis*, porque esta especie carece del LPS liso. Es necesario utilizar un antígeno específico de *B. canis* para diagnosticar esta especie. Con un solo título no se puede hacer un diagnóstico, pero la mayor parte de los pacientes con infecciones agudas presenta títulos de 1:160 o superiores. Los anticuerpos se detectan a las 2-4 semanas de la infección. En las fases tempranas de la enfermedad, se pueden encontrar títulos bajos, por lo que se requiere el estudio del título de anticuerpos durante la fase aguda y la de convalecencia para confirmar el diagnóstico: incremento de cuatro veces del título de anticuerpos con al menos 2 semanas de separación. La cantidad total de inmunoglobulina (Ig) G se mide tras el tratamiento del suero con 2-mercaptoetanol, ya que los pacientes con infección activa presentan una respuesta de IgM e IgG, y la prueba de aglutinación sérica mide la cantidad total de anticuerpos aglutinantes. Este fraccionamiento es importante para determinar la significación del título de anticuerpos, porque pueden encontrarse niveles séricos bajos de IgM durante semanas o meses después de que la infección haya recibido tratamiento. Los títulos de IgG descienden con el tratamiento, y una prueba con 2-mercaptoetanol negativa tras el tratamiento indica una respuesta favorable.

Se debe recordar que todos los resultados de las pruebas serológicas han de interpretarse en función de la historia y la exploración física del paciente. Pueden producirse resultados falsos positivos debido a anticuerpos que reaccionan de forma cruzada frente a otros microorganismos gramnegativos, como *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis* y *Vibrio cholerae*. Además, el efecto prozona puede producir un resultado falso negativo en presencia de títulos elevados de anticuerpos. Para evitar estas interferencias, debe diluirse el suero que está siendo investigado a 1:320 o más.

El inmunoanálisis enzimático solo se debe usar en los casos sospechosos con prueba de aglutinación sérica negativa, o para la evaluación de los pacientes en las siguientes situaciones: 1) casos complicados; 2) sospecha de brucelosis crónica, o 3) reinfección. Se han desarrollado análisis de reacción en cadena de la polimerasa, pero no se encuentran disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos.

Diagnóstico diferencial

La brucelosis debe formar parte del diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido en las áreas endémicas. Puede confundirse con otras enfermedades infecciosas como la tularemia, la enfermedad por arañazo de gato, la malaria, la fiebre tifoidea, la histoplasmosis, la blastomicosis y la coccidioidomicosis. Las infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias atípicas, rickettsias y *Yersinia* pueden presentarse con una clínica similar a la brucelosis.

TRATAMIENTO

Muchos agentes antimicrobianos son activos *in vitro* contra las distintas especies de *Brucella*, pero la eficacia clínica no siempre se correlaciona con estos resultados. Para eliminar la infección por *Brucella*, se requieren fármacos que provoquen su destrucción intracelular. Debido al riesgo de recaída con monoterapia, se recomienda el tratamiento combinado. En los niños, se usa **doxiciclina** o trimetoprima-sulfametoazol (TMP-SMX) en combinación con **rifampicina** en los casos de infección no complicada (p. ej., no focales) (tabla 234.1). Mientras que los datos sostienen que el tratamiento combinado de doxiciclina y aminoglucósido (estreptomicina, gentamicina) es superior a la combinación oral descrita anteriormente, con menos recaídas y fracasos, el inconveniente de la vía parenteral limita este régimen en los casos no complicados y, en particular, en los contextos de bajos recursos. Las fluoroquinolonas pueden ser una alternativa viable a la doxiciclina o a la TMP-SMX, pero no se ha estudiado en niños. En los casos no complicados, se recomienda un ciclo de 6 semanas de tratamiento.

Tabla 234.1 Tratamiento recomendado de la brucelosis

EDAD/ENFERMEDAD	ANTIBIÓTICO	DOSIS	VÍA*	DURACIÓN†
≥8 años	Doxiciclina	4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias; máximo 200 mg/día	v.o.	≥6 semanas
	y Rifampicina	15-20 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias; máximo 600-900 mg/día	v.o.	≥6 semanas
	Alternativa: Doxiciclina	4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias; máximo 200 mg/día	v.o.	≥6 semanas
	y Estreptomicina	20-40 mg/kg/día divididos en dos a cuatro dosis; máximo 1 g/día	i.m.	2-3 semanas
	o Gentamicina	6-7,5 mg/kg/día divididos en tres dosis	i.m./i.v.	1-2 semanas
<8 años	Trimetoprima-sulfametoazol (TMP-SMX)	TMP (10 mg/kg/día; máximo 480 mg/día) y SMX (50 mg/kg/día; máximo 2,4 g/día)	v.o.	≥6 semanas
	y Rifampicina	15-20 mg/kg/día en una o dos dosis; máximo 600-900 mg/día	v.o.	≥6 semanas
Meningitis, osteomielitis/ espondilitis, endocarditis	Doxiciclina	4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias; máximo 200 mg/día	v.o.	≥4-6 meses
	y Gentamicina	6-7,5 mg/kg/día en tres dosis	i.v.	1-2 semanas
	y Rifampicina	15-20 mg/kg/día en una o dos dosis; máximo 600-900 mg/día	v.o.	≥4-6 meses

*v.o., oral; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

†Pueden ser necesarios tratamientos más largos en los casos graves o complicados.

En infecciones más graves (endocarditis, meningitis, osteoarticular), se recomienda un tratamiento con tres fármacos. Los primeros 7-14 días se debe administrar un aminoglucósido junto con doxiciclina o TMP-SMX, además de rifampicina, que luego se continúan durante 4-6 meses. En los casos graves que afectan al sistema nervioso central, el tratamiento debe seguir durante 1 año.

Aunque las **recaídas** se dan aproximadamente en un 5-15% de los casos, la resistencia antimicrobiana es rara. La recaída se confirma tras el aislamiento de *Brucella* semanas o meses después de haber finalizado el tratamiento. El tratamiento prolongado es la clave para prevenir la recaída, y debe asegurarse la adherencia en los ciclos largos de tratamiento para conseguir la eliminación de la bacteria.

PRONÓSTICO

La primera indicación de respuesta clínica es la resolución de los síntomas, que puede ser lenta; el tiempo medio para la defervescencia es de 4-5 días. El pronóstico tras el tratamiento es excelente si el paciente se adhiere al tratamiento prolongado. Hay que seguir a los pacientes clínica y serológicamente durante 1-2 años. Antes del uso de los antibióticos, el curso de la brucelosis era a menudo prolongado y podía desencadenar la muerte. Desde la institución de un tratamiento específico, la mayor parte de las muertes en los casos complicados se deben a la afectación sistémica de ciertos órganos (p. ej., endocarditis). El inicio del tratamiento antibiótico puede precipitar una reacción tipo Jarisch-Herxheimer, presumiblemente debido a la gran carga de antígeno, pero esas reacciones rara vez se asocian a complicaciones serias.

PREVENCIÓN

La prevención de la brucelosis se basa en la erradicación eficaz del microorganismo del ganado. Otro aspecto preventivo destacado consiste en la **pasteurización** de la leche y de los productos lácteos empleados para el consumo humano. Se debe señalar que la certificación de la leche cruda no elimina el riesgo de contraer brucelosis. En la actualidad, no existe ninguna vacuna para su empleo en los niños, por lo que la educación sigue siendo un aspecto esencial en la prevención de la brucelosis.

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

Capítulo 235

Legionella

Jeffrey S. Gerber

La **legionelosis** comprende la **enfermedad de los legionarios** (neumonía por *Legionella*), otras infecciones invasivas extrapulmonares por *Legionella* y una enfermedad aguda similar a la gripe conocida como **fiebre de Pontiac**. A diferencia de los síndromes asociados con la forma invasiva de la enfermedad, la fiebre de Pontiac es una enfermedad autolimitada que se produce tras la exposición a aerosoles y puede representar una respuesta tóxica o de hipersensibilidad frente a *Legionella*.

ETIOLOGÍA

Las legioneláceas son bacilos gramnegativos aerobios, no encapsulados y no formadores de esporas. En los frotis realizados a partir de muestras clínicas se observa una tinción de Gram débil. Los frotis teñidos de *Legionella pneumophila* obtenidos a partir del crecimiento de colonias se parecen a *Pseudomonas*. A diferencia del resto de las especies de *Legionella*, *Legionella micdadei* es ácido-alcohol resistente. Aunque hoy en día se han identificado más de 58 especies del género, la mayor parte de las infecciones clínicas (90%) están causadas por *L. pneumophila*, y la mayoría de las restantes se deben a *L. micdadei*, *Legionella bozemani*, *Legionella dumoffii* y *Legionella longbeachae*.

Los microorganismos son exigentes y precisan L-cisteína, ion férrico y α-cetoácidos para su crecimiento. Las colonias se desarrollan en 3-5 días en un medio de agar tamponado con extracto de levadura y carbón vegetal, que puede contener antibióticos seleccionados con el fin de inhibir el sobrecrecimiento de otros microorganismos. *Legionella* pocas veces crece en los medios de cultivo rutinarios.

EPIDEMIOLOGÍA

El agua dulce (p. ej., lagos, arroyos, aguas termales contaminadas o agua potable) constituye el reservorio medioambiental de *Legionella* en la naturaleza. La neumonía invasiva (enfermedad de los legionarios) se relaciona con la exposición a agua potable o a aerosoles contaminados

con la bacteria. El crecimiento de *Legionella* se ve favorecido en el agua caliente, por lo que la exposición a fuentes de agua caliente es un factor de riesgo importante para contraer la enfermedad. Los microorganismos *Legionella* son parásitos intracelulares facultativos que crecen en el interior de los protozoos presentes en las biopelículas de material orgánico o inorgánico del interior de las tuberías o de los tanques de almacenamiento de agua, así como en el interior de otras especies bacterianas. Los casos epidémicos y esporádicos de enfermedad de los legionarios extrahospitalaria pueden atribuirse a la contaminación del agua potable en el entorno local del paciente. Entre los factores de riesgo para la adquisición de una neumonía esporádica en el ámbito de una comunidad, se incluyen la exposición a torres de refrigeración, el suministro de agua no municipal, las reparaciones del sistema de tuberías o una baja temperatura en los calentadores de agua, que facilita el crecimiento de las bacterias o conduce a la liberación en el agua potable de un bolo de biopelícula que contiene *Legionella*. El modo de transmisión puede ser por medio de la inhalación de aerosoles o por microaspiración. Los brotes de la enfermedad de los legionarios se asocian con la presencia de protozoos en la fuente hídrica implicada. Se cree que la replicación en el interior de estas células eucariotas amplifica y mantiene la población de *Legionella* en el interior del sistema de distribución del agua potable o en las torres de refrigeración. Los brotes de neumonía extrahospitalaria y algunos brotes nosocomiales se deben a fuentes comunes, entre las que se incluyen los calentadores de agua potable caliente, las torres de refrigeración, los condensadores por evaporación, las piscinas de hidromasaje, los baños bajo el agua, los humidificadores y los nebulizadores. La enfermedad de los legionarios y la fiebre de Pontiac asociadas a viajes cada vez aparecen con más frecuencia en brotes extensos. Aunque se ha descrito la transmisión de persona a persona, es extremadamente rara.

Las infecciones de adquisición hospitalaria se relacionan más a menudo con el agua potable. La exposición al agente infeccioso puede ocurrir a través de tres mecanismos principales: 1) la inhalación de vapor de agua contaminado por ventilación artificial; 2) la aspiración de los microorganismos ingeridos que contaminan el agua del grifo, incluidos aquellos vehiculizados a través de la alimentación gástrica, y 3) la inhalación de aerosoles que se forman en las duchas, los lavabos y las fuentes. La legionelosis extrapulmonar puede producirse a partir de la contaminación de las heridas de origen quirúrgico o traumático con agua del grifo. A diferencia de la enfermedad de los legionarios, los brotes de fiebre de Pontiac se producen tras la exposición a los aerosoles que se generan en las bañeras de hidromasaje y en los sistemas de ventilación.

En adultos, la incidencia de legionelosis en EE.UU. aumentó desde 1.100 casos en 2000 hasta más de 6.000 casos en 2015, con una tasa de incidencia nacional de 1,9 casos por cada 100.000 habitantes, de acuerdo con la notificación a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a través del sistema National Notifiable Disease Surveillance System. Como este es un sistema de notificación pasivo, probablemente se esté infrasestima la incidencia de la enfermedad. Recientemente, se ha puesto en marcha un sistema de vigilancia activo basado en laboratorios y basado en población para seguir las infecciones por *Legionella* y, así, estimar mejor su verdadera incidencia y estudiar su epidemiología (para información actualizada, consulte <https://www.cdc.gov/legionella>).

La legionelosis presenta diferencias geográficas, y se considera que la inmensa mayoría de los casos son enfermedad de los legionarios (99,5%) y una pequeña proporción fiebre de Pontiac (0,5%). Las infecciones por *Legionella* se notifican con mayor frecuencia en otoño y verano y, en estudios recientes, se demuestra una asociación con la cantidad de lluvia total y la humedad mensuales. Alrededor de un 0,5-5% de la población expuesta a una fuente común desarrolla la neumonía, mientras que la tasa de ataque en los brotes de fiebre de Pontiac es muy elevada (85-100%). Aunque *Legionella* se asocia al 0,5-9% de los casos de neumonía en adultos, es una causa poco habitual de enfermedad en niños, ya que es responsable de menos del 1% de los casos, aunque dada la baja frecuencia con que se realizan pruebas para *Legionella*, esta prevalencia puede estar infraestimada. La adquisición de anticuerpos frente a *L. pneumophila* en niños sanos se produce de modo progresivo con el tiempo, aunque estos anticuerpos reflejan probablemente una infección subclínica o una leve afección respiratoria, o anticuerpos que reaccionan de modo cruzado con otras especies bacterianas. Cada vez se notifica más la enfermedad de los legionarios adquirida en la comunidad en niños (1,7% de los casos notificados); la mayoría de los casos se dan en aquellos de 15 a 19 años, seguidos de los lactantes. La incidencia notificada en lactantes es de 0,11 por cada 100.000. La enfermedad de los legionarios es especialmente grave en neonatos. La epidemiología de la enfermedad de los legionarios adquirida en el hospital se basa exclusivamente en la notificación de casos, por lo que la verdadera incidencia se desconoce.

PATOGENIA

Aunque se puede cultivar *Legionella* en medios artificiales, el ambiente intracelular de las células eucariotas ofrece las condiciones óptimas para su crecimiento. El género *Legionella* está compuesto por microorganismos que son parásitos intracelulares facultativos de las células eucariotas. En la naturaleza, la bacteria se replica en el interior de protozoos que habitan en el agua dulce. En el ser humano, la célula diana es el macrófago alveolar, aunque también pueden ser invadidos otros tipos celulares. Después de entrar en la célula, las cepas virulentas de *L. pneumophila* estimulan la formación de un fagosoma especial que permite la continuación de la replicación bacteriana. El fagosoma está constituido por componentes del retículo endoplasmático y escapa a la vía degradativa lisosómica. El crecimiento en el interior de los macrófagos es tal, que termina con la destrucción de estos, seguida de la reinfección de nuevas células, hasta que dichas células consiguen activarse y son capaces de destruir a los microorganismos intracelulares. La infección pulmonar aguda y grave provoca una respuesta inflamatoria necrótica aguda que se acompaña de una mayor presencia bacteriana en el espacio extracelular. Posteriormente, la activación de los macrófagos y de otras respuestas inmunitarias produce una intensa infiltración tisular por macrófagos que contienen bacterias en su interior. Esto consigue, en última instancia, el control de la replicación bacteriana y la destrucción del microorganismo.

El **tratamiento con corticoides** representa un riesgo de infección elevado por interferir en el funcionamiento de los linfocitos T y de los macrófagos. Aunque la enfermedad de los legionarios puede aparecer en personas sanas inmunocompetentes sin otras afecciones comórbidas, las que tienen defectos de la inmunidad celular presentan un riesgo elevado de infección. Al igual que en otras enfermedades causadas por microorganismos intracelulares facultativos, el pronóstico depende en gran medida de las respuestas específicas e inespecíficas del huésped, sobre todo de los macrófagos y de los linfocitos T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En un principio, se creyó que la enfermedad de los legionarios producía un síndrome clínico denominado neumonía atípica, que se asociaba con signos y síntomas extrapulmonares, como diarrea, confusión, hiponatremia, hipofosfatemia, alteración de las pruebas de función hepática e insuficiencia renal. Aunque algunos pacientes pueden presentar las manifestaciones clásicas de la enfermedad, la infección por *Legionella* suele producir una neumonía que es indistinguible de la producida por otros patógenos. Los síntomas de presentación más comunes son fiebre, tos y dolor torácico. La tos puede ser no productiva o bien productiva, asociada a un esputo purulento. Aunque las radiografías de tórax muestran el clásico patrón de infiltración alveolar rápidamente progresivo, el patrón radiológico puede ser muy variable, con la aparición de sombras de aspecto tumoral, infiltrados nodulares, infiltrados unilaterales o bilaterales y cavitación. La cavitación no suele observarse en los pacientes inmunocompetentes. Este cuadro clínico se asemeja mucho al causado por *Streptococcus pneumoniae*. Aunque la enfermedad de los legionarios no suele cursar con derrame pleural, su frecuencia de aparición es tan variable que ni su presencia ni su ausencia resultan útiles para realizar un diagnóstico diferencial.

La mayoría de los casos declarados de neumonía nosocomial por *Legionella* en los niños presentan las siguientes manifestaciones clínicas: comienzo rápido, temperatura superior a 38,5 °C, tos, dolor torácico de tipo pleurítico, taquipnea y disnea. También es frecuente encontrar dolor abdominal, cefalea y diarrea. Las radiografías de tórax pueden revelar consolidaciones lobares o infiltrados bilaterales difusos y derrames pleurales. Generalmente, no hay respuesta clínica a los antibióticos β-lactámicos de amplio espectro (penicilinas y cefalosporinas) ni a los aminoglicósidos. La infección concomitante con otros patógenos, como *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, se da en un 5-10% de los casos de enfermedad de los legionarios, por lo que la detección de otros patógenos pulmonares no excluye el diagnóstico de legionelosis.

Entre los factores de riesgo de padecer la enfermedad de los legionarios en los adultos se incluyen las enfermedades pulmonares crónicas (p. ej., tabaquismo, bronquitis), la edad avanzada, la diabetes, la insuficiencia renal, la inmunosupresión asociada al trasplante de órganos, el tratamiento con corticoides y los episodios de aspiración pulmonar. En estudios de infección adquirida en la comunidad, un número significativo de adultos no tienen factores de riesgo identificados. El número de casos declarados de enfermedad de los legionarios extrahospitalaria en la población infantil es pequeño. Entre sus factores de riesgo se encuentran la inmunosupresión (en especial el tratamiento con corticoides) y la exposición a una fuente de agua potable contaminada. También se han declarado casos de infección en niños con enfermedades pulmonares crónicas no asociadas a deficiencias inmunitarias, pero es infrecuente encontrar infecciones en niños que carecen de factores de riesgo. Entre los modos de transmisión de la enfermedad extrahospitalaria en los niños, se incluye la exposición a humidificadores,

agua dulce, enfriadores de agua y otros aparatos generadores de aerosoles. En los niños, las infecciones nosocomiales por *Legionella* se han notificado con más frecuencia que las extrahospitalarias, y se producen más comúnmente en los inmunodeprimidos (p. ej., en los trasplantes de células madre o de órgano sólido), en los que tienen patología pulmonar estructural o en neonatos sometidos a ventilación artificial. Los modos de transmisión comprenden la **microaspiración** asociada con frecuencia al empleo de sondas nasogástricas y la **inhalación de aerosoles**. Las infecciones broncopulmonares por *Legionella* se han descrito en niños con fibrosis quística y se asocian con el tratamiento con aerosoles o la utilización de tiendas nebulizadoras. La enfermedad de los legionarios también se ha descrito en niños con asma y estenosis traqueal. En los niños, el tratamiento crónico del asma con corticoides es un factor de riesgo de sufrir infecciones por *Legionella*. La huella molecular de las cepas ha demostrado que el agua potable hace las veces de reservorio principal y de fuente de infección nosocomial.

Fiebre de Pontiac

La fiebre de Pontiac se caracteriza, tanto en niños como en adultos, por fiebre elevada, mialgia, cefalea y una debilidad extrema que suele durar unos 3-5 días. También puede existir tos, dificultad respiratoria, diarrea, confusión y dolor torácico, pero no existen signos de infección invasiva. La enfermedad presenta un curso autolimitado sin dejar secuelas. Prácticamente todas las personas expuestas experimentan una seroconversión frente a los antígenos de *Legionella*. En Escocia se produjo un brote extenso que afectó a 35 niños causado por *L. micdadei*, que fue aislada en la bañera de hidromasaje de un balneario. El comienzo de la enfermedad fue a los 1-7 días (3 días de media) y todos los niños expuestos desarrollaron títulos significativos de anticuerpos específicos contra *L. micdadei*. La patogenia de la fiebre de Pontiac es desconocida. Ante la falta de evidencias de que se trate de una infección verdadera, la hipótesis más probable es que este síndrome se debe a una reacción tóxica o de hipersensibilidad contra antígenos microbianos o protozoarios.

DIAGNÓSTICO

El cultivo de *Legionella* a partir del esputo, de otras muestras obtenidas de las vías respiratorias, de la sangre o de los tejidos es el patrón oro con el que comparar los métodos diagnósticos de detección indirecta. Si aparece derrame pleural, debe obtenerse una muestra de líquido pleural para su cultivo. Las muestras de las vías respiratorias que se encuentren contaminadas por la flora oral deben someterse a un tratamiento y un procesamiento previos para reducir los microorganismos contaminantes antes de ser cultivadas en medios selectivos. Debido a que esta manera de proceder es costosa y requiere mucho tiempo, en muchos laboratorios no se procesan las muestras para su cultivo.

El análisis del antígeno urinario que detecta el serogrupo I de *L. pneumophila* ha revolucionado el diagnóstico de la infección por *Legionella* y posee una sensibilidad del 80% y una especificidad del 99%. Por tanto, dicho análisis es un método útil para establecer un diagnóstico rápido de la enfermedad de los legionarios causada por ese serogrupo, que representa la mayor parte de las infecciones sintomáticas. En EE.UU., esta prueba se practica con frecuencia por su amplia disponibilidad en los laboratorios de referencia. Cuando está disponible, se utiliza la reacción en cadena de la polimerasa para identificar *L. pneumophila* en el lavado broncoscópico y en otras muestras clínicas para excluir otros patógenos respiratorios. Otros métodos, como la inmunofluorescencia directa, tienen una baja sensibilidad y generalmente no se utilizan. Se puede realizar un diagnóstico serológico retrospectivo empleando inmunoanálisis enzimático para detectar la producción de anticuerpos específicos. Puede que la seroconversión no tenga lugar durante varias semanas tras el comienzo de la enfermedad, y los análisis serológicos disponibles no detectan ni todas las cepas de *L. pneumophila* ni todas las especies.

En vista de la baja sensibilidad de los métodos de detección directa y del lento crecimiento del microorganismo en los cultivos, debe buscarse activamente el diagnóstico de legionelosis cuando existan signos clínicos indicativos, como la falta de respuesta a los antibióticos comunes, incluso cuando los resultados de otras pruebas de laboratorio sean negativos.

TRATAMIENTO

En los adultos hospitalizados con neumonía extrahospitalaria, las directrices recomiendan un tratamiento empírico con una cefalosporina de amplio espectro más un macrólido o una quinolona para tratar los microorganismos atípicos (*Legionella*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Las directrices basadas en la evidencia para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en niños no incluyen todavía *Legionella* en el diagnóstico diferencial ni en las recomendaciones del tratamiento empírico.

El tratamiento eficaz de la enfermedad de los legionarios se basa, en parte, en la concentración intracelular de los antibióticos. La **azitromicina**, la **claritromicina** o las **quinolonas** (ciprofloxacin y levofloxacin) han sustituido a la eritromicina en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de infección por *Legionella*. La **doxiciclina** es una alternativa aceptable. En las infecciones graves o en los pacientes de alto riesgo, se recomienda iniciar el tratamiento por vía parenteral, aunque se puede pasar a vía oral cuando el paciente lo tolera, dada la alta biodisponibilidad de los macrólidos orales, las quinolonas y las tetraciclinas. La duración del tratamiento en la enfermedad de los legionarios es de 5 días, aunque puede prolongarse durante 10-14 días en los pacientes más gravemente enfermos o en pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento de las infecciones extrapulmonares, como la endocarditis de las prótesis valvulares y las infecciones de las heridas esternales, puede requerir una mayor duración. Los datos *in vitro* y los informes de casos sugieren que la trimetoprima-sulfametoazol (15 mg de TMP/kg/día y 75 mg de SMX/kg/día) también puede ser eficaz. Un estudio retrospectivo amplio en adultos hospitalizados con neumonía por *Legionella* no encontró diferencias en la mortalidad entre los tratados con azitromicina y los tratados con quinolonas. Se desconoce cuál puede ser el papel del tratamiento combinado.

PRONÓSTICO

La mortalidad de la enfermedad de los legionarios adquirida en la comunidad en los adultos que se encuentran hospitalizados es de un 15%, pero puede superar el 50% en pacientes inmunodeprimidos, aunque pueden existir sesgos de notificación que influyen estas estimaciones. El pronóstico depende de factores subyacentes del huésped y, posiblemente, de la duración de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento adecuado. A pesar de instaurar un tratamiento antibiótico correcto, los pacientes pueden fallecer por complicaciones respiratorias, como un síndrome de dificultad respiratoria aguda. En los niños y en los lactantes prematuros, los casos declarados se observan casi exclusivamente en situaciones de inmunosupresión y se asocian con una mortalidad elevada. El retraso en el diagnóstico se asocia también con una mayor mortalidad. Por tanto, debe considerarse *Legionella* en el diagnóstico diferencial de la neumonía adquirida en la comunidad y nosocomial en niños, especialmente en los que no responden al tratamiento empírico o tienen factores de riesgo epidemiológicos de legionelosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 236 *Bartonella*

Rachel C. Orscheln

El espectro de enfermedades resultantes de la infección humana por las distintas especies de *Bartonella* incluye la **angiomatosis bacilar** y la **enfermedad por arañazo de gato** causada por *Bartonella henselae*. Hay más de 30 especies validadas de *Bartonella*; sin embargo, 6 especies principales son responsables de causar enfermedad en el ser humano: *B. henselae*, *B. quintana*, *B. bacilliformis*, *B. elizabethae*, *B. vinsonii* y *B. claridgeiae* (tabla 236.1). Las restantes especies de *Bartonella* se han encontrado principalmente en los animales, especialmente en los roedores y los topos. Sin embargo, se han notificado infecciones zoonóticas con cepas de especies de *Bartonella* asociadas a animales. En 2013, una nueva *Bartonella*, para la que se propuso el nombre de *Candidatus Bartonella ancashi* (*Bartonella ancashensis*), fue descrita como causa de la **verruga peruana**.

Los miembros del género *Bartonella* son bacilos gramnegativos aerobios, oxidasa-negativos, no fermentadores de hidratos de carbono y exigentes. *B. bacilliformis* es la única especie móvil gracias a la presencia de flagelos polares. El crecimiento óptimo se consigue en medios frescos con una concentración de dióxido de carbono del 5% y que contengan un 5% o más de sangre de oveja o caballo. El empleo de sistemas de centrifugación-lisis en las muestras de sangre cultivadas en agar chocolate durante períodos de tiempo prolongados (2-6 semanas) favorece el aislamiento de los microorganismos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Tabla 236.1 Especies de *Bartonella* que causan la mayor parte de las enfermedades en el ser humano

ENFERMEDAD	MICROORGANISMO	VECTOR	FACTOR DE RIESGO PRINCIPAL
Bartonelosis (enfermedad de Carrión)	<i>B. bacilliformis</i>	Moscas de la arena (<i>Lutzomyia verrucarum</i>)	Vivir en áreas endémicas (los Andes)
Enfermedad por arañazo de gato	<i>B. henselae</i> <i>B. claridgeiae</i>	Gato	Mordedura o arañazo de gato
Fiebre de las trincheras	<i>B. quintana</i>	Piojo del cuerpo humano	Infestación por el piojo durante una epidemia
Bacteriemia, endocarditis	<i>B. henselae</i> <i>B. elizabethae</i> <i>B. vinsonii</i> <i>B. quintana</i>	Gato para <i>B. henselae</i> Rata para <i>B. elizabethae</i> Ratón de campo para <i>B. vinsonii</i> Piojo del cuerpo humano para <i>B. quintana</i>	Inmunodepresión grave
Angiomatosis bacilar	<i>B. henselae</i> <i>B. quintana</i>	Gato para <i>B. henselae</i> Piojo del cuerpo humano para <i>B. quintana</i>	Inmunodepresión grave
Peliosis hepática	<i>B. henselae</i> <i>B. quintana</i>	Gato para <i>B. henselae</i> Piojo del cuerpo humano para <i>B. quintana</i>	Inmunodepresión grave

236.1 Enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*)

Rachel C. Orscheln

La forma más frecuente de presentación de las infecciones por *Bartonella* es la enfermedad por arañazo de gato (EAG), una linfadenitis regional subaguda causada habitualmente por *B. henselae*. Es la causa más frecuente de linfadenitis crónica de más de 3 semanas de duración.

ETIOLOGÍA

Bartonella henselae puede cultivarse a partir de la sangre de gatos sanos. *B. henselae* es el microorganismo pequeño pleomórfico gramnegativo que se visualiza en la tinción de Warthin-Starry en material procedente de ganglios linfáticos de pacientes con EAG. El desarrollo de pruebas serológicas que demostraron la prevalencia de anticuerpos en el 84-100% de los casos de EAG, el aislamiento de *B. henselae* a partir del cultivo de ganglios pertenecientes a pacientes con EAG y la detección de *B. henselae* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la mayor parte de las muestras de los ganglios linfáticos y del pus de los pacientes con EAG confirmaron que el microorganismo es la causa de la EAG. Algunos casos esporádicos de EAG pueden estar causados por otros microorganismos, como *Bartonella claridgeiae*, *B. grahamii*, *B. alsatica* y *B. quintana*.

EPIDEMIOLOGÍA

La EAG es una enfermedad frecuente, con una prevalencia estimada de más de 24.000 casos anuales en EE.UU. Se transmite habitualmente a partir de la inoculación cutánea a través de un arañazo o una mordedura de gato. Sin embargo, la transmisión puede ocurrir por otros mecanismos, como la picadura de pulgas. La mayor parte de los pacientes (87-99%) ha tenido contacto con gatos, muchos de los cuales son crías menores de 6 meses. Más del 50% de los casos presenta el antecedente claro de un arañazo o de una mordedura de gato. Los gatos presentan una bacteriemia intensa asintomática por *B. henselae* durante meses; ocurre con más frecuencia en las crías que en los gatos adultos. La transmisión entre los gatos se realiza por medio de la pulga del gato, *Ctenocephalides felis*. En las zonas templadas, la mayor parte de los casos se producen entre septiembre y marzo, lo que puede estar relacionado con la reproducción estacional de los gatos domésticos o con la estrecha proximidad a las mascotas domésticas durante los meses de otoño e invierno. En las zonas tropicales, la prevalencia de la enfermedad no varía con un carácter estacional. La distribución de la infección es mundial y ocurre en todas las razas.

Los arañazos de gato son más frecuentes en la población infantil, y los niños se ven más afectados que las niñas. La EAG es una enfermedad esporádica; por lo general, afecta a un solo miembro de la familia, aunque el resto también juegue con el mismo gato. Sin embargo, también ocurren casos familiares con semanas de separación entre unos y otros. Existen casos aislados causados por otras fuentes, como los arañazos de perro, las astillas de la madera, los anzuelos, las espinas de cactus y las púas de puercoespines.

PATOGENIA

Los hallazgos anatómopatológicos observados, tanto en la pápula presente en el sitio de inoculación primaria como en los ganglios linfáticos afectados, son similares. En ambos casos se encuentra un área necrótica central avascular rodeada de histiocitos, células gigantes y linfocitos. En los ganglios



Fig. 236.1 Niño con un caso típico de enfermedad por arañazo de gato, con las lesiones originales del arañazo y la pápula original, que se desarrolló poco después proximal al dedo medio. (Por cortesía del Dr. V. H. San Joaquin, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City.)

linfáticos afectados se pueden observar tres estadios, en ocasiones de modo simultáneo en el mismo ganglio. El primer estadio consta de aumento de volumen generalizado, con engrosamiento de la corteza e hipertrofia del centro germinal con predominio de linfocitos. Se observan granulomas epiteloides con células gigantes de Langerhans dispersos por todo el ganglio. El segundo estadio se caracteriza por granulomas que se hacen más densos, se fusionan y son infiltrados por leucocitos polimorfonucleares, con necrosis central incipiente. En el tercer estadio progresiva la necrosis central de estos granulomas, con formación de cavidades de gran tamaño llenas de pus. Este material purulento puede invadir los tejidos adyacentes. Pueden aparecer granulomas similares en el hígado y el bazo, y lesiones osteolíticas en el hueso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un periodo de incubación de 7-12 días (intervalo: 3-30 días), en el sitio de inoculación cutánea aparecen una o más pápulas rojas de 3-5 mm, a menudo siguiendo una disposición lineal superpuesta al arañazo del gato. Estas lesiones son pasadas por alto por su pequeño tamaño, pero, con una búsqueda cuidadosa, se encuentran al menos en el 65% de los pacientes (fig. 236.1). La linfadenopatía suele hacerse evidente en 1-4 semanas (fig. 236.2). El signo distintivo de la enfermedad consiste en la **linfadenitis regional crónica**, que afecta al primer o segundo grupo de ganglios que drenan la zona de la vía de entrada. Los ganglios linfáticos afectados, por orden de frecuencia, son los axilares, los cervicales, los submandibulares, los preauriculares, los epitrocleares, los femorales y los inguinales. En el 10-20% de los pacientes se ve afectado más de un grupo linfático, aunque, para una localización dada, solo en la mitad de las ocasiones se ven afectados varios ganglios.

Los ganglios linfáticos afectados aparecen hiperestésicos y con eritema en la piel que los recubre, pero sin celulitis. Su tamaño es de 1-5 cm, aunque pueden aumentar mucho más. Un 10-40% de ellos terminan supurando. El aumento de los ganglios linfáticos puede prolongarse durante 1-2 meses y persiste hasta 1 año en los casos poco comunes. Alrededor de un 30%



Fig. 236.2 En este niño con un caso típico de enfermedad por arañazo de gato apareció una linfadenopatía axilar derecha después de los arañazos y de la aparición de la pápula primaria. (De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: Principles and Practice of Infectious Diseases, ed 6, Philadelphia, 2006, Elsevier, p 2737.)

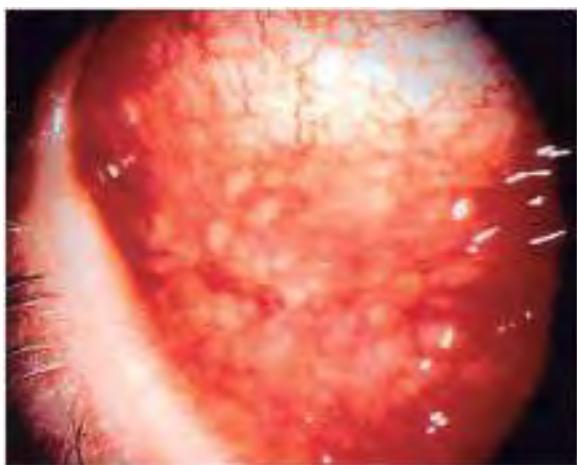


Fig. 236.3 La conjuntivitis granulomatosa del síndrome oculoglandular de Parinaud se asocia a una linfadenopatía local ipsilateral, por lo general preauricular y, con menor frecuencia, submandibular. (De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: Principles and Practice of Infectious Diseases, ed 6, Philadelphia, 2006, Elsevier, p 2739.)

de los pacientes tiene fiebre (temperatura de 38-39 °C). En menos de un tercio de los casos se puede encontrar malestar, anorexia, fatiga y cefalea. En alrededor de un 5% de los pacientes se pueden observar exantemas transitorios, sobre todo de tipo maculopapular en el tronco. También se han descrito casos de eritema nudoso, eritema multiforme y eritema anular.

La EAG suele ser una infección autolimitada que se resuelve de modo espontáneo en semanas o meses. Dentro de las formas de presentación oculares, la más frecuente es el **síndrome oculoglandular de Parinaud**, que se observa en el 5% de los pacientes con EAG. Se trata de una conjuntivitis unilateral con linfadenopatía preauricular (fig. 236.3). Se cree que el modo de transmisión es la inoculación ocular directa a través del frotamiento del ojo con las manos después de haber tocado un gato. Se puede encontrar un granuloma conjuntival en el lugar de inoculación. El ojo afectado no suele doler y la secreción ocular es mínima o inexistente, pero el ojo puede estar muy hiperémico e inflamado. También puede asociarse con linfadenopatía cervical o submandibular.

En el 14% de los pacientes se puede producir una forma diseminada más grave de la enfermedad, que se caracteriza por presentación con fiebre elevada, a menudo de varias semanas de evolución. Otros síntomas prominentes son dolor abdominal significativo y pérdida de peso, que pueden ser muy intensos. Puede encontrarse **hepatoesplenomegalia**, aunque es infrecuente que se produzca disfunción hepática (fig. 236.4). El hígado y el bazo pueden sufrir cambios granulomatosos. El hueso es otro sitio de diseminación frecuente; pueden encontrarse **lesiones osteolíticas granulomatosas** multifocales asociadas a dolor localizado pero sin eritema, hipersensibilidad ni inflamación. Otras manifestaciones infrecuentes son la neurorretinitis con papiledema y exudados maculares en estrella, la encefalitis, la endocarditis y la neumonía atípica.

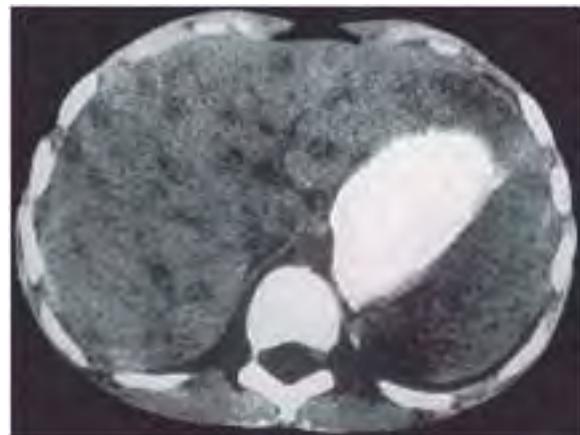


Fig. 236.4 En esta TC de un paciente con afectación hepática por enfermedad por arañazo de gato, la ausencia de captación en las múltiples lesiones tras la infusión de contraste es consecuente con la inflamación granulomatosa de esta entidad. El paciente recibió tratamiento empírico con varios antibióticos sin mejoría antes de que se estableciera el diagnóstico, tras lo que se recuperó por completo sin que se añadieran otros antibióticos. (Por cortesía del Dr. V. H. San Joaquin, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City.)

DIAGNÓSTICO

En la mayor parte de los casos, el diagnóstico se sospecha por los signos clínicos en un paciente con antecedentes de contacto con un gato. Las pruebas serológicas pueden usarse para confirmar el diagnóstico. La mayor parte de los pacientes muestra una elevación de los títulos de anticuerpos IgG en el momento de la presentación; sin embargo, la respuesta de la IgM a *B. henselae* suele haberse normalizado para el momento en el que se hace la prueba. Se pueden observar reacciones cruzadas entre las distintas especies de *Bartonella*, en especial entre *B. henselae* y *B. quintana*.

Si se obtienen muestras tisulares, es posible observar los bacilos mediante las tinciones de Warthin-Starry y de Brown-Hoops. El ADN de *Bartonella* puede ser identificado mediante el análisis de la PCR en muestras tisulares. Por lo general, el cultivo de los microorganismos no es práctico para el diagnóstico clínico de la enfermedad.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EAG incluye prácticamente todas las causas de linfadenopatía (v. cap. 517). Las entidades más frecuentes son la linfadenitis piógena (supurativa) causada, sobre todo, por estafilococos o estreptococos; las infecciones por micobacterias atípicas y los tumores malignos. Otras causas menos frecuentes son la tularemia, la brucellosis y la esporotricosis. Las infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus y *Toxoplasma gondii* suelen cursar con linfadenopatías más generalizadas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los análisis de rutina no resultan de utilidad. La velocidad de sedimentación globular suele encontrarse elevada. El recuento leucocitario puede encontrarse normal o levemente elevado. Las transaminasas hepáticas suelen ser normales, aunque pueden estar elevadas en los casos de enfermedad sistémica. El estudio ecográfico o mediante TC del hígado y del bazo puede revelar múltiples lesiones irregulares, redondeadas e hipodensas que se corresponden con nódulos granulomatosos, pero también se han descrito EAG cuya presentación ha sido una lesión esplénica única.

TRATAMIENTO

No siempre se necesita un tratamiento antibiótico en la EAG ni está demostrado su beneficio. En la mayor parte de los pacientes, el tratamiento consiste en el cuidado conservador de los síntomas y observación. Diversos estudios muestran una discordancia significativa entre la actividad *in vitro* de los antibióticos y su eficacia clínica. En muchos pacientes, el diagnóstico se sospecha cuando una linfadenitis supuestamente estafilocócica no responde al tratamiento con β-lactámicos.

Un estudio prospectivo reducido en el que se instauró un tratamiento con azitromicina (500 mg el primer día, seguidos de 250 mg del segundo al quinto día; y en los niños más pequeños 10 mg/kg/día el primer día, seguidos de 5 mg/kg/día del segundo al quinto día) mostró como único

beneficio una reducción del volumen inicial del ganglio linfático en el 50% de los pacientes durante los primeros 30 días, pero no se encontraron diferencias en el volumen de los ganglios linfáticos pasados esos 30 días. En la mayoría de los pacientes, la EAG es autolimitada; se resuelve a lo largo de semanas o meses sin tratamiento antibiótico. Si se considera la aplicación de tratamiento, los mejores fármacos parecen ser la azitromicina, la claritromicina, la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX), la rifampicina, el ciprofloxacino y la gentamicina.

Los ganglios linfáticos supurativos, a tensión y extremadamente dolorosos, deben drenarse mediante **aspiraciones con aguja repetidas**. Se debe evitar la incisión y el drenaje de los ganglios no supurativos para evitar la formación de senos de drenaje crónico. Pocas veces es necesaria la exéresis quirúrgica del ganglio linfático.

Los niños con EAG hepatoesplénica parecen responder bien a la rifampicina en dosis de 20 mg/kg durante 14 días, tanto en monoterapia como asociada a un segundo antibiótico como la azitromicina, la gentamicina o la TMP-SMX.

COMPLICACIONES

Hasta en un 5% de los pacientes con EAG se puede producir una **encefalopatía**, que suele manifestarse en las 3 semanas posteriores a la aparición de la linfadenitis. Los síntomas neurológicos, entre los que se encuentran las convulsiones, la conducta extraña o agresiva y la alteración del nivel de conciencia, aparecen de forma brusca. Las técnicas de diagnóstico por imagen no suelen presentar alteraciones. El líquido cefalorraquídeo es normal o muestra una pleocitosis y una elevación de proteínas mínimas. La recuperación se logra en casi todos los pacientes sin sufrir secuelas, pero puede tener lugar lentamente durante bastantes meses.

Otras manifestaciones neurológicas son la parálisis facial periférica, la mielitis, la radiculitis, la neuropatía por compresión y la ataxia cerebelosa. Se ha descrito el caso de un paciente con encefalopatía asociada a alteraciones cognitivas y amnesia persistentes.

La **retinopatía con estrella macular** se asocia con diversas infecciones, entre las que se incluye la EAG. Los niños y los adultos jóvenes se presentan con pérdida de visión unilateral (menos frecuentemente bilateral), con escotoma central, inflamación de la papila óptica y una estrella macular formada por exudados en disposición radial a partir del centro macular. La desaparición de estos hallazgos, que suele producirse a lo largo de 2-3 meses, se acompaña de la recuperación completa de la visión. No se sabe cuál es el tratamiento óptimo de la neurorretinitis, aunque el tratamiento de adultos con doxiciclina y rifampicina durante 4-6 semanas ha tenido buenos resultados.

Las **alteraciones hematológicas** posibles son la anemia hemolítica, la púrpura trombocitopénica o no trombocitopénica y la eosinofilia. En un niño con EAG se ha descrito una **vasculitis leucocitoclástica** similar a la observada en los pacientes con púrpura de Henoch-Schönlein. También se ha descrito una forma de presentación sistémica de la EAG con pleuritis, artralgia o artritis, masas mediastínicas, nódulos aumentados de tamaño en la cabeza del páncreas y neumonía atípica.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la EAG en un huésped sin enfermedades de base suele ser excelente; el cuadro clínico se resuelve a lo largo de semanas o meses. En menos ocasiones, la recuperación puede ser más lenta, y llega a durar hasta 1 año.

PREVENCIÓN

No se conocen casos de transmisión de persona a persona de las infecciones causadas por *Bartonella*, por lo que no es preciso el aislamiento del paciente afectado. La prevención requeriría eliminar los gatos domésticos, lo que no sería práctico ni necesariamente conveniente. Los padres deben ser conscientes del riesgo que representan los arañazos de los gatos (sobre todo los pequeños). Los arañazos y las mordeduras de gato se deben lavar inmediatamente. Es útil el control de las pulgas del gato.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

236.2 Bartonelosis (*Bartonella bacilliformis*)

Rachel C. Orscheln

La primera infección descrita en el ser humano causada por *Bartonella* fue la **bartonelosis**, una enfermedad con una distribución geográfica específica

producida por *B. bacilliformis*. Existen dos formas principales de la enfermedad debida a *B. bacilliformis*: la **fiebre de Oroya**, una forma grave de anemia hemolítica febril, y la **verruga peruana**, una erupción de lesiones similares a los hemangiomas. *B. bacilliformis* también produce infecciones asintomáticas. La bartonelosis también se conoce como **enfermedad de Carrión**.

ETIOLOGÍA

B. bacilliformis es un bacilo gramnegativo pequeño y móvil que posee un penacho compuesto por 10 o más flagelos unipolares, que resultan elementos importantes para la capacidad invasiva. Son aerobios obligados, que crecen mejor a 28 °C en medios de agar con un nutriente semisólido que contenga suero de conejo y hemoglobina.

EPIDEMIOLOGÍA

La bartonelosis es una zoonosis que solo se encuentra en los valles montañosos de la cordillera de los Andes en Perú, Ecuador, Colombia, Chile y Bolivia, a altitudes y con condiciones ambientales favorables para el vector de la enfermedad, la **mosca de la arena** *Lutzomyia verrucarum*.

PATOGENIA

Tras la picadura de la mosca, *Bartonella* penetra en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, donde prolifera. Se encuentra en todo el sistema reticuloendotelial, desde donde vuelve a entrar en el torrente sanguíneo y parasita los eritrocitos. Se fija a las células, deforma sus membranas y, a continuación, penetra en las vacuolas intracelulares. La anemia hemolítica resultante puede destruir hasta el 90% de los eritrocitos circulantes. Los pacientes que logran sobrevivir a esta fase aguda pueden o no experimentar las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, que consisten en lesiones hemangiomasas nodulares o verrugas, cuyo tamaño oscila de unos pocos milímetros a varios centímetros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación es de 2-14 semanas. Los pacientes pueden encontrarse totalmente asintomáticos o bien pueden presentar síntomas inespecíficos, como cefalea y malestar sin anemia.

Los pacientes con **fiebre de Oroya** presentan fiebre y rápidamente desarrollan la anemia. Es frecuente encontrar un estado de confusión o delirio, que puede evolucionar a una psicosis franca. La exploración física revela signos de anemia hemolítica grave, como ictericia y palidez, en ocasiones asociadas a linfadenopatías generalizadas.

En el estadio preeruptivo de la **verruga peruana** (fig. 236.5), los pacientes pueden presentar artralgias, mialgias y parestesias. También se pueden producir reacciones inflamatorias como flebitis, pleuritis, eritema nudoso y encefalitis. La aparición de las verrugas, variables tanto en número como en tamaño, es un signo patognomónico de la fase eruptiva.



Fig. 236.5 Lesión única de verruga peruana en la pierna de un habitante de los Andes peruanos. Estas lesiones son propensas a la ulceración superficial y puede producirse una hemorragia copiosa como resultado de su naturaleza vascular. También se aprecia la equimosis que rodea la lesión. (Por cortesía del Dr. J. M. Crutcher, Oklahoma State Department of Health, Oklahoma City.)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la bartonelosis se establece mediante los hallazgos clínicos y la demostración de los microorganismos en los frotis de sangre o en los hemocultivos. La anemia es macrocítica e hipocrómica, con una cifra de reticulocitos elevada, de hasta el 50%. Se puede ver *B. bacilliformis* en preparaciones con tinción de Giemsa en forma de bacilos intraeritrocitarios de color rojo violáceo. En la fase de recuperación, los microorganismos sufren una transformación hacia formas más coccoides y desaparecen de la sangre. En los casos que no cursan con anemia, el diagnóstico depende de los hemocultivos. En la fase eruptiva, la típica verruga confirma el diagnóstico. Se han empleado pruebas serológicas para documentar la infección.

TRATAMIENTO

B. bacilliformis es sensible a muchos antibióticos, como la rifampicina, la tetraciclina y el cloranfenicol. La efectividad del tratamiento se traduce en la rápida disminución de la fiebre y la erradicación de los microorganismos de la sangre. El fármaco de elección es el **cloranfenicol** (50-75 mg/kg/día), ya que también resulta útil para tratar infecciones concomitantes, como las producidas por *Salmonella*. También se han utilizado satisfactoriamente las fluoroquinolonas. Las transfusiones de sangre y las medidas de apoyo son fundamentales en los pacientes con anemia grave. El tratamiento antibiótico de los casos de verruga peruana no es necesario a menos que haya más de 10 lesiones cutáneas, que estas sean eritematosas o violáceas, o que hayan aparecido más de 1 mes antes de iniciarse el cuadro. La rifampicina oral es eficaz para la curación de las lesiones. La escisión quirúrgica puede ser necesaria en las lesiones grandes que causen desfiguración o en las que interfieran en la función.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en evitar el vector, sobre todo de noche, mediante el empleo de ropas protectoras y de repelentes de insectos (v. cap. 200).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

236.3 Fiebre de las trincheras (*Bartonella quintana*)

Rachel C. Orscheln

ETIOLOGÍA

El agente causante de la fiebre de las trincheras fue denominado inicialmente *Rickettsia quintana*, después fue asignado al género *Rochalimaea* y, por último, se ha reasignado como *Bartonella quintana*.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre de las trincheras fue reconocida por primera vez como una entidad clínica diferente durante la Primera Guerra Mundial, en la que más de un millón de soldados se infectaron en las trincheras. En EE.UU. es una enfermedad extremadamente rara en la actualidad, y se presenta en contextos favorables a la infestación por piojos del cuerpo, como en las personas sin hogar, situaciones de hacinamiento y en condiciones de mala higiene. Cuando se han recogido muestras de piojos de la cabeza y del cuerpo en poblaciones de personas sin hogar, casi un 33% de los individuos tenía piojos con pruebas positivas para *B. quintana*.

El ser humano es el único reservorio conocido. Ningún otro animal, incluidos los que se usan en los laboratorios, desarrolla la infección de un modo natural. El vector de la enfermedad es el **piojo del cuerpo**, *Pediculus humanus* var. *corporis*, y es capaz de transmitir la infección a otro huésped 5-6 días después de haberse alimentado de una persona infectada. Los piojos excretan los microorganismos durante el resto de su vida, y no se ha observado el paso transovárico. Los pacientes infectados pueden sufrir una bacteriemia asintomática prolongada durante años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación medio de la fiebre de las trincheras es de 22 días (intervalo: 4-35 días) y la presentación clínica es muy variable. Los síntomas pueden ser muy leves y breves. Cerca de la mitad de las personas infectadas presenta un único episodio febril de instauración brusca y de una duración de 3-6 días. Otros pacientes presentan una fiebre sostenida y prolongada. Lo más frecuente es que la enfermedad febril sea periódica, con entre tres y ocho episodios febriles de 4-5 días de duración cada uno. Los episodios febriles pueden repetirse durante 1 año o más. Esta enfermedad recuerda

al paludismo o a la **fiebre recurrente** (*Borrelia recurrentis*). También puede cursar en forma de bacteriemia afibril.

Los hallazgos clínicos suelen consistir en fiebre (la temperatura suele ser de 38,5-40 °C), malestar, escalofríos, diaforesis, anorexia y cefalea intensa. Es frecuente encontrar inyección conjuntival marcada, taquicardia, mialgias, artralgias y un dolor intenso en el cuello, la espalda y las piernas. Hasta en el 80% de los pacientes se observan múltiples máculas pápulas eritematosas en el tronco. Puede encontrarse esplenomegalia y una hepatomegalia moderada.

DIAGNÓSTICO

En situaciones no epidémicas, es imposible establecer el diagnóstico de fiebre de las trincheras teniendo en cuenta solo las manifestaciones clínicas, pues estas no son específicas de la enfermedad. El antecedente de una pediculosis corporal o de exposición en un área donde la enfermedad sea epidémica debe hacer sospechar el diagnóstico. *B. quintana* puede cultivarse a partir de la sangre, con modificación para incluir el cultivo en células epiteliales. Hay pruebas serológicas para diagnosticar *B. quintana*, pero presentan reacción cruzada con *B. henselae*.

TRATAMIENTO

No se han realizado ensayos controlados para evaluar el tratamiento, pero la bacteriemia por *Bartonella* tratada con una combinación de gentamicina y doxiciclina aumenta la tasa de curación comparada con otros regímenes como doxiciclina o β-lactámicos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

236.4 Angiomatosis bacilar y peliosis hepática bacilar (*Bartonella henselae* y *Bartonella quintana*)

Rachel C. Orscheln

B. henselae y *B. quintana* causan dos enfermedades proliferativas vasculares, denominadas angiomatosis bacilar y peliosis bacilar, en pacientes con inmunodepresión grave, principalmente en adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), cáncer o en receptores de trasplantes de órganos. La presencia de lesiones líticas óseas y subcutáneas se asocia estrechamente con *B. quintana*, mientras que la presencia de peliosis hepática se asocia exclusivamente con *B. henselae*.

ANGIOMATOSIS BACILAR

Las lesiones de la angiomatosis bacilar cutánea, también denominada **angiomatosis epitelioide**, constituyen la forma más fácilmente identificable y reconocible de la infección por *Bartonella* en los pacientes inmunodeprimidos. Se observa principalmente en pacientes con SIDA con un recuento muy bajo de CD4. El aspecto clínico puede ser muy diverso. Las lesiones vasoproliferativas de la angiomatosis bacilar pueden ser cutáneas o subcutáneas, y se parecen a las lesiones vasculares producidas por *B. bacilliformis* en los huéspedes inmunocompetentes (verruga peruana). Se trata de pápulas eritematosas de base eritematosa rodeadas de un collar de descamación. Pueden crecer hasta producir lesiones pediculadas de gran tamaño. Las lesiones pueden ulcerarse y, tras sufrir un traumatismo, sangran de manera abundante.

La angiomatosis bacilar puede ser clínicamente indistinguible del sarcoma de Kaposi. Otras enfermedades que deben incluirse en el diagnóstico diferencial son el granuloma piógeno y la verruga peruana (*B. bacilliformis*). Las masas profundas en partes blandas causadas por la angiomatosis bacilar pueden simular una tumoración maligna.

Las **lesiones óseas de la angiomatosis bacilar** afectan, por lo general, a los huesos largos. Estas lesiones líticas son muy dolorosas y están altamente vascularizadas. De modo ocasional puede encontrarse una placa eritematosa sobre la lesión. El alto grado de vascularización, que en una gammagrafía ósea realizada con metilendifosfonato marcado con tecnecio 99m proporciona un resultado muy positivo, recuerda el aspecto de ciertos tumores malignos.

Las lesiones pueden aparecer prácticamente en cualquier órgano, dando lugar a la típica formación proliferativa vascular. Mediante endoscopia o broncoscopia, pueden mostrar un aspecto ligeramente elevado, nodular o ulcerativo. La lesión cutánea local, en ocasiones, puede asociarse con un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. Se han descrito lesiones en el parénquima cerebral.

PELIOSIS BACILAR

La peliosis bacilar afecta al sistema reticuloendotelial, principalmente del hígado (**peliosis hepática**) y, con menor frecuencia, del bazo y de los ganglios linfáticos. Se trata de una enfermedad vasoproliferativa caracterizada por la proliferación aleatoria de lagos venosos rodeados de un estroma fibromixoide que alberga una elevada cantidad de microorganismos bacilares. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre y dolor abdominal asociados con unos resultados anómalos en las pruebas de función hepática, en concreto con un aumento importante de los niveles de fosfatasa alcalina. La angiomasis bacilar cutánea o la esplenomegalia pueden asociarse, en ocasiones, con trombocitopenia o pancitopenia. Las lesiones proliferativas vasculares del hígado y el bazo se revelan en la TC como áreas hipodensas dispersas por el parénquima. El diagnóstico diferencial debe incluir el sarcoma de Kaposi hepático, el linfoma y la infección diseminada por *Pneumocystis jirovecii* o por el complejo *Mycobacterium avium*.

BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS

Se han descrito casos de bacteriemia o endocarditis producidos por *B. henselae*, *B. quintana*, *B. vinsonii* y *B. elizabethae*. Se asocian con un cuadro clínico caracterizado por fiebre prolongada, diaforesis nocturna y una pérdida de peso corporal considerable. En Seattle, en 1993, se declaró una serie de casos en una población de personas sin hogar con alcoholismo crónico. Se creía que estos pacientes, que podían presentar episodios de fiebre elevada o de hipotermia, representaban casos de *fiebre de las trincheras urbanas*, pero ninguno de estos casos se asoció con una pediculosis. Algunos casos de endocarditis con cultivos negativos pueden representar endocarditis por *Bartonella*. Se han descrito casos de afectación del sistema nervioso central producidos por infección por *B. quintana* en dos niños.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de angiomasis bacilar se realiza inicialmente mediante biopsia. La característica proliferación de vasos de pequeño calibre con una respuesta inflamatoria mixta y la tinción de los bacilos con la impregnación argéntica de Whartin-Starry permite la diferenciación de la angiomasis bacilar del sarcoma de Kaposi o del granuloma piógeno (v. cap. 284). La verruga peruana, por lo general, puede excluirse cuando no hay antecedentes de un viaje.

Los cultivos son poco prácticos en la EAG, pero deben realizarse cuando se sospeche una bacteriemia o una endocarditis. Los métodos de centrifugación-lisis o el cultivo en medios frescos de agar chocolate o agar infusión de corazón con sangre de conejo al 5%, así como los tiempos de incubación prolongados, incrementan el rendimiento de los cultivos. La PCR en tejidos también puede ser útil, y unos resultados positivos en las pruebas serológicas también apoyan el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Las infecciones causadas por *B. henselae* o por *B. quintana* en los huéspedes inmunodeprimidos presentan una buena respuesta al tratamiento con agentes antimicrobianos. La angiomasis bacilar responde con rapidez al tratamiento con eritromicina, azitromicina y claritromicina, que son los fármacos de elección. La doxiciclina o la tetraciclina representan alternativas terapéuticas válidas. Se recomienda que los pacientes gravemente enfermos con peliosis hepática u osteomielitis reciban inicialmente el tratamiento con un macrólido o doxiciclina, asociado con rifampicina o gentamicina. El uso de doxiciclina durante 6 semanas, junto con un aminoglucósido durante un mínimo de 2 semanas, se asocia a un mejor pronóstico en la endocarditis. Se puede producir una reacción de Jarisch-Herxheimer. Pueden existir recaídas, en cuyo caso sería necesario instaurar un tratamiento prolongado durante varios meses.

PREVENCIÓN

Los pacientes inmunodeprimidos deben evaluar los riesgos potenciales de tener un gato, como son las infecciones por *Bartonella*, la toxoplasmosis o las infecciones entéricas. Si se opta por tener un gato, lo preferible es que este sea de más de 1 año y que goce de buena salud. Es esencial lavar enseguida cualquier herida producida por mordedura o arañazo de gato.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 6

Infecciones por bacterias anaerobias

Capítulo 237

Botulismo (*Clostridium botulinum*)

Laura E. Norton y Mark R. Schleiss

Hay tres formas naturales de botulismo humano, caracterizadas por el modo de adquisición: **botulismo del lactante** (también denominado toxemia intestinal), **botulismo alimentario** y **botulismo por heridas**. El botulismo del lactante es el más frecuente en Estados Unidos. Bajo circunstancias infrecuentes de alteración en la anatomía, la fisiología y la microflora intestinales, los niños de más edad y los adultos pueden contraer botulismo del tipo del lactante (**toxemia intestinal del adulto**). Existe también otras dos formas, provocadas ambas por los seres humanos: el **botulismo por inhalación** accidental de la toxina en aerosol y el **botulismo iatrogénico** por sobredosis de toxina botulínica administrada con fines terapéuticos o cosméticos.

ETIOLOGÍA

El botulismo es una parálisis flácida y aguda producida por la neurotoxina sintetizada por *Clostridium botulinum* o, de modo infrecuente, por una neurotoxina equivalente sintetizada por cepas raras de *Clostridium butyricum* y *Clostridium barattii*. *C. botulinum* es una bacteria grampositiva, anaerobia estricta y formadora de esporas cuyo hábitat natural es la tierra, el polvo y los sedimentos marinos. El microorganismo se puede encontrar en una gran variedad de productos agrícolas frescos y cocinados. Las esporas de algunas cepas de *C. botulinum* resisten a la cocción durante varias horas, lo que permite a estos microorganismos sobrevivir a las medidas de conservación de los alimentos. Por el contrario, la toxina botulínica es termolábil y se destruye fácilmente al calentarla a 85 °C o más durante 5 min. Se ha aislado una cepa de *C. butyricum neurotoxigena* en tierras cercanas al lago Weishan de China, una zona de brotes de botulismo alimentario producidos por este microorganismo, así como en vegetales, leche agria y en quesos. Aunque primero se reconocieron en China, se han identificado casos de botulismo del lactante debido a *C. butyricum* en Japón, Europa y Estados Unidos. Es muy poco lo que se sabe acerca de la ecología de *C. barattii* neurotoxigena.

La **toxina botulínica** se sintetiza como una proteína precursora de 150 kDa que entra en la circulación y se transporta hasta la unión neuromuscular. La toxina solo se libera cuando las bacterias se replican activamente (vegetativas) y no en forma de espora. En la unión neuromuscular la toxina se une a la membrana neuronal en el lado presináptico de la sinapsis neuronal. Se somete a una autoproteólisis dando lugar a una cadena pesada de 100 kDa y a una cadena ligera de 50 kDa. Estas cadenas están unidas por la formación de puentes disulfuro. La cadena pesada contiene las zonas de fijación neuronal que median la unión con los terminales nerviosos presinápticos. También media la translocación de la cadena ligera al interior del citoplasma celular tras la unión. La cadena ligera, un componente clave de la toxina, es un miembro de la familia de las metaloproteasas dependientes de zinc y media la escisión de SNAP-25, miembro de la familia de proteínas fusogénicas SNARE. La escisión de esta proteína impide la liberación de acetilcolina desde el axón en el terminal presináptico, anulando la señalización nerviosa y produciendo parálisis. La toxina botulínica es uno de los venenos más potentes que se conocen para el ser humano; de hecho, se calcula que la dosis letal humana por vía parenteral es de 10^{-6} mg/kg. La toxina bloquea la transmisión neuromuscular y provoca la muerte por parálisis de los músculos respiratorios y de las vías respiratorias. Al menos siete tipos antigenicos de esta toxina, a los que se han asignado las letras A-G, se distinguen serológicamente por la incapacidad de cada anticuerpo neutralizante frente a un tipo de toxina para proteger frente a los tipos restantes. Los tipos de toxina se diferencian aún más en subtipos por las diferencias en

las secuencias de nucleótidos de sus genes de toxinas. Al igual que el gen para la toxina tetánica, el gen para la toxina botulínica en relación con algunos tipos y subtipos de toxinas reside en un plásmido.

Los tipos de toxina sirven como marcadores clínicos y epidemiológicos. Se ha demostrado que los tipos A, B, E y F producen botulismo humano, mientras que los tipos C y D afectan a otros animales. Las toxinas tipos A y B causan la mayoría de los casos de botulismo del lactante en Estados Unidos. Las cepas neurotoxicogénicas de *C. butyricum* producen una toxina de tipo E, mientras que las cepas neurotoxicogénicas de *C. barattii* sintetizan una de tipo F. No se ha demostrado que la toxina G cause enfermedad en seres humanos o animales.

EPIDEMIOLOGÍA

El **botulismo del lactante** puede encontrarse en todos los continentes habitados, excepto en África. Curiosamente, el lactante es el único miembro afectado de toda la familia. La característica epidemiológica más destacada del botulismo del lactante es la edad de los afectados, que en el 95% de los casos oscila entre las 3 semanas y los 6 meses de vida, con un pico muy ancho hacia los 2-4 meses de edad. Se han detectado casos en lactantes desde 1 día y medio de vida hasta los 382 días de vida en el momento del comienzo. La proporción de casos niños:niñas es aproximadamente de 1:1 y afecta a todos los grupos raciales y étnicos. Los factores de riesgo identificados para la enfermedad son la lactancia materna, la ingestión de miel, un tiempo de tránsito intestinal lento (menos de una deposición al día) y la ingestión de agua de pozos no tratada. Aunque la lactancia materna parece proporcionar protección contra la muerte súbita fulminante por botulismo del lactante, pueden darse casos en lactantes amamantados cuando se introduce leche no humana para la alimentación.

Aunque el botulismo del lactante es una enfermedad poco frecuente y a menudo difícil de diagnosticar, es la forma más común de botulismo humano en Estados Unidos, y se diagnostican aproximadamente 80-140 casos que requieren hospitalización cada año. El Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE) mantiene un **sistema nacional de vigilancia del botulismo** para la vigilancia intensiva de casos de botulismo en Estados Unidos (<https://www.cdc.gov/botulism/surveillance.html>). En 2015, se comunicaron 141 casos confirmados de botulismo del lactante a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). No hubo muertes. Aproximadamente el 56% de los casos de botulismo del lactante fueron causados por el tipo B, el 43% por el tipo A y el resto por otros tipos. Se identificaron casos en 33 estados y el distrito de Columbia, junto con California, declararon el mayor número de casos. Coincidiendo con la conocida asimetría en la distribución de los tipos de toxina de *C. botulinum* entre los diferentes suelos, la mayoría de los casos declarados al oeste del río Misisipi se debieron a cepas del tipo A, mientras que la mayoría de los casos al este de ese río se debieron a cepas del tipo B.

El **botulismo alimentario** se debe a la ingesta de un alimento en el que *C. botulinum* se ha multiplicado y ha generado su toxina. Aunque en la visión tradicional del botulismo alimentario se ha pensado que este se debía principalmente a la ingesta de alimentos enlatados en el hogar, últimamente en Norteamérica se han atribuido brotes con más frecuencia al consumo de comida preparada en restaurantes incluyendo patatas, cebollas salteadas y ajos picados. También se han producido otros brotes en Estados Unidos por alimentos comerciales sellados en bolsas de plástico en los que se había utilizado exclusivamente la refrigeración para prevenir el desarrollo de las esporas de *C. botulinum*. Se han observado casos de botulismo alimentario por productos no enlatados como el té de peyote, el aromatizante de avellana que se añade a los yogures, el queso de untar, las cebollas salteadas en bocadillos calientes, la ensalada de patatas y el pescado fresco o desecado.

Muchos tipos de alimentos conservados han sido implicados en el botulismo alimentario, aunque las comidas comúnmente referidas son las conservas caseras «poco ácidas» ($\text{pH} \geq 6,0$), como los pimientos jalapeños, las zanahorias, las patatas, los espárragos, las aceitunas y las judías. El riesgo de botulismo alimentario es ubicuo, pero los brotes son más frecuentes en las zonas templadas que en los trópicos, donde es menos habitual conservar las frutas, las hortalizas y otros alimentos.

En Estados Unidos se producen cada año aproximadamente 5-10 brotes y 15-25 casos de botulismo alimentario. Hubo 39 casos confirmados de botulismo alimentario en Estados Unidos en 2015, incluido un gran brote de 27 casos asociados con una comida compartida en Ohio. La mayoría de los brotes declarados en los estados continentales de Estados Unidos han sido causados por cepas de tipos A o B proteolíticas, que producen un olor intenso a putrefacción en los alimentos, que algunas personas consideran necesario verificar probándolos, exponiéndose a sí mismas a la toxina en el proceso. Por el contrario, en Alaska y Canadá la mayoría de los brotes se han

debido a cepas de tipo E no proteolíticas presentes en la alimentación de los nativos americanos, como las huevas de salmón fermentadas y las aletas de foca, que no muestran signos de deterioro. Otro riesgo de las cepas de tipo E radica en su capacidad para crecer a las temperaturas que mantienen los frigoríficos domésticos (5 °C).

El **botulismo por heridas** es una enfermedad muy poco frecuente de la que se han publicado menos de 400 casos en todo el mundo, aunque tiene relevancia pediátrica, ya que pueden verse afectados adolescentes y niños. Aunque se han producido muchos casos en hombres jóvenes y físicamente activos que corren mayores riesgos de lesiones traumáticas, el botulismo por heridas afecta también a las heridas por aplastamiento en las que no se observan signos de rotura cutánea. En los 15 últimos años ha aumentado la incidencia de este tipo de botulismo por inyección entre los heroinómanos del oeste de Estados Unidos y de Europa, y no siempre con formación evidente de abscesos o celulitis.

En 1962 se declaró un único brote de **botulismo por inhalación** debido a la exposición accidental de tres trabajadores de un laboratorio alemán a una toxina botulínica en aerosol. En Estados Unidos han sido hospitalizados algunos enfermos por sobredosis accidental de toxina botulínica administrada con fines cosméticos o terapéuticos.

PATOGENIA

Todas las formas de botulismo producen la enfermedad por una vía final común. La toxina botulínica viaja por la circulación hasta la sinapsis colinérgicas periféricas, a las que se une de forma irreversible, bloqueando la liberación de acetilcolina e impidiendo la transmisión neuromuscular y neurovegetativa. El **botulismo del lactante** es una enfermedad infecciosa que se produce al ingerir las esporas de cualquiera de las cepas productoras de toxina botulínica, con la posterior germinación, multiplicación y producción de la toxina en el intestino grueso. Esta secuencia es diferente en el **botulismo alimentario**, el cual es una intoxicación producida al ingerir toxina botulínica preformada, contenida en alimentos mal envasados o poco cocinados. El **botulismo por heridas** se produce al germinar y colonizar las esporas de *C. botulinum*, la patogenia de esta forma de botulismo es similar en este aspecto al tétanos. El **botulismo por inhalación** se produce al inhalar la toxina botulínica en aerosol. Un ataque de terrorismo biológico podría provocar brotes pequeños o importantes de botulismo por inhalación o alimentario (v. cap. 741).

Dado que la toxina botulínica no es una *citotoxina*, no provoca alteraciones histopatológicas macroscópicas o microscópicas manifiestas. En la necropsia pueden encontrarse cambios histopatológicos (neumonía, petequias en órganos intratorácicos), pero son cambios secundarios y no cambios primarios atribuibles a la toxina botulínica. Los estudios de velocidad de conducción nerviosa son típicamente normales. Los hallazgos de la electromiografía (EMG) a menudo son inespecíficos y no son diagnósticos (v. más adelante). No existe ninguna técnica diagnóstica para identificar la toxina botulínica unida a la placa neuromuscular. El proceso de curación tras el botulismo consiste en la formación de nuevas motoneuronas terminales desmielinizadas. El paciente recupera la movilidad cuando estos nuevos terminales nerviosos encuentran fibras musculares inmóviles y las reinervan induciendo la formación de una nueva placa motora. En animales experimentales, este proceso lleva unas 4 semanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico completo del botulismo del lactante va de leve a la muerte súbita fulminante. La toxina botulínica se distribuye por vía hematogena. Dado que la musculatura bulbar dispone de la mayor irrigación y densidad de inervación relativas, todas las formas de botulismo se manifiestan neurológicamente con una parálisis flácida, simétrica y descendente, que comienza en los músculos de los nervios craneales y progresa durante horas o días. La **parálisis bulbar** puede manifestarse con síntomas como rechazo del alimento, dificultad para succionar, llanto débil, babeo e incluso apnea obstructiva. Desafortunadamente, estos indicios clínicos pueden no reconocerse como de origen bulbar (fig. 237.1). Además de parálisis bulbares, los pacientes en fase de progresión pueden presentar debilidad e hipotonía generalizadas en la primera exploración. En el botulismo del lactante no se afecta el cerebro, ya que la toxina botulínica no atraviesa la barrera hematoencefálica.

A diferencia del botulismo producido por *C. botulinum*, la mayoría de los casos infrecuentes causados por la colonización intestinal de *C. butyricum* se han asociado con un divertículo de Meckel acompañado de distensión abdominal, que suele conducir a un diagnóstico equivocado de abdomen agudo. Los casos también infrecuentes de botulismo del lactante por *C. barattii* de tipo F se han caracterizado por su presentación a muy temprana edad, la rapidez de instauración y una mayor intensidad de la parálisis, pero de más breve duración.



Fig. 237.1 Lactante de 3 meses de edad con botulismo del lactante leve que muestra signos de ptosis, cara inexpresiva e hipotonía del cuello, el tronco y las extremidades. En la fotografía no se aprecian otras parálisis bulbares, como oftalmoplejia, llanto débil, dificultad para succionar y disfagia (con babeo). (De Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, et al: Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism, N Engl J Med 354:462-471, 2006.)

En los niños mayores con **botulismo alimentario o por heridas**, el comienzo de los síntomas neurológicos sigue un patrón característico de diplopía, ptosis, sequedad de boca, disfagia, disfonía y disartria, con desaparición de los reflejos corneal y nauseoso. Es importante destacar que la toxina actúa solo sobre los nervios motores, por lo que no se observan parestesias en el botulismo, excepto cuando el paciente hiperventila por la ansiedad. El paciente conserva la capacidad de razonar, aunque este hecho puede ser difícil de verificar debido a los problemas para articular.

El **botulismo alimentario** comienza con síntomas gastrointestinales (GI) de náuseas, vómitos o diarrea en alrededor del 30% de los casos. Se cree que estos síntomas se deben a los subproductos del metabolismo de *C. botulinum* o a la presencia de otros contaminantes tóxicos en los alimentos, ya que en el botulismo por heridas no suelen observarse molestias GI. El botulismo alimentario puede producir estreñimiento una vez que comienza la parálisis flácida. El cuadro clínico suele empezar 12-36 h después de la ingestión del alimento contaminado, pero puede tardar entre 2 h y 8 días. El periodo de incubación en el **botulismo por heridas** es de 4-14 días. En esta forma de botulismo puede producirse fiebre, que no aparece en el botulismo alimentario a menos que exista una infección secundaria (con frecuencia, neumonía). Todas las formas de botulismo pueden alcanzar una gravedad clínica muy variable, desde las formas más leves, con una ptosis mínima, aplanamiento de la expresión facial, ligera disfagia y disfonía, hasta la forma fulminante de comienzo inmediato, con parálisis extendida, apnea manifiesta y pupilas fijas y dilatadas. El signo clínico característico del botulismo es la *fatiga con la actividad muscular repetitiva*.

El **botulismo del lactante** se diferencia en los síntomas iniciales aparentes únicamente por el hecho de que el lactante no puede describirlos. La progresión clínica puede ser más rápida y más grave en lactantes muy pequeños. Se estima que el periodo de incubación en el botulismo del lactante es de 3-30 días. Normalmente, el primer indicio de la enfermedad es una disminución de la frecuencia o incluso el cese de la defecación, y, de hecho, el estreñimiento puede ser la principal queja (aunque este signo suele pasar desapercibido). Por lo general, los padres observan que el niño no puede comer, tiene un llanto muy débil y apenas se mueve de forma espontánea. Puede detectarse disfagia por un babeo excesivo. Conforme va avanzando la parálisis, disminuyen los reflejos nauseoso, de succión y corneal. Las parálisis oculares pueden evidenciarse. De forma paradójica, el reflejo pupilar a la luz puede persistir hasta que el niño desarrolla una parálisis grave o puede estar deprimido desde el primer momento. Uno de los signos más característicos y destacados es la pérdida del control céfálico. Pueden observarse opistotónicos. Puede producirse una parada respiratoria repentina por una oclusión de las vías respiratorias debida a secreciones sin deglutar o por una obstrucción debida a la flacidez

Tabla 237.1 Diagnósticos que habían sido considerados en casos posteriormente confirmados por el laboratorio como botulismo del lactante

DIAGNÓSTICO AL INGRESO	DIAGNÓSTICOS CONSIDERADOS POSTERIORMENTE
Sospecha de sepsis, meningitis	Síndrome de Guillain-Barré
Neumonía	Miastenia grave
Deshidratación	Trastornos del metabolismo de los aminoácidos
Cuadro vírico	Hipotiroidismo
Hipotonía de etiología desconocida	Ingestión de fármacos Envenenamiento por organofosforados
Estreñimiento	Encefalitis del tronco
Fallo de medro	Envenenamiento por metales pesados (Pb, Mg, As)
Atrofia muscular espinal tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann)	Poliomielitis Polineuritis vírica Enfermedad de Hirschsprung Encefalopatía metabólica Déficit de acetil-CoA deshidrogenasa de cadena media

de la musculatura faríngea. La muerte por botulismo es el resultado de una obstrucción de las vías respiratorias o de una parálisis de los músculos respiratorios. En ocasiones se sospecha el diagnóstico de botulismo del lactante por una parada respiratoria que se desencadena al flexionar al lactante para practicarle una punción lumbar o tras la administración de un antibiótico amionglucósido administrado por sospecha de sepsis (v. más adelante).

En los casos leves o en las fases iniciales de la enfermedad, los signos físicos del botulismo del lactante pueden ser muy sutiles y se pasan por alto fácilmente. Para demostrar la parálisis de los nervios craneales y la fatiga muscular hay que efectuar una exploración muy minuciosa. La ptosis puede pasar desapercibida a menos que se mantenga erguida la cabeza del niño.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo del botulismo se realiza mediante análisis especializados que llevan varios días. Por tanto, el diagnóstico clínico constituye la base para la identificación precoz y el tratamiento de todas las formas de botulismo. Los análisis rutinarios, incluidos los del líquido cefalorraquídeo (LCR), son normales a menos que exista deshidratación, desnutrición (acidosis metabólica y cetosis) o infección secundaria.

La **tríada clásica** del botulismo consiste en una parálisis flácida, simétrica, descendente, de comienzo agudo con conservación del sensorio, sin fiebre ni parestesias. La sospecha de botulismo representa una urgencia médica y de salud pública que debe comunicarse inmediatamente por teléfono en la mayoría de las jurisdicciones sanitarias estadounidenses. En los departamentos de salud estatales (primera llamada) y en los CDC (a cualquier hora) se puede organizar todo lo necesario en lo referente a pruebas diagnósticas, investigaciones epidemiológicas y suministro de antitoxina equina.

El diagnóstico de botulismo se confirma inequívocamente al demostrar la presencia de toxina botulínica en el suero o de toxina o microorganismos de *C. botulinum* en material de heridas, en el líquido del enema o en las heces. *C. botulinum* no forma parte de la flora intestinal normal de los seres humanos, y su presencia junto con un cuadro de parálisis flácida aguda confirma el diagnóstico. Se puede establecer un diagnóstico epidemiológico de botulismo alimentario si se encuentran la toxina y microorganismos de *C. botulinum* en los alimentos consumidos por los pacientes.

La **electromiografía** permite a veces distinguir entre distintas causas de parálisis flácida aguda, aunque los resultados pueden ser variables, e incluso normales, en los pacientes con botulismo. El signo en la EMG distintivo en el botulismo es la facilitación (potenciación) de los potenciales de acción musculares evocados al estimular a frecuencias elevadas (50 Hz). En el botulismo del lactante se puede observar un patrón característico, conocido como **PABPA** (potenciales de acción de unidades motoras breves, pequeños y abundantes), solo en músculos con debilidad clínica. La velocidad de conducción nerviosa y la función de los nervios sensitivos son normales en el botulismo.

Tabla 237.2 Trastornos considerados en el diagnóstico diferencial del botulismo alimentario y el botulismo por heridas

Gastroenteritis aguda
Miastenia grave
Síndrome de Guillain-Barré
Envenenamiento por organofosforados
Meningitis
Encefalitis
Enfermedades psiquiátricas
Accidente cerebrovascular
Poliomielitis
Hipotiroidismo
Parálisis asociada a aminoglucósidos
Parálisis por picadura de garrapatas
Hipocalcemia
Hipermagnesemia
Envenenamiento por monóxido de carbono
Hiperemesis gravídica
Traumatismos laringeos
Complicaciones diabéticas
Miopatía inflamatoria
Sobreesfuerzo

Para poder diagnosticar precozmente el botulismo del lactante se requiere un índice de sospecha elevado ([tabla 237.1](#)). El diagnóstico más frecuente al ingresar el paciente sigue siendo «descartar una sepsis». Se debe considerar como probable el diagnóstico de botulismo del lactante si un niño anteriormente sano, habitualmente de 2-4 meses de edad, desarrolla debilidad con dificultad para succionar, deglutar, llorar o respirar. En estos casos resulta muy útil una exploración minuciosa de los nervios craneales. Se han producido casos infrecuentes de coinfección con *C. difficile*, virus respiratorio sincitial o virus de la gripe.

Diagnóstico diferencial

Es frecuente confundir el diagnóstico del botulismo, generalmente con una poliradiculoneuropatía (síndrome de Guillain-Barré o de Miller Fisher), una miastenia grave o un trastorno del sistema nervioso central (SNC) ([tabla 237.2](#)). En Estados Unidos es más frecuente que un grupo de casos de parálisis flácida aguda se deba al botulismo que al síndrome de Guillain-Barré, a intoxicación o a poliomielitis. El botulismo se diferencia de otras parálisis flácidas por el hecho de que las parálisis de nervios craneales son llamativas y desproporcionadas con respecto a la debilidad y la hipotonía más leves que se observan por debajo del cuello, por su simetría y por la ausencia de lesiones en los nervios sensitivos. La atrofia muscular de origen espinal puede ser muy similar al botulismo del lactante en su forma de presentación.

Existen algunas técnicas diagnósticas que pueden ayudarnos a descartar rápidamente el botulismo como causa de la parálisis. El LCR no varía en el botulismo, pero es anormal en muchos trastornos del SNC. Aunque las concentraciones de proteínas en el LCR aumentan en las fases finales del síndrome de Guillain-Barré, pueden ser normales al comienzo de la enfermedad. El diagnóstico por imagen del encéfalo, la columna vertebral y el tórax puede revelar la presencia de hemorragias, inflamación o neoplasias. Una dosis de prueba de cloruro de edrofonio contrarresta brevemente los síntomas de parálisis en muchos pacientes con miastenia grave y, según se ha podido observar, en algunos con botulismo, aunque rara vez se administra en lactantes. Una inspección minuciosa de la piel, en especial del cuero cabelludo, puede revelar la presencia de una garrapata adherida, que es la causante de la parálisis. Se debe buscar una posible intoxicación por organofosfatos, ya que existen antídotos específicos (oximias) y además el paciente puede formar parte de un colectivo expuesto, por lo que algunos de los miembros acabarán desarrollando la enfermedad. Otras pruebas en las que hay que esperar varios días para obtener los resultados son el cultivo de heces para buscar *Campylobacter jejuni* como desencadenante del síndrome de Guillain-Barré, la atrofia muscular espinal y otros trastornos genéticos (como anomalías mitocondriales), y la detección de autoanticuerpos causantes de miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome de Guillain-Barré.

TRATAMIENTO

Se ha autorizado el uso de inmunoglobulina humana antibotulínica por vía intravenosa (IGB-IV, también conocida como BabyBIG [*botulism immune globulin*]) para el tratamiento del botulismo del lactante producido por toxina botulínica de tipos A o B. El tratamiento con IGB-IV consiste en una

única inyección intravenosa de 50-100 mg/kg (v. prospecto del producto), que debe administrarse lo antes posible tras la sospecha de botulismo del lactante con el fin de poner término inmediatamente a la toxemia causante de la enfermedad y detener la progresión de la parálisis. *Cuando se sospecha el diagnóstico de botulismo del lactante, no debe retrasarse el tratamiento en espera de confirmación por el laboratorio.* En Estados Unidos, la IGB-IV puede obtenerse en el California Department of Public Health (con atención telefónica las 24 h, <http://www.infantbotulism.org>). El empleo de IGB-IV acorta la estancia media hospitalaria de aproximadamente 6 a 2 semanas. La mayor parte de la disminución en la duración de la estancia hospitalaria es consecuencia del menor tiempo de ventilación requerido por el paciente y la reducción del número de días en cuidados intensivos. Los costes hospitalarios disminuyen en más de 100.000 dólares por caso (en dólares de 2012 de Estados Unidos).

Los pacientes de más edad con sospecha de botulismo alimentario, por heridas o por inhalación pueden ser tratados con un vial de antitoxina botulínica heptavalente equina autorizada (A-G) (ATBH; <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5910a4.htm>), disponible en Estados Unidos en los CDC a través de los departamentos de salud estatales y locales.

Los antibióticos no forman parte del tratamiento del botulismo del lactante o alimentario no complicado, ya que la toxina es fundamentalmente una molécula intracelular que pasa a la luz intestinal tras la muerte celular y la lisis de las bacterias vegetativas. De hecho, es motivo de preocupación que los antibióticos con actividad clostridiocida puedan aumentar la cantidad de toxina libre en el intestino grueso y empeorar el estado clínico del lactante. El uso de antibióticos en pacientes con botulismo del lactante está indicado tan solo para tratar las infecciones secundarias. En estos pacientes deben evitarse los aminoglucósidos, ya que esta clase de antibióticos puede potenciar el efecto de la toxina botulínica en la unión neuromuscular. Sin embargo, el botulismo por heridas requiere un tratamiento agresivo con antibióticos y antitoxina, muy parecido al del tétanos (v. cap. 238), y podría requerir desbridamiento de las heridas para eliminar el origen de la toxina.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

El tratamiento del botulismo se basa en los tres principios siguientes: 1) el signo clínico característico de la enfermedad es la fatiga con la actividad muscular repetitiva; 2) es mejor evitar las complicaciones anticipándose a ellas, y 3) se necesita un tratamiento de soporte meticoloso. El primer principio se aplica sobre todo a la alimentación y la respiración. Es fundamental colocar al paciente en una posición correcta para proteger las vías respiratorias y mejorar la mecánica respiratoria. Hay que colocarlo boca arriba sobre una cuna (o cama) de base rígida, con el cabecero inclinado 30°. Se coloca un pequeño rollo de tela bajo las vértebras cervicales para inclinar la cabeza hacia atrás de manera que las secreciones drenen hacia la faringe posterior y se alejen de las vías respiratorias. En esta posición inclinada, las vísceras abdominales hacen descender el diafragma, lo que facilita la mecánica respiratoria. Nunca se deben elevar la cabeza y el torso del paciente flexionando la parte central de la cama; en dicha posición, el tórax hipotónico se hunde en el abdomen y compromete la respiración.

Alrededor de la mitad de los pacientes con botulismo del lactante necesitan intubación endotracheal, y es conveniente practicarla como medida profiláctica. Está indicada en caso de disminución de los reflejos nauseoso y tisúgeno, y de obstrucción gradual de las vías respiratorias por las secreciones.

La alimentación debe suministrarse por sonda nasogástrica o nasoyeyunal hasta que la fuerza y la coordinación orofaríngeas permitan al niño mamar o la alimentación oral con el biberón. El alimento más adecuado para los lactantes es la leche materna extraída, debido en parte a sus componentes inmunológicos (IgA secretora, lactoferrina, leucocitos). La alimentación mediante sonda ayuda, además, a restablecer el peristaltismo, un factor inespecífico, pero probablemente esencial a la hora de erradicar *C. botulinum* de la flora intestinal. Se desaconseja la alimentación intravenosa (hiperalimentación) debido al riesgo de infecciones y a las ventajas de la alimentación por sonda.

Dado que la sensibilidad y la función cognitiva del paciente se mantienen intactas, resultan beneficiosos los estímulos auditivos, táctiles y visuales. Es esencial mantener un control muy estricto de los estímulos respiratorios centrales, por lo que se deben evitar los sedantes y los depresores del SNC. Una correcta hidratación y el uso de reblandecedores fecales como la lactulosa pueden aliviar el estreñimiento prolongado. No se recomienda el uso de catárticos. Los pacientes con botulismo alimentario y del lactante excretan toxina y microorganismos de *C. botulinum* con las heces, a menudo durante muchas semanas, y conviene extremar las precauciones al manipular sus deposiciones, con la plena participación del personal de control de infecciones del hospital. En los casos graves con parálisis vesical, una ligera presión suprapública con el paciente sentado y la cabeza sujetada puede ayudar a vaciar

Tabla 237.3 Complicaciones en el botulismo del lactante

Anemia nosocomial
Aspiración
Atelectasias recurrentes
Colocación incorrecta de la sonda endotraqueal
Convulsiones secundarias a hiponatremia
Enterocolitis por <i>Clostridium difficile</i>
Estenosis subglótica
Fracturas de los huesos largos
Granuloma traqueal
Hipotensión
Infección del tracto urinario
Neumonía
Neumotorax
Otitis media
Reacción postransfusional
Secreción inadecuada de hormona antidiurética
Sepsis
Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Traqueítis

completamente la vejiga y reducir el riesgo de infección del tracto urinario (ITU). Las familias de los pacientes afectados pueden necesitar apoyo psicológico y económico, en especial cuando la parálisis botulínica se prolonga.

COMPLICACIONES

La mayor parte de las complicaciones del botulismo son *nosocomiales*; unas pocas son iatrogénicas (tabla 237.3). Aun así, algunos pacientes muy enfermos, paralizados por la toxina, que deben pasar meses o semanas conectados a respiradores en las unidades de cuidados intensivos sufren algunas de estas complicaciones de forma inevitable. Las posibles «recaídas» del botulismo del lactante suelen deberse a la premura en la alta hospitalaria o a una complicación subyacente no detectada, como una neumonía, una ITU o una otitis media.

PRONÓSTICO

La transmisión neuromuscular se restablece cuando las terminaciones nerviosas en proceso de regeneración han inducido la formación de una nueva placa motora terminal. Si no se producen complicaciones, sobre todo las relacionadas con la hipoxia, el pronóstico del botulismo del lactante es la recuperación completa. La estancia hospitalaria del botulismo del lactante no tratado es por término medio de 5,7 semanas, aunque varía de forma significativa según el tipo de toxina; los pacientes con enfermedad por toxina de tipo B no tratados permanecen hospitalizados una media de 4,2 semanas y los casos de toxina de tipo A no tratados una media de 6,7 semanas.

En Estados Unidos, la tasa de letalidad entre casos hospitalizados de botulismo del lactante es inferior al 1%. Los pacientes con botulismo del lactante no tratados parecen tener después de la recuperación una mayor incidencia de estrabismo, lo que obliga a realizar controles periódicos y a tratar esta anomalía.

Las tasas de letalidad en el botulismo alimentario y por heridas varían con la edad, y el pronóstico más favorable corresponde a los pacientes más jóvenes. Algunos adultos con botulismo sufren secuelas como debilidad y fatiga crónicas durante más de 1 año.

PREVENCIÓN

La mejor manera de prevenir el botulismo alimentario consiste en cumplir las medidas de seguridad para la elaboración de conservas caseras (olla a presión y acidificación), evitar los alimentos sospechosos y calentar todas las conservas caseras a 85 °C durante 5 min o más. Para prevenir el botulismo por heridas, lo mejor es no consumir drogas y tratar las heridas contaminadas mediante una limpieza escrupulosa, desbridamiento quirúrgico y administración de los antibióticos apropiados.

Es probable que muchos de los pacientes con botulismo del lactante hayan inhalado y después ingerido esporas de clostridio presentes en el aire. Estos casos no se pueden prevenir. Sin embargo, la **miel** es una fuente claramente conocida y evitable de esporas botulínicas ingeridas por los lactantes. *La miel es un alimento peligroso para los niños menores de 1 año.* Hace tiempo se creía que los jarabes de maíz eran una posible fuente de esporas botulínicas, pero estudios recientes indican lo contrario. La lactancia materna parece retrasar el comienzo del botulismo del lactante y parece reducir el riesgo de muerte súbita en los lactantes que desarrollan la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 238

Tétanos (*Clostridium tetani*)

Mark R. Schleiss

ETIOLOGÍA

El tétanos es un trastorno paralítico espástico agudo provocado por la neurotoxina sintetizada por *Clostridium tetani*. Así, el tétanos puede ser considerado más como un proceso mediado por toxina que un proceso agudo infeccioso, puesto que hay pocos síntomas provocados por la presencia de microorganismos en replicación o por la respuesta inflamatoria del huésped, o no hay ninguno. A diferencia de otras especies patógenas de clostrídios, *C. tetani* no invade tejidos y en cambio provoca la enfermedad mediante la toxina, **tetanospasmina**, más conocida comúnmente como **toxina tetánica**. La tetanospasmina es la segunda sustancia más venenosa conocida, tan solo superada en potencia por la toxina botulínica. Se estima que la dosis letal de la toxina tetánica en humanos es de 10^{-5} mg/kg.

Clostridium tetani es una bacteria anaerobia estricta, grampositiva, esporógena y móvil. El hábitat natural del organismo en todas partes es la tierra, el polvo y los tubos digestivos de distintos animales. *C. tetani* forma esporas terminales, con una morfología clásica en el microscopio de palillo de tambor o raqueta de tenis. La formación de esporas es un aspecto crítico de la persistencia del organismo en el ambiente. Las esporas pueden sobrevivir a la ebullición, pero no al autoclave, mientras que las células vegetativas mueren con los antibióticos, el calor y los desinfectantes habituales.

EPIDEMIOLOGÍA

El tétanos es una enfermedad de distribución mundial, endémica en muchos países en vías de desarrollo, aunque su incidencia varía considerablemente. Los esfuerzos en salud pública en los últimos años han tenido un gran impacto en la mortalidad asociada al tétanos, aunque aún quedan muchos objetivos por cumplir. Aproximadamente 57.000 muertes fueron causadas por el tétanos en todo el mundo en 2015. De estas, aproximadamente 20.000 muertes ocurrieron en neonatos y 37.000 en niños mayores y adultos. La mayor parte de la mortalidad del **tétanos neonatal (o umbilical)** se produce en el sur de Asia y en el África subsahariana (fig. 238.1). La mortalidad en adultos se debe en su mayor parte al **tétanos materno** después del parto, después de un aborto o por una infección posquirúrgica por *C. tetani*. Los casos de tétanos registrados en Estados Unidos han disminuido más del 95% desde 1947, y las muertes por tétanos han disminuido en más del 99% en el mismo periodo. Desde 2009 hasta 2015 se han registrado un total de 197 casos y 16 muertes por tétanos en Estados Unidos. La mayoría de los casos recientes de tétanos infantil registrados en Estados Unidos han afectado a niños no inmunizados cuyos padres se oponían a su vacunación.

La mayoría de los casos de tétanos no neonatal se deben a una lesión traumática, a menudo una herida penetrante causada por un objeto sucio, como un clavo, una astilla, un trozo de vidrio o una inyección no estéril. El tétanos puede producirse también tras una inyección de drogas ilegales. La enfermedad puede aparecer también tras el uso de material de sutura contaminado y tras la inyección intramuscular de medicinas, sobre todo quinina para el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina. La enfermedad puede aparecer también asociada a mordeduras de animales, abscesos (incluidos los abscesos dentales), perforaciones en las orejas u otras partes del cuerpo (*piercing*), úlceras cutáneas crónicas, quemaduras, fracturas compuestas, congelación, gangrena, cirugía intestinal, escarificación ritual, picaduras de insectos infectadas y circuncisión femenina. Excepcionalmente, pueden presentarse casos sin antecedentes de traumatismo.

PATOGENIA

El tétanos se desarrolla típicamente cuando las esporas (introducidas por una lesión traumática) germinan, se multiplican y sintetizan toxina tetánica. El gen de la toxina se encuentra en un plásmido. La toxina se produce solo por la célula vegetativa, no por la espora. Es liberada tras la fase de replicación vegetativa, que se da bajo condiciones anaerobias. La herida infectada con un potencial de oxidoreducción muy bajo, por tanto, proporciona un ambiente ideal para la transición de espora al estado de crecimiento vegetativo. Tras la muerte y lisis de las bacterias vegetativas, se produce la tetanospasmina. La toxina no tiene una función conocida para los clostrídios en el medio



Fig. 238.1 Estado de la eliminación mundial del tétanos materno y neonatal (TMN). (De la Organización Mundial de la Salud: Maternal and neonatal tetanus (MNT) elimination. http://www.who.int/immunization/diseases/MNTE_initiative/en/.)

del suelo donde suelen encontrarse. La toxina tetánica es una proteína simple de 150 kDa formada por una cadena pesada (100 kDa) y otra ligera (50 kDa) unidas por un enlace disulfuro único. La toxina tetánica se fija a la unión neuromuscular y penetra en el nervio motor por endocitosis, tras lo cual pasa al citoplasma de la motoneurona α por transporte axónico retrógrado, facilitado por dineínas. En el nervio ciático se ha podido medir una velocidad de transporte de 3,4 mm/h. La toxina abandona la motoneurona en la médula espinal y penetra en las interneuronas medulares inhibitorias vecinas, donde impide la liberación de los neurotransmisores glicina y ácido γ -aminobutírico (GABA). La toxina tetánica bloquea así la inhibición normal de los músculos antagonistas, de la que dependen los movimientos voluntarios coordinados; como consecuencia, los músculos afectados experimentan una contracción máxima. Este aspecto de la patogénesis dio lugar al término **trismo**, aplicado clásicamente a las manifestaciones clínicas del tétanos en el individuo afectado. El tétanos también inestabiliza el sistema nervioso autónomo.

La enorme potencia de la toxina tetánica es de naturaleza enzimática. La cadena ligera de 50 kDa (cadena A) de la toxina tetánica es una endoproteasa que contiene zinc y cuyo sustrato es la sinaptobrevina, una proteína que forma parte del complejo de acoplamiento que permite que la vesícula sináptica se fusiona con la membrana de la célula neuronal terminal. La escisión de la sinaptobrevina es el objetivo final de la toxina del tétanos, e incluso a dosis bajas la neurotoxina inhibirá la exocitosis de los neurotransmisores en las interneuronas inhibitorias. El bloqueo de GABA y glicina causa los efectos fisiológicos de la toxina del tétanos. La cadena pesada de 100 kDa (cadena B) de la toxina contiene dominios de unión e internalización. Se une a los disialogangliósidos (GD2 y GD1b) en la membrana neuronal. El dominio de translocación ayuda al movimiento de la proteína a través de esa membrana hacia la neurona.

Como *C. tetani* no es un microorganismo invasivo, sus células vegetativas productoras de la toxina permanecen en su lugar de penetración de la herida, que puede mostrar cambios inflamatorios locales y una flora mixta bacteriana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tétanos se produce con mayor frecuencia de modo generalizado, pero también puede darse de modo localizado. El periodo de incubación suele ser de 2-14 días, pero puede prolongarse a varios meses después de la herida. El **trismo** (espasmo de los músculos maseteros o mandíbula encajada) es el primer síntoma en cerca de la mitad de los casos en el **tétanos generalizado**. Los síntomas iniciales son cefalea, inquietud e irritabilidad, seguidos a menudo por rigidez, dificultades para masticar, disfagia y espasmo muscular cervical. La denominada sonrisa sardónica del tétanos (*risus sardonicus*) se debe a espasmos intratráctiles de los músculos faciales y bucales. Cuando la parálisis se extiende a los músculos del abdomen, la región lumbar, la cadera y el muslo, el paciente puede adoptar una postura arqueada de hiperextensión corporal extrema, u **opistotónos**,

con la cabeza y los talones doblados hacia atrás y el cuerpo arqueado hacia delante. En casos graves, solo la cabeza y los talones del paciente tocan la superficie de apoyo. El opistotónos es una posición de equilibrio que se produce por una contracción total y persistente de los músculos oponentes, que adquieren la rigidez en tabla típica del tétanos. El espasmo de los músculos laríngeos y respiratorios puede provocar obstrucción respiratoria y asfixia. Desgraciadamente, el paciente permanece consciente, sufre dolores extremos y teme anticipadamente la siguiente crisis tetánica, ya que la toxina tetánica no altera los nervios sensitivos ni la función cortical. Las crisis se caracterizan por contracciones musculares tónicas, repentinas e intensas, con cierre de los puños, flexión y aducción de los brazos e hiperextensión de las piernas. Sin tratamiento, las crisis pueden durar entre algunos segundos y varios minutos, con períodos intermedios de tregua, pero, conforme avanza la enfermedad, los espasmos duran cada vez más y son agotadores. El mínimo estímulo visual, sonoro o táctil puede desencadenar un espasmo tetánico. El espasmo del esfínter vesical provoca disuria y retención urinaria; puede producirse una defecación forzada. Es frecuente la fiebre, que en ocasiones puede alcanzar los 40 °C, y está producida por la gran cantidad de energía metabólica que consumen los músculos espásticos. Los efectos neurovegetativos más destacados son: taquicardia, anomalías del ritmo cardiaco, hipertensión lúbil, diaforesis y vasoconstricción cutánea. La parálisis tetánica suele acentuarse en la primera semana, se estabiliza en la segunda y mejora de forma gradual en las siguientes 4 semanas.

El **tétanos neonatal**, el tétanos generalizado del lactante, suele manifestarse a los 3-12 días del nacimiento. Se presenta en forma de una dificultad progresiva para alimentarse (para succionar y deglutar), hambre y llanto consiguientes. Son características la parálisis o disminución de los movimientos, la rigidez al tacto y los espasmos, con o sin opistotónos. El muñón umbilical, que es normalmente el portal de entrada para el microorganismo, puede retener restos de suciedad, excrementos, sangre coagulada o suero, o bien puede parecer relativamente normal.

El **tétanos localizado** provoca espasmos dolorosos de los músculos vecinos a la zona herida y puede preceder a un tétanos generalizado. El **tétanoscefálico** es una forma poco frecuente de tétanos localizado que afecta a la musculatura bulbar como consecuencia de heridas o cuerpos extraños en la cabeza, las fosas nasales o la cara. También puede asociarse a una otitis media crónica. El tétanoscefálico se caracteriza por retracción palpebral, desvío de la mirada, trismo, sonrisa sardónica y parálisis espástica de la lengua y la musculatura faríngea.

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico que produce el tétanos es uno de los más dramáticos que pueden encontrarse en medicina, y el diagnóstico puede establecerse con la clínica. El caso típico es el de un paciente (y/o madre) no inmunizado que ha nacido o ha sufrido una herida en las 2 semanas precedentes, presenta trismo, disfagia, rigidez muscular generalizada y espasmos y conserva el sensorio.

Los análisis de los estudios rutinarios de laboratorio suelen ser normales. Puede observarse una leucocitosis periférica a causa de una infección bacteriana secundaria de la herida o inducida por la tensión de los espasmos tetánicos mantenidos. El análisis del líquido cefalorraquídeo es normal, aunque las intensas contracciones musculares pueden elevar la presión intracranial. Las enzimas musculares séricas (creatina cinasa, aldolasa) pueden estar elevadas. Ni el electroencefalograma ni el electrocardiograma registran un patrón característico, aunque la electromiografía puede mostrar una descarga continua en subunidades motoras y acortamiento, o ausencia del intervalo de silencio normalmente observado tras del potencial de acción. No se dispone fácilmente de un ensayo para determinar los niveles de antitoxinas, aunque un nivel de antitoxinas en suero de 0,01 UI/ml o mayor se considera generalmente protector y hace menos probable el diagnóstico de tétanos. *C. tetani* no es siempre visible en la tinción de Gram del material de la herida y solo se aísla en cultivo en aproximadamente el 30% de los casos. La **prueba de la espátula** es una prueba diagnóstica simple que consiste en tocar la orofaringe con una espátula o un depresor lingual. Normalmente esta maniobra provocará un reflejo nauseoso, ya que el paciente trata de expulsar la espátula (prueba negativa). Si hay tétanos, los pacientes desarrollan un espasmo reflejo de los músculos maseteros y muerden la espátula (prueba positiva). Se dice que esta maniobra diagnóstica a pie de cama tiene una alta sensibilidad y especificidad.

Diagnóstico diferencial

El tétanos flaco y generalizado en su plena expresión no suele confundirse con ninguna otra enfermedad. No obstante, el trismo puede deberse a un absceso parafaríngeo, retrofaríngeo o dental, o bien, de forma excepcional, a una encefalitis que afecta al tronco del encéfalo. Tras la mordedura de un animal pueden producirse rabia o tétanos, y la rabia puede cursar con trismo y espasmos. La **rabia** se distingue del tétanos por la hidrofobia, la intensa disfagia, las convulsiones predominantemente clónicas y la pleocitosis (v. cap. 300). Aunque la **intoxicación por estricnina** puede provocar espasmos musculares tónicos y contracciones generalizadas, raras veces produce trismo, y, a diferencia de lo que ocurre en el tétanos, suele observarse una relajación general entre los espasmos. La hipocalcemia puede producir tetania, caracterizada por espasmos laringeos y carpopedales, pero sin trismo. En ocasiones, las crisis epilépticas, el síndrome de abstinencia por narcóticos u otras reacciones a drogas pueden hacer pensar en el tétanos.

TRATAMIENTO

Para tratar el tétanos hay que erradicar *C. tetani*, corregir las condiciones de la herida que puedan favorecer su replicación anaerobia, neutralizar toda la toxina tetánica accesible, controlar las convulsiones y la respiración, prescribir medidas paliativas y de mantenimiento y prevenir las recidivas.

A menudo hay que proceder a la resección y el desbridamiento quirúrgicos de la herida para eliminar los cuerpos extraños o el tejido desvitalizado que han creado las condiciones anaerobias para el desarrollo bacteriano necesarias para la replicación vegetativa. La cirugía se debe realizar sin demora, después de administrar **inmunoglobulina antitetánica (IGT) humana** y antibióticos. Ya no se recomienda la resección del muñón umbilical en el neonato con tétanos.

La toxina tetánica ya no se puede neutralizar con IGT cuando empieza a ascender por los axones hacia la médula espinal. Sin embargo, la IGT debe administrarse lo antes posible con el objetivo de neutralizar la toxina que se difunde desde la herida hacia la circulación antes de que se pueda fijar a grupos musculares distantes. No se ha establecido la dosis óptima de IGT. Algunos expertos recomiendan una sola inyección intramuscular de 500 unidades de IGT para neutralizar la toxina tetánica sistémica, pero también se recomiendan dosis totales de hasta 3.000-6.000 U. El Red Book Committee of the American Academy of Pediatrics recomienda infiltrar parte de la dosis de IGT en la propia herida, aunque la eficacia de este enfoque no ha sido probada. Si no se dispone de IGT, podría ser necesario emplear inmunoglobulina intravenosa (IGIV) humana. Esta contiene 4-90 U/ml de IGT; no se conoce la dosis óptima de IGIV para el tratamiento del tétanos, y no se ha aprobado su uso para esta indicación. En las partes del mundo donde está disponible, otra alternativa es la antitoxina tetánica (ATT) equina. En Estados Unidos no está disponible la ATT. Se recomienda una dosis de 1.500-3.000 U y debe administrarse después de una prueba apropiada de sensibilidad y desensibilización, ya que alrededor del 15% de los pacientes que reciben la dosis habitual de ATT desarrollan la enfermedad del suero. Son preferibles las inmunoglobulinas humanas debido a su mayor semivida (30 días) y a la práctica ausencia de efectos adversos alérgicos y por la enfermedad del suero. Los resultados de los estudios que examinan el beneficio

potencial de la administración de IGT son contradictorios. La preparación disponible en Estados Unidos no está autorizada ni formulada para uso intratecal o intravenoso.

El **metronidazol** oral (o intravenoso) (30 mg/kg/día administrados cada 6 h; dosis máxima, 4 g/día) disminuye el número de formas vegetativas de *C. tetani* y se considera actualmente el antibiótico de elección. La penicilina G parenteral (100.000 U/kg/día administradas cada 4-6 h, con un máximo diario de 12 millones de unidades) es una alternativa de tratamiento. Se recomienda el tratamiento antimicrobiano durante un total de 7-10 días.

El tratamiento de soporte y las intervenciones farmacológicas dirigidas al control de los espasmos tetánicos son críticos en el tratamiento del tétanos. Para lograr este objetivo, todos los pacientes con tétanos generalizado deben recibir **relajantes musculares**. El diazepam produce relajación muscular y ayuda a controlar las convulsiones. Tras una dosis inicial de 0,1-0,2 mg/kg cada 3-6 h por vía intravenosa se procede a valorar las dosis hasta controlar los espasmos tetánicos y, posteriormente, se mantiene la dosis efectiva durante 2-6 semanas antes de proceder a retirarlo de forma gradual. También se emplea sulfato magnésico, otras benzodiazepinas (midazolam), clorpromazina, dantroleno y baclofeno. El baclofeno intratecal produce una relajación muscular tan completa que suele provocar apnea; como la mayoría de los fármacos enumerados, el baclofeno solo debe utilizarse en la unidad de cuidados intensivos. Se han descrito índices de supervivencia favorables en el tétanos generalizado con el uso de bloqueantes neuromusculares como el vecuronio y el pancuronio, que producen una parálisis flácida general que obliga a la ventilación mecánica. Para regular la inestabilidad neurovegetativa se emplean bloqueantes α - y β -adrenérgicos convencionales; también ha demostrado ser útil la morfina.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Es muy deseable un tratamiento de soporte minucioso en un ambiente tranquilo, oscuro y aislado. Hay que sedar al paciente y protegerlo contra todos los ruidos, las luces y los contactos innecesarios, ya que el más mínimo estímulo puede desencadenar los espasmos tetánicos; también hay que planificar y coordinar con cuidado todas las manipulaciones terapéuticas y de otro tipo. Puede que no haya que recurrir a la intubación endotraqueal, pero debe practicarse para prevenir la aspiración de secreciones antes de que se produzca un laringoespasmo. Se debe disponer de un equipo de traqueostomía si no se intuba al paciente. La intubación endotraqueal y la succión suelen provocar fácilmente convulsiones tetánicas reflejas y espasmos, por lo que se debe considerar la posibilidad de practicar una traqueostomía precoz en los casos graves no tratados mediante la inducción farmacológica de una parálisis flácida. Se ha utilizado terapéuticamente la toxina botulínica para vencer el trismo.

Son fundamentales la monitorización cardiorrespiratoria, las aspiraciones frecuentes y el mantenimiento de las necesidades hidroelectrolíticas y calóricas del paciente. Se precisa un cuidado muy escrupuloso de la boca, la piel y las funciones vesical e intestinal para evitar úlceras, infecciones y estreñimiento. La administración profiláctica de heparina subcutánea puede ser útil, pero debe sopesarse el riesgo de hemorragia. La enoxaparina sería una alternativa para el paciente en el que la profilaxis de trombosis venosa profunda está justificada.

COMPLICACIONES

Las convulsiones y la parálisis rígida intensa y mantenida del tétanos predisponen al paciente a numerosas complicaciones. La aspiración de secreciones junto con la neumonía es una complicación importante a considerar y podría estar presente al inicio del diagnóstico. Para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias hay que recurrir a menudo a la intubación endotraqueal y a la ventilación mecánica, con sus riesgos correspondientes, como el neumotórax y el enfisema mediastínico. Las convulsiones pueden producir laceraciones en la boca o la lengua, hematomas intramusculares o **rabdomiólisis** con mioglobinuria e insuficiencia renal, o fracturas de huesos largos o de la columna vertebral. Se han descrito las siguientes complicaciones: trombosis venosas, embolias pulmonares, úlceras gástricas con o sin hemorragia, ileo paralítico y úlceras de decúbito. El uso excesivo de relajantes musculares, que son parte integral del tratamiento, puede producir apnea iatrogénica. Las arritmias cardíacas (incluidas las asistolias), la presión arterial inestable y la labilidad térmica reflejan una alteración del control neurovegetativo que puede agravarse si no se mantienen adecuadamente las necesidades de volumen intravascular.

PRONÓSTICO

En el tétanos se produce una recuperación por regeneración de las sinapsis intramedulares, con el consiguiente restablecimiento de la relajación

Tabla 238.1 Vacunación tetánica y el uso de la inmunoglobulina en el tratamiento de las heridas

ANTECEDENTES DE TOXOIDE TETÁNICO ABSORBIDO	HERIDAS LIMPIAS Y PEQUEÑAS			OTRAS HERIDAS*	
	DTPa, Tdpa o Td [†]	IGT [‡]		DTPa, Tdpa o DT [†]	IGT [‡]
Desconocidos o <3 dosis	Sí	No	Sí		Sí
≥3 dosis	No, en caso de <10 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico Sí, en caso de ≥10 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico	No	No, en caso de <5 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico [§] Sí, en caso de ≥5 años desde la última dosis de la vacuna de toxoide tetánico	No	No

*Como, aunque no se limitan a ellas, heridas contaminadas con suciedad, heces y saliva, heridas penetrantes, heridas por proyectiles, aplastamiento, quemaduras y congelaciones.

[†]Para niños <7 años se utiliza la DTPa. Tdpa se prefiere antes que Td en niños poco inmunizados ≥7 años que no hayan recibido previamente Tdpa.

[‡]La inmunoglobulina intravenosa debe usarse cuando no esté disponible IGT.

[§]Otros potenciadores más frecuentes no se necesitan y pueden acentuar los episodios adversos.
DT, vacuna de toxoide diftérico y toxoide tetánico; DTPa, vacuna combinada de toxoide diftérico, toxoide tetánico y toxoide acelular; IGT, inmunoglobulina antitetánica; Td, vacuna de toxoide tetánico y toxoide diftérico reducido; Tdpa, vacuna de toxoide tetánico, toxoide diftérico y toxoide acelular.

Datos de Tetanus (lockjaw). En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics.

muscular. Curiosamente, un episodio de tétanos no induce la síntesis de anticuerpos contra la toxina tetánica, probablemente porque las pequeñas cantidades infinitesimales de toxina requeridas para causar la enfermedad no son suficientes para provocar una respuesta inmunitaria. Por tanto, es obligatorio inmunizar de forma activa al paciente con toxoide tetánico durante la convalecencia o al darle el alta hospitalaria, asegurándose de que complete la serie básica de vacunaciones.

El factor que más influye en el pronóstico es la calidad del tratamiento de soporte. La mortalidad es especialmente elevada en los pacientes más jóvenes y los más mayores. Un periodo de incubación prolongado, la ausencia de fiebre y una enfermedad localizada conllevan un pronóstico favorable. El pronóstico suele ser desfavorable cuando el trismo se presenta en menos de 7 días después de la lesión y cuando los espasmos tetánicos generalizados comienzan en menos de 3 días después del comienzo del trismo. La hipoxia cerebral puede causar secuelas, como parálisis cerebral, disminución de la capacidad mental y problemas de conducta, sobre todo en los lactantes. La mayoría de las muertes se producen durante la primera semana de enfermedad. Los índices de mortalidad del tétanos generalizado son del 5-35%, y los del tétanos neonatal van desde menos del 10% con el tratamiento de las unidades de cuidados intensivos hasta más del 75% sin el mismo. El tétanoscefálico tiene un pronóstico especialmente sombrío debido a las dificultades respiratorias y de alimentación.

PREVENCIÓN

El tétanos es una enfermedad que puede prevenirse totalmente y fácilmente; se considera que un título de anticuerpos activos de 0,01 U/ml o mayor protege plenamente. La inmunización activa debe comenzar en la lactancia con la vacuna combinada de toxoide diftérico, toxoide tetánico y toxoide acelular (DTPa) a los 2, los 4, los 6 y los 15-18 meses de edad, y continuar con una dosis de recuerdo a los 4-6 años de edad (DTPa) y a los 11-12 años (Tdpa); posteriormente, a intervalos de 10 años durante el resto de la vida adulta con toxoide tetánico y diftérico reducido (Td). La inmunización de las mujeres con toxoide tetánico previene el tétanos neonatal, y las mujeres embarazadas deben recibir una dosis de toxoides de difteria y toxoide acelular (Tdpa) en cada embarazo, preferiblemente entre las semanas 27 y 36 de la gestación. Los programas de inmunización recomendados se actualizan de forma periódica, (<http://www.cdc.gov/vaccines/schedules>).

Tras la vacunación contra el tétanos se han comunicado en raras ocasiones reacciones de Arthus (reacciones de hipersensibilidad de tipo III), una vasculitis localizada asociada con depósitos de complejos inmunes y activación del complemento. Algunas campañas de vacunación masiva en países en vías de desarrollo han provocado a veces reacciones histéricas generalizadas.

Tratamiento de la herida

Las medidas para prevenir el tétanos tras un traumatismo consisten en la inducción de la inmunidad activa frente a la toxina tetánica y la inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos antitoxina (tabla 238.1). La profilaxis antitetánica representa una parte esencial del tratamiento de cualquier herida, pero las medidas específicas dependen de las características de la lesión y del estado de inmunización del paciente. La prevención del tétanos debe ser actualmente incluida en la planificación de las consecuencias de bombas, desastres naturales y otras posibles acciones con muertes de civiles en masa.

Siempre debe administrarse toxoide tetánico después de una mordedura de perro o de otro animal, aun cuando no es frecuente aislar *C. tetani* en la flora bucal de los perros. En todas las heridas importantes hay que usar IGT humana, excepto en los pacientes totalmente inmunizados (es decir, tres o más dosis recibidas de toxoide tetánico). En cualquier otra circunstancia (p. ej., pacientes con antecedentes de inmunización desconocidos o incompletos; heridas por aplastamiento, punción o proyectiles; heridas contaminadas por saliva, tierra o heces; lesiones por avulsión; fracturas compuestas, o congelaciones), se deben administrar 250 unidades de IGT por vía intramuscular, independientemente de la edad del paciente. Si no se dispone de IGT, puede considerarse la posibilidad de usar IGIV humana. Si no se tiene ninguno de estos productos, pueden administrarse 3.000-5.000 unidades de ATT equina (en las regiones del mundo donde esté disponible) por vía intramuscular después de realizar una prueba de hipersensibilidad. Puede producirse la enfermedad del suero con este agente.

Debe procederse inmediatamente a la limpieza y el desbridamiento quirúrgicos de la herida para eliminar cuerpos extraños y cualquier tejido necrótico que pueda favorecer las condiciones anaerobias. Debe administrarse toxoide tetánico para estimular la inmunidad activa, y puede combinarse con IGT (o ATT) si se utilizan jeringuillas diferentes y puntos de punción muy separados entre sí. Hay que administrar una dosis de recuerdo de toxoide tetánico (preferiblemente Tdpa) a todas las personas que presenten alguna herida si se desconoce su estado de inmunización antitetánica o si esta es incompleta. Se administra una dosis de recuerdo a todas las personas lesionadas que han completado su inmunización primaria si: 1) la herida es limpia y pequeña, pero han pasado 10 años o más desde la última dosis, o 2) la herida es más importante y han pasado 5 años o más desde la última dosis (v. tabla 238.1). Aquellas personas que hayan sufrido una reacción de Arthus tras recibir una dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico no deben recibir Td antes de que pasen 10 años desde la dosis anterior, incluso si es con el propósito de prevención del tétanos como parte del tratamiento de una herida. En una situación en la que se demore el tratamiento de la herida, debe procederse inmediatamente a la inmunización activa.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 239

Infección por *Clostridium difficile*

Osman Z. Ahmad y Mitchell B. Cohen

La infección por *Clostridium difficile* (ICD), conocida también como *colitis seudomembranosa* o diarrea asociada a *C. difficile*, hace referencia a la colonización gastrointestinal (GI) por *C. difficile*, que da lugar a una enfermedad diarreica. Es una causa común de **diarrea asociada a antibióticos** y la causa más frecuente de infecciones nosocomiales en Estados Unidos, de las cuales

representa un 12%. Se ha observado un aumento en la adquisición de ICD en pacientes ingresados y ambulatorios y se han identificado nuevos factores de riesgo, lo que está impulsando el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

Etiología

Clostridium difficile (que ha sido renombrado como *Clostridioides difficile*) es un bacilo grampositivo, formador de esporas, anaerobio resistente a la destrucción por alcohol. Se adquiere del ambiente o por vía fecal-oral. Los microorganismos que causan una enfermedad intestinal sintomática producen una o ambas de las siguientes toxinas: **toxina A** y **toxina B**. Estas toxinas afectan a las vías de señalización intracelular, lo que da lugar a inflamación y muerte celular. La **toxina binaria** citotóxica, toxina AB, no se halla presente en la mayoría de las cepas, pero se ha detectado en cepas epidémicas.

Epidemiología

Antiguamente se pensaba que se trataba de una infección infrecuente de pacientes crónicamente enfermos y hospitalizados, pero la incidencia de ICD está en aumento en pacientes pediátricos y está cambiando el marco de su adquisición. La incidencia de ICD en pacientes pediátricos aumentó un 48%, de 2,5 a 3,7 casos/1.000 ingresos pediátricos, entre 2001 y 2006. Un estudio de cohortes de tipo poblacional durante un periodo de tiempo similar observó que el 75% de los casos fueron adquiridos en la comunidad y el 16% no presentaban previamente una hospitalización o una exposición antibiótica. Datos nacionales similares de los CDC estadounidenses para el año 2011 estiman tres casos de ICD adquirida en la comunidad en niños por cada caso adquirido en los servicios médicos. Además de un aumento global de todas las cepas, ha aparecido una *cepa hipervirulenta*, denominada **NAP1/BI/027** (también denominada BI), y se estima que causa el 10-20% de las infecciones pediátricas. Esta cepa produce una toxina binaria y exhibe unos aumentos de 16 y 23 veces en la producción de toxinas A y B, respectivamente. No se comprende completamente el papel específico de esta cepa hipervirulenta en el cambio de la epidemiología de la ICD.

Se produce un estado de portador asintomático con las cepas potencialmente patogénicas. Es un hecho común en neonatos y lactantes de 1 año de edad o menores. Puede producirse una tasa de estado de portador del 50% en niños menores de 1 año de edad, pero esta tasa es menor a los 3 años de edad. Los portadores pueden infectar a otros individuos susceptibles.

Entre los factores de riesgo de la ICD figuran el empleo de antibióticos de amplio espectro, la hospitalización (sobre todo si la habitación había estado ocupada previamente por un paciente infectado), la cirugía GI, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la quimioterapia, la alimentación enteral, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o los antagonistas del receptor H₂ y la enfermedad crónica.

Patogenia

La enfermedad está causada por una infección GI con una cepa productora de toxina. Cualquier proceso que desestructure la flora normal, afecte a la defensa de barrera ácida, altere la respuesta inmunitaria GI normal (p. ej., EII) o inhiba la motilidad intestinal puede dar lugar a infección. Parece que la flora intestinal normal es protectora, lo que confiere una resistencia a la colonización.

Al afectar a las vías de señalización intracelular y a la organización citoquelética, las toxinas inducen una respuesta inflamatoria y la muerte celular, lo que da lugar a diarrea y formación de seudomembranas. Se ha demostrado que los anticuerpos frente a la toxina A confieren protección frente a la enfermedad sintomática, y se ha demostrado que en los pacientes con enfermedad recurrente se produce una insuficiencia en la producción de anticuerpos.

Manifestaciones clínicas

La infección por cepas de *C. difficile* productoras de toxinas lleva a un espectro de enfermedades que van de una diarrea leve autolimitada a una diarrea acuosa explosiva con sangre oculta o moco, a colitis seudomembranosa e incluso a la muerte. La **colitis seudomembranosa** describe una diarrea sanguinolenta acompañada de fiebre, dolor abdominal/cólicos abdominales, náuseas y vómitos. En raras ocasiones se producen afectación del intestino delgado, megacolon tóxico, bacteriemia, formación de abscesos, perforación intestinal y muerte.

Los síntomas de la ICD comienzan generalmente menos de 1 semana después de la colonización y pueden desarrollarse durante la exposición a antibióticos o semanas después de ella. Son generalmente más intensos en ciertas poblaciones, como los pacientes sometidos a quimioterapia, los pacientes con enfermedad GI crónica (p. ej., EII) y algunos pacientes con fibrosis quística (FQ). La **artritis reactiva** asociada con ICD es una complicación ocasional que se da en aproximadamente el 1,4% de los niños con ICD. La artritis reactiva comienza una media de 10,5 días tras los primeros síntomas GI, frecuentemente acompañada por fiebre o exantema. La afec-

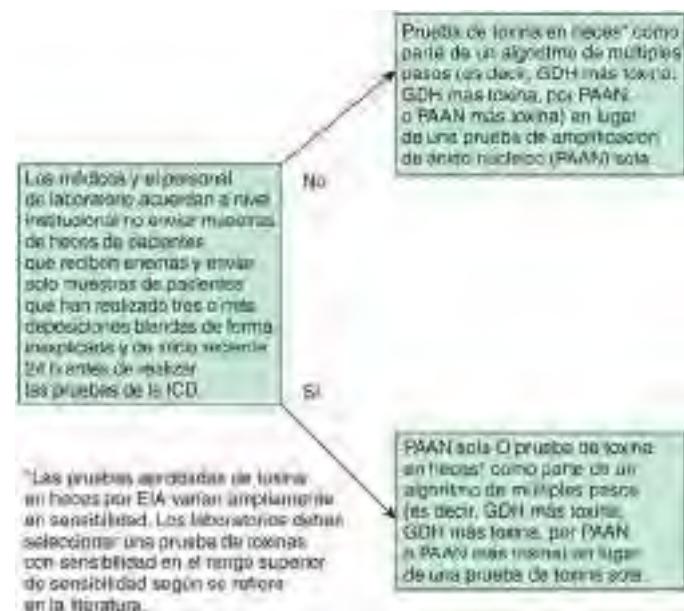


Fig. 239.1 Recomendaciones acerca de las pruebas de laboratorio para la infección por *Clostridium difficile* (ICD) basadas en criterios institucionales previamente acordados para el envío de las heces de los pacientes. EIA, enzimoinmunoanálisis; GDH, glutamato deshidrogenasa. (De McDonald LC, Gerdin DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America [IDSA] and Society for Healthcare Epidemiology of America [SHEA], Clin Infect Dis 66(7):e1-e48, 2018, Fig 2.)

tación articular puede ser migratoria o poliarticular y puede asemejarse a una artritis séptica.

Diagnóstico

La evaluación de la ICD debe reservarse para niños con **diarrea**, definida como la deposición de al menos tres heces blandas en un periodo de 24 h o diarrea sanguinolenta (fig. 239.1). La ICD se diagnostica por la detección de una **toxina** de *C. difficile* en las heces de un paciente sintomático. La mayoría de los pacientes acuden con antecedentes de toma reciente de antibióticos, pero la ausencia de exposición antibiótica no debe disuadir a un clínico sagaz de considerar el diagnóstico y de solicitar la prueba apropiada. A la inversa, unas elevadas tasas de estado de portador sin enfermedad en los lactantes deben incitar a una cuidadosa consideración al analizar y tratar a los niños menores de 3 años de edad.

El ensayo de citotoxicidad en cultivo celular fue sustituido como prueba de referencia para la detección de toxina por el **enzimoinmunoanálisis** (EIA), prueba que se realiza en el mismo día para la toxina A y/o la toxina B, con suficiente especificidad (94-100%), pero con una sensibilidad del 88-93%, menor de la ideal. Algunos laboratorios emplean **pruebas de amplificación de ácidos nucleicos** (PAAN) para suplementar o suplantar los EIA con el fin de mejorar la sensibilidad. Las sensibilidades de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real para la toxina A/B fueron superiores en comparación con el EIA para la toxina A/B (95% frente al 35%, respectivamente), y la especificidad fue igual (100%). Sin embargo, algunos han cuestionado la importancia clínica de las pruebas con bajo número de copias positivas. Por ejemplo, los resultados positivos de la PCR con *C. difficile* se dan con una frecuencia similar en pacientes con EII con y sin exacerbación de la EII. Un resultado positivo en una prueba de PCR altamente sensible que detecta un número bajo de copias de un gen de toxina en *C. difficile* puede reflejar la colonización en un subconjunto de pacientes con EII, confundiendo la toma de decisiones clínicas en el manejo de las exacerbaciones de la enfermedad. Para abordar este problema, los resultados positivos de la PAAN pueden confirmarse mediante pruebas de toxinas. Además, la exclusión de grandes poblaciones de portadores de la prueba (p. ej., niños menores de 1 año) aumentará el valor predictivo positivo de las pruebas de laboratorio. El cultivo para aislar el microorganismo es una prueba sensible, pero es laboriosa y su realización lleva varios días. El cultivo solo no es específico y no diferencia entre cepas toxigénicas y atoxigénicas.

En la colonoscopia o en la sigmoidoscopia se pueden observar nódulos seudomembranosos y placas características.

Tabla 239.1 Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* en niños

DEFINICIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO RECOMENDADO	DOSIS PEDIÁTRICA	DOSIS MÁXIMA	FUERZA DE RECOMENDACIÓN/ NIVEL DE EVIDENCIA
Episodio inicial, no grave	Metronidazol × 10 días v.o. o Vancomicina × 10 días v.o.	7,5 mg/kg/dosis 3 veces al día o 4 veces al día 10 mg/kg/dosis 4 veces al día	500 mg 3 veces al día o 4 veces al día 125 mg 4 veces al día	Débil/bajo
Episodio inicial, grave/fulminante	Vancomicina × 10 días v.o. o v.r. con o sin Metronidazol × 10 días i.v.*	10 mg/kg/dosis 4 veces al día 10 mg/kg/dosis 3 veces al día	500 mg 4 veces al día 500 mg 3 veces al día	Fuerte/moderado
Primera recurrencia, no grave	Metronidazol × 10 días v.o. o Vancomicina × 10 días v.o.	7,5 mg/kg/dosis 3 veces al día o 4 veces al día 10 mg/kg/dosis 4 veces al día	500 mg 3 veces al día o 4 veces al día 125 mg 4 veces al día	Débil/bajo
Segunda o posterior recurrencia	Vancomicina en un régimen cónico y pulsátil [†] o Vancomicina × 10 días, seguida de rifaximina [‡] × 20 días o Trasplante de microbiota fecal	10 mg/kg/dosis 4 veces al día Vancomicina, 10 mg/kg/dosis 4 veces al día; rifaximina: no hay dosis pediátricas	125 mg 4 veces al día Vancomicina, 500 mg 4 veces al día; rifaximina, 400 mg 3 veces al día	Débil/bajo
				Débil/muy bajo

i.v., intravenoso; v.o., vía oral; v.r., vía rectal.

*En casos de infección grave o fulminante por *Clostridium difficile* asociada con una enfermedad crítica, considere la posibilidad de añadir metronidazol intravenoso a la vancomicina oral.

†Régimen cónico y pulsátil: vancomicina, 10 mg/kg con un máximo de 125 mg 4 veces al día durante 10-14 días, luego 10 mg/kg con un máximo de 125 mg 2 veces al día durante 1 semana, luego 10 mg/kg con un máximo de 125 mg 1 vez al día durante 1 semana, y luego 10 mg/kg con un máximo de 125 mg cada 2 o 3 días durante 2-8 semanas.

‡No hay dosis pediátricas de rifaximina; no está aprobada por la Food and Drug Administration estadounidense para su uso en niños menores de 12 años.

Adaptada de McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), Clin Infect Dis 66(7):e1-e48, 2018 (Table 2).

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la ICD implica la suspensión de cualquier tratamiento antibiótico no vital y la administración de reposición hidroelectrolítica. En los casos leves, este tratamiento puede ser curativo. Los síntomas persistentes o la enfermedad de moderada a grave justifican el tratamiento antimicrobiano frente a *C. difficile*.

El **metronidazol** oral continúa siendo el tratamiento de primera línea en la ICD de leve a moderada en niños (tabla 239.1). Para infecciones más graves, la **vancomicina** oral está aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para la ICD. La vancomicina muestra unas propiedades farmacológicas ideales para el tratamiento de este patógeno intestinal, ya que no se absorbe por el intestino. Se sugiere el empleo de vancomicina como agente de primera línea en la enfermedad grave que se manifiesta en forma de hipotensión, leucocitosis periférica o colitis pseudomembranosa grave. La preocupación por el coste y la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina limita su empleo como tratamiento de primera línea en la enfermedad de leve a moderada. La **fifaxomicina**, un agente de segunda línea no aprobado aún para su empleo pediátrico, es un antibiótico macrólido de espectro estrecho con una eficacia no inferior a la de la vancomicina, pero superior en la prevención de recurrencias. El coste de un ciclo de faxomicina puede ser dos veces superior al de la vancomicina y 125 veces superior al del metronidazol. Hay estudios que han demostrado un gran éxito en la eficacia terapéutica del trasplante fecal de donantes no afectados.

El tratamiento en adultos es diferente (tabla 239.2). Dado que el tratamiento de la ICD continúa desarrollándose, los protocolos para adultos pueden ser importantes para niños mayores y adolescentes.

PRONÓSTICO

La tasa de respuesta al tratamiento inicial de la ICD es mayor del 95%; sin embargo, tanto la tasa de fracaso del tratamiento como la tasa de recurrencias han aumentado desde finales de la década de los noventa. Además, el riesgo de posterior reaparición aumenta con cada recurrencia.

Las tasas de recurrencia inicial son del 5-20%, se diagnostican clínicamente y generalmente se producen en las cuatro semanas siguientes al tratamiento. Algunas recurrencias son consecuencia de una erradicación incompleta de la cepa original, y otras son consecuencia de reinfección con una cepa diferente. El tratamiento de la recurrencia inicial implica el retrasamiento con el ciclo antibiótico original.

Las **recurrencias** de la ICD pueden ser consecuencia de una respuesta inmunitaria subóptima, de no destruir los microorganismos que han esporulado o de un fracaso en la liberación del antibiótico en el sitio de

infección en el caso de ileo o de megacolon tóxico. Por tanto, el tratamiento con vancomicina pulsada o con disminución gradual de la dosis disminuye las tasas de recurrencia. Además de este planteamiento, otros antibióticos (rifaximina o nitazoxanida), polímeros fijadores de la toxina y probióticos (*Saccharomyces boulardii* o *Lactobacillus GG*) se han empleado como tratamiento adyuvante. Aunque no se ha estudiado bien en niños, *S. boulardii* disminuye significativamente las tasas de recurrencia cuando se utiliza como complemento al tratamiento con vancomicina en adultos. Dado que el fracaso a la hora de manifestar una respuesta inmunitaria adecuada frente a la toxina se acompaña de una mayor frecuencia de ICD recurrente, se ha utilizado la inmunoglobulina intravenosa para tratar la enfermedad recurrente. En el caso de ileo o de megacolon tóxico puede utilizarse un enema de vancomicina para poner el antibiótico directamente en el sitio de la infección, aunque lo más frecuente es que se intente en primer lugar el tratamiento intravenoso en esta circunstancia.

Se ha empleado el **trasplante de microbiota fecal** (TMF) para hacer frente a la desestructuración de la flora intestinal normal con el fin de permitir la colonización por *C. difficile* (v. tabla 239.2). El TMF implica la instilación de material fecal procedente de un donante sano en el tubo digestivo del paciente por medio de una sonda nasoenterica, un enema, cápsulas o una colonoscopia. Los resultados publicados de TMF en niños con ICD recurrente se limitan a informes de casos y series de casos pequeñas. Existen pocos datos para guiar a los médicos en las indicaciones, la vía, la eficacia y la seguridad del TMF en niños, pero la investigación está en curso. Los trabajos iniciales indican una tasa global de éxito de aproximadamente el 90% en pacientes con ICD recurrente. Los enfoques actuales del TMF no son específicos e implican la reconstitución completa del microbioma intestinal. Se ha demostrado que la microbiota intestinal influye en la susceptibilidad a las condiciones genéticas y ambientales adquiridas. El trasplante de material fecal de donantes sanos a pacientes con ICD puede restablecer la composición «normal» de la microbiota intestinal, pero existe la preocupación teórica de añadir nuevas susceptibilidades derivadas del microbioma del donante.

Es importante tener en cuenta que la diarrea postinfecciosa puede deberse a otras causas, como el síndrome de intestino irritable postinfeccioso, la colitis microscópica y la EII. En el paciente asintomático no se recomienda una prueba de curación, y una prueba positiva de recurrencia no es de utilidad hasta al menos la cuarta semana después de la prueba inicial.

PREVENCIÓN

Actualmente, entre las estrategias de prevención de la ICD figuran las siguientes: reconocimiento de los sitios de adquisición comunes (hospitales, guarderías, instalaciones de larga estancia), limpieza ambiental eficaz (es

Tabla 239.2

Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* en adultos

DEFINICIÓN CLÍNICA	DATOS CLÍNICOS DE APOYO	TRATAMIENTO RECOMENDADO*	FUERZA DE RECOMENDACIÓN/NIVEL DE EVIDENCIA
Episodio inicial, no grave	Leucocitosis con recuento de glóbulos blancos de ≤ 15.000 células/ml y nivel de creatinina sérica $< 1,5$ mg/dl	VAN, 125 mg 4 veces al día $\times 10$ días o FDX, 200 mg 2 veces al día $\times 10$ días Alternar si los agentes mencionados anteriormente no están disponibles: metronidazol, 500 mg 3 veces al día v.o. $\times 10$ días	Fuerte/alto Fuerte/alto Débil/alto
Episodio inicial, grave [†]	Leucocitosis con recuento de glóbulos blancos de ≥ 15.000 células/ml o nivel de creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl	VAN, 125 mg 4 veces al día v.o. $\times 10$ días o FDX, 200 mg 2 veces al día $\times 10$ días	Fuerte/alto Fuerte/alto
Episodio inicial, fulminante	Hipotensión o shock, íleo, megacolon	VAN, 500 mg 4 veces al día v.o. o por sonda nasogástrica. En caso de íleo, considere la posibilidad de agregar la instilación rectal de VAN. El metronidazol intravenoso (500 mg/8 h) debe administrarse con VAN oral o rectal, especialmente si hay íleo	Fuerte/moderado (VAN oral) Débil/bajo (VAN rectal) Fuerte/moderado (metronidazol intravenoso)
Primera recurrencia		VAN, 125 mg 4 veces al día $\times 10$ días, si se utilizó metronidazol para el episodio inicial o Usar un régimen prolongado de VAN en forma cónica y pulsada si se usó el régimen estándar para el episodio inicial (p. ej., 125 mg 4 veces al día durante 10-14 días, 2 veces al día durante 1 semana, 1 vez al día durante 1 semana y después cada 2 o 3 días durante 2-8 semanas) o FDX, 200 mg 2 veces al día $\times 10$ días si se utilizó VAN para el episodio inicial	Débil/bajo Débil/bajo Débil/moderado
Segunda o posterior recurrencia		VAN en un régimen cónico y pulsátil o VAN, 125 mg 4 veces al día v.o. $\times 10$ días, seguida de rifaxamina, 400 mg 3 veces al día $\times 20$ días o FDX, 200 mg 2 veces al día $\times 10$ días o Trasplante de microbiota fecal [‡]	Débil/bajo Débil/bajo Débil/bajo Fuerte/moderado

*Todos los ensayos aleatorizados han comparado los ciclos de tratamiento de 10 días, pero algunos pacientes (en particular los tratados con metronidazol) pueden tener una respuesta retardada al tratamiento, y los médicos deben considerar extender la duración del tratamiento a 14 días en esas circunstancias.

[†]Los criterios propuestos para definir la infección por *Clostridium difficile* (ICD) grave o fulminante se basan en la opinión de expertos. Es posible que sea necesario revisarlos en el futuro al publicar las puntuaciones de gravedad validadas prospectivamente para los pacientes con ICD.

[‡]La opinión del panel es que se deben probar tratamientos antibióticos apropiados para al menos dos recidivas (es decir, tres episodios de ICD) antes de ofrecer un trasplante de microbiota fecal.

FDX, fidaxomicina; VAN, vancomicina; v.o., vía oral (por boca).

Adaptada de McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al: Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), *Clin Infect Dis* 66(7):e1-e48, 2018 (Table 1).

dejar, empleo de soluciones de limpieza cloradas), prácticas adecuadas de prescripción de antibióticos y de IBP, agrupamiento de los pacientes infectados, **precauciones de contacto** y un lavado de manos adecuado con agua y jabón. Hay datos moderados que muestran que los probióticos pueden reducir la incidencia de diarrea asociada a *C. difficile*.

Por último, con el aumento de la incidencia, la morbilidad, la mortalidad y el aumento de los costes sanitarios derivados de la ICD, la **inmunización** para prevenir la propia enfermedad podría convertirse en un paradigma eficaz. Aunque una respuesta inmune fuerte contra las toxinas A y B puede prevenir el desarrollo de ICD, no previene la colonización del huésped por la bacteria. Por tanto, las proteínas de superficie involucradas en la adherencia han sido estudiadas como posibles candidatas a vacunas en animales. Es probable que se necesiten vacunas contra antígenos no tóxicos para prevenir la colonización, reducir la producción de esporas e interrumpir la transmisión de enfermedades, especialmente en poblaciones de alto riesgo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 240

Otras infecciones por anaerobios

Sindhu Mohandas y Michael J. Chusid

Las bacterias anaerobias son los microorganismos más numerosos que colonizan a los seres humanos. Los anaerobios están presentes en la tierra y son huéspedes normales de todos los animales vivos, pero las infecciones por anaerobios son relativamente poco frecuentes. Los **anaerobios obligados** son intolerantes de forma marcada o total a la exposición al oxígeno. Los **anaerobios facultativos** pueden sobrevivir en presencia de oxígeno ambiental, pero se desarrollan mejor con una reducida tensión de oxígeno. Este capítulo se centra en afecciones debidas a infecciones por bacterias anaerobias obligadas.

Las infecciones por anaerobios se dan con frecuencia cerca de las superficies mucosas, a menudo en forma de **infecciones mixtas** con aerobios. Los

ambientes con reducida tensión de oxígeno proporcionan las condiciones óptimas para la proliferación de los anaerobios. Las zonas traumáticas, desvascularizadas o con lesiones por aplastamiento son las ideales para las infecciones anaerobias. Suelen penetrar en áreas desvitalizadas tanto microorganismos aerobios como anaerobios, aunque la extensión local y la bacteriemia se deben la mayoría de las veces a los aerobios, más virulentos. Los abscesos evolucionan durante días o semanas y generalmente están formados tanto por aerobios como por anaerobios. Como ejemplos de esas infecciones podemos citar las apendicitis y abscesos como los apendiculares, los pelvianos, los perirectales, los periamigdalinos, los retrofaringeos, los parafaringeos, los pulmonares y los dentales. La **tromboflebitis séptica**, consecuencia de la apendicitis, la sinusitis crónica, la faringitis y la otitis media, constituye una vía para la diseminación hematogena de la infección a órganos vitales como el hígado, el cerebro y los pulmones.

Las infecciones anaerobias están producidas habitualmente por flora endógena. A la infección por estos habitantes anaerobios normales de las mucosas contribuyen el deterioro de las barreras físicas contra las infecciones, el compromiso de la viabilidad tisular, las alteraciones ecológicas de la flora normal y el deterioro de la inmunidad del huésped. Los factores de virulencia de las bacterias anaerobias son cápsulas, toxinas, enzimas y ácidos grasos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones anaerobias pueden desarrollarse en muchos sitios del organismo (**tabla 240.1**). Los anaerobios coexisten sinérgicamente con los aerobios. Las infecciones por anaerobios suelen ser polimicrobianas e incluyen un componente aerobio.

Bacteriemia

Los anaerobios constituyen aproximadamente el 5% de los aislados bacterianos en el torrente sanguíneo en adultos, pero la tasa es menor en los niños. Las bacterias más comúnmente aisladas en sangre en niños son el grupo *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* y *Fusobacterium* spp.

El aislamiento de anaerobios a partir de la sangre con frecuencia indica una infección anaerobia primaria grave. Los dos orígenes principales de bacteriemia son el tubo digestivo inferior y las infecciones de heridas. Son factores de riesgo para desarrollar bacteriemia por anaerobios: las neoplasias, los trastornos hematológicos, el trasplante de órgano sólido, una cirugía reciente (digestiva, obstétrica, ginecológica), la obstrucción intestinal, la posición en decúbito, la extracción dental, la infancia temprana, la anemia falciforme, la diabetes mellitus, la esplenectomía y la quimioterapia o el tratamiento con otros fármacos inmunosupresores.

Al igual que con ciertos aerobios, las paredes celulares de los anaerobios gramnegativos pueden contener **endotoxinas** y acompañarse del desarrollo de hipotensión y *shock* cuando se hallan presentes en el sistema circulatorio. Los clostrídios producen **hemolisinas**, y la presencia de estos microorganismos en la sangre puede dar lugar a una hemólisis masiva y un colapso cardiovascular.

Sistema nervioso central

La **meningitis** por anaerobios es poco frecuente, pero puede producirse en neonatos como complicación de infecciones de oído y cuello o por defectos anatómicos de las meninges (tractos fistulosos durales). Las infecciones por anaerobios en las derivaciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden producirse cuando el extremo distal de la derivación ventriculoperitoneal perfora el tracto intestinal.

Los **abscesos cerebrales** y los empiemas subdurales suelen ser polimicrobianos, y es frecuente la presencia de anaerobios (v. cap. 622). Por lo general, los abscesos cerebrales aparecen como consecuencia de la diseminación de la infección a partir de los senos, el oído medio o el pulmón, y rara vez de endocarditis. *Clostridium perfringens* puede causar abscesos cerebrales y meningitis después de lesiones en la cabeza o después de una cirugía intracranial. Los abscesos cerebrales pueden requerir drenaje quirúrgico combinado con un tratamiento prolongado con antibióticos.

Vías respiratorias altas

Las vías respiratorias pueden ser colonizadas por aerobios y anaerobios. Las bacterias anaerobias participan en las sinusitis crónicas, las otitis medias crónicas, las infecciones periamigdalinas, los abscesos parafaringeos y retrofaringeos y las infecciones periodontales. Los organismos predominantemente implicados son *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus* spp.

La enfermedad periodontal por anaerobios es especialmente frecuente en pacientes con una higiene dental defectuosa o que toman fármacos que provocan hipertrofia gingival. La **angina de Vincent**, también conocida

como **gingivitis ulcerosa necrosante aguda o boca de trinchera**, es una infección aguda fulminante por anaerobios del ribete gingival y del suelo de la boca. Se caracteriza por dolor gingival, mal aliento y formación de seudomembranas. La **angina de Ludwig** es una celulitis aguda de origen dental que afecta a los espacios sublingual y submaxilar y que puede poner en peligro la vida del paciente; la infección se extiende rápidamente al cuello y puede obstruir súbitamente las vías respiratorias.

El **síndrome de Lemierre**, o **sepsis postanginosa**, es una infección supurativa del espacio faríngeo lateral, con una prevalencia en aumento, que comienza habitualmente como una faringitis (v. cap. 409). Puede ser una complicación de la infección por el virus de Epstein-Barr o de otras infecciones bacterianas y virales de la faringe. Se manifiesta generalmente como tromboflebitis séptica unilateral del sistema venoso que provoca múltiples embolias sépticas a los pulmones. Los pacientes presentan faringitis prolongada, dolor de cuello y fiebre. Los signos clínicos son hinchazón dolorosa cervical unilateral, trismo y disfagia, que culminan finalmente con signos de sepsis y dificultad respiratoria. El microorganismo aislado con mayor frecuencia es *Fusobacterium necrophorum*, aunque pueden producirse infecciones polimicrobianas. Como complicación del síndrome de Lemierre pueden producirse infecciones metastásicas que afectan a músculos, huesos, órganos internos (a menudo, los pulmones) y el cerebro.

Vías respiratorias bajas

Los abscesos pulmonares, el empiema y la neumonía por anaerobios son más frecuentes en niños con disfunción de la deglución o convulsiones, o con un cuerpo extraño inhalado que ocluye un bronquio. Las infecciones son normalmente polimicrobianas. Los niños y los adultos pueden aspirar los contenidos orales o gástricos durante el sueño, los accesos convulsivos o los períodos de inconsciencia. En la mayoría de los casos, los cilios pulmonares y los fagocitos eliminan las partículas y los microorganismos. Si la aspiración es más voluminosa o frecuente, o si un cuerpo extraño bloquea la función depuradora normal de los cilios, se desborda la capacidad de los mecanismos de limpieza de los pulmones y se produce la infección. Los cultivos apropiados deben evitar la contaminación de las muestras con la flora oral mediante el uso de lavado broncoalveolar, biopsia pulmonar o toracocentesis.

En casos inusuales, sobre todo en pacientes con una higiene dental defectuosa, los contenidos bucales aspirados pueden contener el microorganismo anaerobio *Actinomyces israelii*, lo que da lugar a actinomicosis pulmonar (v. cap. 216). La neumonitis asociada a este microorganismo es notable por su habilidad para atravesar los planos tisulares. Los pacientes afectados desarrollan con frecuencia fistulas en la pared torácica por encima de las áreas de la infección intratorácica. Estas pueden extrudir partículas distintivas y patognomónicas compuestas por colonias bacterianas, denominadas «gránulos de azufre».

Infección intraabdominal

El tubo digestivo está densamente colonizado por anaerobios en toda su longitud. Los microorganismos alcanzan la máxima densidad en el colon, donde los anaerobios superan a los aerobios en una proporción de 1.000:1. La perforación intestinal provoca un vertido de flora intestinal al peritoneo, lo que produce una peritonitis en la que intervienen aerobios y anaerobios. La sepsis secundaria por aerobios se produce antes. Dado que la infección está encerrada en el peritoneo, con frecuencia se forma un absceso que contiene aerobios y anaerobios. Los organismos aeróbicos predominantes son *Escherichia coli* y *Streptococcus* spp. (incluyendo *Enterococcus* spp.), y los anaerobios son el grupo *B. fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium* y *Fusobacterium* spp.

Pueden desarrollarse abscesos hepáticos como complicaciones de una apendicitis, una perforación intestinal, una enfermedad inflamatoria intestinal y afecciones de las vías biliares. La mucosa intestinal suele estar dañada en los niños con neoplasias malignas sometidos a quimioterapia, y esto induce una translocación de las bacterias y una invasión focal de la pared intestinal. La **tifilitis** es una infección mixta de la pared intestinal en pacientes neutropénicos que suele localizarse en la región ileocecal y que se caracteriza por dolor abdominal, diarrea, fiebre y distensión abdominal. De modo parecido, puede producirse una infección mixta por aerobios y anaerobios de la pared intestinal y el peritoneo en un lactante pequeño como complicación de la **enterocolitis necrosante**, que probablemente es consecuencia de una relativa insuficiencia vascular en el intestino e hipoxia (v. cap. 123.2).

Aparato genital

La enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos tuboováricos se deben a menudo a una infección mixta por aerobios y anaerobios. El sobrecimiento de la flora anaerobia puede provocar vaginitis. Los anaerobios contribuyen frecuentemente a la corionamnionitis y el parto prematuro, y pueden provocar bacteriemia por anaerobios en el neonato. Aunque la

Tabla 240.1

Infecciones asociadas a bacterias anaerobias

LUGAR DE INFECCIÓN	PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO	BACTERIAS ANAEROBIAS*
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Absceso cerebral	Cardiopatía cianótica Fibrosis quística Traumatismo penetrante	Polimicrobiana <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Bacteroides</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Bacteroides fragilis</i> [†] <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Veillonella</i>
Empiema epidural y subdural, meningitis	Extensión directa desde una sinusitis, una otitis media, mastoiditis contiguas o un defecto anatómico que afecta a la duramadre	
VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS		
Absceso dental	Escasa higiene periodontal	<i>Peptostreptococcus</i>
Angina de Ludwig (celulitis del espacio sublingual-submandibular)	Fármacos que producen hipertrofia gingival	<i>Fusobacterium</i>
Gingivitis necrosante (estomatitis de Vincent)		<i>Prevotella melaninogenica</i> <i>Fusobacterium</i>
Otitis-mastoiditis-sinusitis crónicas	Perforación timpánica Sondas de timpanostomía	<i>Prevotella</i> <i>Bacteroides</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Fusobacterium</i>
Absceso periamigdalino	Faringitis estreptocócica	
Absceso retrofaríngeo	Lesión penetrante	<i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i>
Síndrome de Lemierre	Faringitis viral o bacteriana preexistente	<i>Fusobacterium</i>
VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS		
Neumonía por aspiración	Enfermedad periodontal	Polimicrobiana <i>Prevotella</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>P. melaninogenica</i>
Neumonitis necrosante	Obstrucción bronquial	
Absceso pulmonar	Alteración del reflejo nauseoso o de la conciencia Cuerpo extraño aspirado Lóbulo secuestrado Anomalía vascular	<i>Bacteroides intermedius</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Eubacterium</i> <i>B. fragilis</i> <i>Veillonella</i> <i>Fusobacterium</i>
Émbolos pulmonares sépticos		
INTRAABDOMINAL		
Absceso	Apendicitis	Polimicrobiana <i>B. fragilis</i> <i>Bilophila wadsworthia</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Clostridium</i> spp.
Peritonitis secundaria	Traumatismo penetrante (especialmente del colon)	<i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Eubacterium</i> <i>Fusobacterium</i>
APARATO GENITAL FEMENINO		
Absceso de Bartolino	Vaginosis	<i>B. fragilis</i>
Absceso tuboovárico	Dispositivo intrauterino	<i>Bacteroides bivius</i>
Endometritis		<i>Peptostreptococcus</i>
Tromboflebitis pélvica		<i>Clostridium</i>
Salpingitis		<i>Mobiluncus</i>
Corioamnionitis		<i>Actinomyces</i>
Aborto séptico		<i>Clostridium</i>
PIEL Y PARTES BLANDAS		
Celulitis	Úlcera de decúbito	Varía según el sitio y la contaminación con la flora oral o entérica
Celulitis perirrectal	Heridas abdominales	<i>Clostridium perfringens</i> (mionecrosis)
Mionecrosis (gangrena gaseosa)	Seno pilonidal	<i>Bacteroides</i>
Fascitis necrosante y gangrena sinérgica	Traumatismos Mordeduras humanas y de animales Pacientes inmunosuprimidos o neutropénicos Varicela	<i>Clostridium</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Clostridium tertium</i> <i>Clostridium septicum</i> Estreptococos anaerobios

(Continúa)

Tabla 240.1 Infecciones asociadas a bacterias anaerobias (cont.)

LUGAR DE INFECCIÓN	PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO	BACTERIAS ANAEROBIAS*
SANGRE Bacteriemia	Infección intraabdominal, abscesos, mionecrosis, fascitis necrosante	<i>B. fragilis</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Fusobacterium</i>

*Las infecciones pueden deberse también a bacterias aerobias como únicos agentes o como parte de una infección mixta; el absceso cerebral puede contener estreptococos microaerófilos; las infecciones intraabdominales pueden contener microorganismos entéricos gramnegativos y enterococos, y la salpingitis puede contener *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*.

[†]*Bacteroides fragilis* suele aislarse de infecciones subdiafragmáticas, excepto los abscesos cerebrales.

mayoría de estas bacteriemias son pasajeras, los anaerobios producen en ocasiones cuadros invasivos en el recién nacido, incluida la infección del sistema nervioso central (SNC).

Piel y partes blandas

Las infecciones cutáneas por anaerobios pueden deberse a mordeduras, cuerpos extraños y úlceras cutáneas y tisulares debidas a necrosis por presión o por falta de irrigación adecuada. Las mordeduras humanas y de animales inoculan la flora oral y cutánea en los tejidos subcutáneos. La extensión de la infección depende de la profundidad de la mordedura y de las lesiones tisulares por aplastamiento asociadas. En los pacientes immunocomprometidos, anaerobios orales inusuales como *Capnocytophaga canimorsus* pueden producir infección potencialmente mortal.

La **mionecrosis por clostrídios, o gangrena gaseosa**, es una infección rápidamente progresiva de los tejidos blandos profundos, sobre todo músculos, producida por *Clostridium perfringens*. La **fascitis necrosante** es una infección polimicrobiana más superficial del espacio subcutáneo de comienzo agudo y progresión muy rápida que conlleva una importante morbilidad (v. cap. 685.2). En ocasiones, los patógenos causales son el estreptococo del grupo A (en la prensa popular conocido como la «bacteria devoradora de carne») y *Staphylococcus aureus*. Comúnmente, la fascitis necrosante está producida por una infección combinada de *S. aureus* o bacilos gramnegativos y estreptococos anaerobios denominada **gangrena sinérgica**. Con frecuencia, esta infección es una complicación de la varicela después de una infección secundaria de las vesículas cutáneas. Los pacientes diabéticos pueden desarrollar una gangrena sinérgica particularmente agresiva y destructiva del área inguinal y del escroto o la vulva adyacente conocida como **gangrena de Fournier**. Para limitar la morbilidad es necesario identificarlas precozmente y proceder sin demora al desbridamiento quirúrgico y la antibioterapia.

Otras zonas

En ocasiones, el hueso adyacente a una infección por anaerobios se infecta por la extensión directa de la infección contigua en los huesos craneales y faciales o por inoculación directa asociada a un traumatismo en los huesos tubulares. La artritis séptica anaeróbica es poco frecuente y los factores de riesgo son traumatismos y articulaciones protésicas. La mayoría de las infecciones son monomicrobianas, y el organismo aislado está relacionado con la vía de entrada de la infección. *Peptostreptococcus* y *P. acnes* son aislados en infecciones de las articulaciones protésicas, *B. fragilis* y las fusobacterias en infecciones hematogénas, y los clostrídios después de un traumatismo.

Las infecciones por anaerobios de riñón (abscesos renales y perirrenales) y de corazón (pericarditis) son poco frecuentes. La **enteritis necrosante** es una infección gastrointestinal poco frecuente, pero a menudo mortal, que se produce cuando un niño o un adulto desnutrido de forma crónica ingiere una comida muy copiosa. Está asociada con el consumo de carne de cerdo y se cree que es causada por *Clostridium welchii* tipo C (un organismo que no suele estar presente en el intestino humano), siendo el organismo transmitido por la carne de cerdo contaminada. La **osteomielitis** por anaerobios, sobre todo de los dedos de las manos y de los pies, puede complicar cualquier proceso capaz de producir necrosis hipoxica, como la diabetes, las neuropatías, las vasculopatías y las coagulopatías.

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar una infección por anaerobios se requiere un índice elevado de sospecha y la recogida de las muestras adecuadas y apropiadas para su cultivo (tabla 240.2). Las muestras para cultivo deben protegerse de la contaminación por bacterias de la mucosa y de la exposición al oxígeno ambiental. No se deben enviar para cultivo los frotis de superficies mucosas o de secreciones nasales, muestras respiratorias y heces, ya que estas zonas

Tabla 240.2 Claves para el diagnóstico de presunción de las infecciones por anaerobios*

Infección contigua o vecina a una superficie mucosa colonizada por bacterias anaerobias (orofaringe, tubo digestivo, aparato genitourinario)
Olor pútrido
Necrosis tisular intensa, abscesos, gangrena o fascitis
Formación de gas en tejidos (crepitación a la exploración o aire visible en las radiografías simples)
Incapacidad de aislamiento de microorganismos con los métodos microbiológicos convencionales para anaerobios, a pesar de la presencia de microorganismos pleomórficos mixtos en los frotis
Incapacidad de aislamiento de microorganismos tras tratamiento previo con antibióticos con actividad frente a anaerobios
Falta de respuesta de la infección a antibióticos con poca actividad frente a anaerobios (p. ej., aminoglucósidos)
«Gránulos de azufre» en secreciones provocadas por actinomicosis
Síndromes mediados por toxinas: botulismo, tétanos, gangrena gaseosa, intoxicación alimentaria, colitis seudomembranosa
Infecciones asociadas a bacterias anaerobias (v. tabla 240.1)
Tromboflebitis séptica
Síndrome septicémico con ictericia o hemólisis intravascular
Aspecto típico de la tinción de Gram:
<i>Bacteroides</i> spp.: bacilos gramnegativos pequeños, delicados, pleomorfos y pálidos
<i>Fusobacterium nucleatum</i> : bacilos gramnegativos finos, fusiformes, de extremos puntiagudos
<i>Fusobacterium necrophorum</i> : bacilos gramnegativos pleomorfos con extremos redondeados
<i>Peptostreptococcus</i> : cocos grampositivos encadenados parecidos a cocos aerobios
<i>Clostridium perfringens</i> : bacilos grampositivos grandes, cortos, gruesos (con forma de furgón)

*Sospechar una posible infección por anaerobios es esencial antes de cultivar las muestras para garantizar el uso de las técnicas microbiológicas óptimas e instaurar de inmediato el tratamiento adecuado.

suelen albergar microorganismos anaerobios. Son adecuadas para cultivo de anaerobios las muestras aspiradas de zonas infectadas, material de abscesos y muestras de biopsia. Hay que proteger la muestra contra el oxígeno y enviarla al laboratorio de inmediato. Para potenciar la probabilidad de recuperación de los anaerobios estrictos se emplea un medio de transporte anaerobio. La tinción de Gram del líquido de un absceso por presunta infección por anaerobios resulta muy útil porque, aun en el caso de que los microorganismos no crezcan en cultivo, pueden ser vistos en la extensión.

La **resistencia a los antimicrobianos** entre los anaerobios ha aumentado de forma consistente con el tiempo, y la sensibilidad de los agentes anaerobios a los agentes antimicrobianos se ha vuelto menos predecible. Puede utilizarse una prueba de detección rápida y sencilla de sensibilidad antibiótica para detectar la producción de β-lactamases y la posible resistencia a la penicilina. Se recomiendan pruebas de sensibilidad más detalladas, disponibles en los laboratorios de referencia, para los aislamientos recuperados de zonas del cuerpo estériles o los que son clínicamente importantes y se sabe que tienen sensibilidades variables o únicas.

Entre los recientes avances en la detección directa de anaerobios a partir de muestras clínicas se encuentran los métodos basados en genes de ARN ribosomal 16S (16S ARNr), la hibridación de ADN, la desorción/ionización láser asistida por matriz y tiempo de vuelo por espectrometría de masas (MALDI-TOF EM), la PCR múltiple y las tecnologías de matriz de oligonu-

cleótidos. La MALDI-TOF EM se ha utilizado como un método rápido para identificar agentes infecciosos, incluyendo muchos anaerobios. La secuenciación del gen 16S ARNr puede ser utilizada para aislamientos cuya identificación por EM no es fiable.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones por anaerobios suele precisar un drenaje adecuado y un tratamiento antibacteriano apropiado. La antibioterapia varía según los anaerobios implicados, de sospecha o confirmados. Muchas especies de la flora oral anaerobia son sensibles a las penicilinas, aunque algunas cepas sintetizan β -lactamasa. Entre los fármacos activos frente a estas cepas se encuentran el metronidazol, las penicilinas combinadas con inhibidores de β -lactamasas (ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato y piperacilina-tazobactam), los carbapenemes (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem), la clindamicina, la tigeciclina, el linezolid y la cefoxitina. La penicilina y la vancomicina poseen actividad frente a anaerobios grampositivos.

Se ha observado un aumento de la resistencia a los antimicrobianos entre los anaerobios, en particular en *Bacteroides* spp. Ya no se recomienda la clindamicina en el tratamiento empírico de las infecciones abdominales debido al aumento de la resistencia entre los *Bacteroides*. Los anaerobios suelen acompañarse de microorganismos aerobios, y en el tratamiento empírico deben combinarse antibióticos de amplio espectro. El tratamiento específico se basa en los resultados de los cultivos y en la evolución clínica.

En el caso de las **infecciones de partes blandas** es fundamental mantener una perfusión adecuada de la zona; a veces hay que utilizar un colgajo muscular o cutáneo para garantizar que llegan a la zona afectada los nutrientes y los antibacterianos y que se mantiene una adecuada tensión de oxígeno. A menudo hay que drenar las zonas infectadas para curar la lesión. Las bacterias pueden sobrevivir en los abscesos por la gran cantidad de microorganismos, la falta de actividad bactericida y las condiciones locales, que facilitan la proliferación bacteriana. A veces, la aspiración da buenos resultados con los abscesos de pequeño tamaño, mientras que los de mayor tamaño pueden necesitar incisión y drenaje. Para controlar la fascitis y la mionecrosis hay que practicar un desbridamiento extenso y resecar todos los tejidos desvitalizados. Se ha visto en unos pocos estudios no controlados que el tratamiento adyuvante con **oxígeno hiperbárico** (OHB) es beneficioso. Sin embargo, debe reconocerse que el tratamiento quirúrgico es crítico y nunca debe retrasarse por dar tratamiento con OHB.

Las infecciones no complicadas causadas por organismos anaerobios son tratadas generalmente durante 2-4 semanas. Algunas infecciones, incluyendo la osteomielitis y los abscesos cerebrales, pueden requerir un tratamiento más prolongado de 6-8 semanas.

PATÓGENOS ANAEROBIOS MÁS COMUNES

Clostridium

Diferentes cepas de *Clostridium* provocan enfermedades por proliferación y con frecuencia por producción de toxinas. De las más de 60 especies que se han identificado, solo algunas causan infecciones en los seres humanos. Los microorganismos de *Clostridium* spp. que se aíslan con mayor frecuencia son *C. difficile* (v. cap. 239), *C. perfringens*, *C. botulinum* (v. cap. 237), *C. tetani* (v. cap. 238), *C. butyricum*, *C. septicum*, *C. sordellii*, *C. tertium* y *C. histolyticum*.

Los clostridios pueden causar síndromes histotóxicos únicos producidos por toxinas específicas (p. ej., gangrena gaseosa, intoxicación alimentaria), así como infecciones no sindrómicas (p. ej., absceso, infecciones locales, sepsis). Sobre la base del síndrome clínico producido, las especies de clostridios se clasifican en tres grupos: **histotóxicas** (*C. perfringens*, *C. ramosum*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. bifermentans* y *C. sordellii*), **enterotoxigénicas** (*C. perfringens* y *C. difficile*) y **neurotóxicas** (*C. tetani* y *C. botulinum*).

C. perfringens sintetiza diversas toxinas y factores de virulencia. Sus cepas se designan con letras de la A a la E. La **toxina α** es una fosfolipasa que hidroliza la esfingomielina y la lecitina, y es sintetizada por todas las cepas. Esta toxina causa hemólisis, lisis de las plaquetas, aumento de la permeabilidad capilar y hepatotoxicidad. La **toxina β** es producida por las cepas B y C, y provoca una necrosis hemorrágica del intestino delgado. La **toxina ϵ** , sintetizada por las cepas B y D, lesiona las células del endotelio vascular al inducir un aumento de la permeabilidad vascular, edema y disfunción orgánica. La **toxina t** , sintetizada por las cepas E, produce edema dérmico. Existe una enterotoxina que sintetiza las cepas de tipo A y algunas de los tipos C y D. Muchas cepas de *C. perfringens* sintetizan hemolisinas y diferentes enzimas.

Los clostridios pueden estar involucrados en otras infecciones pediátricas polimicrobianas: artritis, osteomielitis, infecciones de la piel y de los tejidos blandos (a menudo después de traumatismos o penetración

de cuerpos extraños), infecciones intraabdominales, pulmonares, intracraneales y pélvicas; abscesos, y panoftalmitis.

Las especies de *Clostridium* invaden el torrente sanguíneo inmediatamente antes, durante o después de la muerte, lo que conlleva la contaminación de los tejidos que hayan podido ser donados para trasplante. Se ha publicado un brote importante de infecciones por *Clostridium* en 14 receptores de injertos tisulares que habían recibido injertos musculoesqueléticos procesados en un único banco de tejidos. Como resultado de este brote, las recomendaciones para el procesado de los tejidos incluyen ahora un método de tratamiento que destruye las esporas bacterianas.

Mioneclerosis (gangrena gaseosa)

Clostridium perfringens es la principal causa de mioneclerosis, una infección rápidamente progresiva de los tejidos blandos por anaerobios. La gangrena gaseosa generalmente afecta los músculos comprometidos por una cirugía, un traumatismo o una insuficiencia vascular que se contaminan con esporas de *C. perfringens*, generalmente desde material extraño o desde un dispositivo médico. Las heridas pueden estar contaminadas por esporas de *C. perfringens* de la piel, la suciedad, la tierra y la ropa, especialmente las heridas en la parte inferior del tronco.

En personas inmunocomprometidas, especialmente en pacientes sometidos a quimioterapia, *C. septicum* es una causa clásica de gangrena gaseosa rápidamente mortal. Una clave para establecer el diagnóstico de gangrena gaseosa es el dolor desproporcionado para el aspecto clínico de la herida. La infección progresiva con rapidez, produce edema, hinchazón, mioneclerosis y, a veces, crepitación en las partes blandas. Son habituales la hipotensión, la confusión mental, el shock y la insuficiencia renal. El exudado serosanguíneo desprende un olor dulzón característico. La tinción de Gram del exudado revela la presencia de bacilos grampositivos y algunos leucocitos. Para controlar la infección es fundamental realizar un desbridamiento precoz y completo, con resección del tejido necrótico. Se requiere una valoración repetida y frecuente de la viabilidad del tejido en el quirófano. En infecciones por clostridios puros pueden emplearse dosis elevadas de penicilina (250.000 unidades/kg/día divididas en dosis cada 4-6 h por vía intravenosa [i.v.]) o clindamicina (25-40 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6-8 h). Si, como suele ser el caso, se sospecha una infección bacteriana mixta, se justifica una cobertura antibiótica más amplia, con un agente como piperacilina-tazobactam (300 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6 h) o meropenem (60 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 8 h). Se justifica el añadido de clindamicina o vancomicina si se sospecha una coinfección estafilocócica o estreptocócica.

El tratamiento de soporte agresivo es esencial, y con frecuencia se requiere la amputación de las extremidades afectadas. El tratamiento con OHB puede reducir la pérdida de tejido y, por lo tanto, el grado de desbridamiento, y ha mostrado beneficios en algunos estudios. Sin embargo, el OHB debe utilizarse únicamente como complemento al tratamiento quirúrgico, que es el principal.

El pronóstico de los pacientes con mioneclerosis es desfavorable incluso con un tratamiento agresivo y precoz.

Intoxicación alimentaria

Clostridium perfringens del tipo A produce una enterotoxina que provoca intoxicaciones alimentarias. La intoxicación produce una diarrea acuosa de comienzo agudo con dolor abdominal cólico. Los alimentos que suelen tener la toxina son las carnes y las salsas mal preparadas o mal almacenadas. Normalmente no se llega a establecer un diagnóstico etiológico específico en los niños con intoxicación alimentaria. El tratamiento consiste en la rehidratación y la reposición electrolítica si fuera necesario. La enfermedad remite espontáneamente durante las 24 h posteriores a su inicio. La prevención se basa en el mantenimiento de la comida caliente a 74 °C o más.

Bacteroides y *Prevotella*

Bacteroides fragilis es uno de los patógenos anaerobios más virulentos que se aíslan con mayor frecuencia en hemocultivos y en cultivos de tejidos o de pus. La infección por *B. fragilis* más frecuente en niños es la que se produce como complicación de la **appendicitis**. El microorganismo forma parte de la flora normal del colon, pero no es frecuente en la boca o las vías respiratorias. *B. fragilis* suele formar parte de los abscesos polimicrobianos del apéndice y de otros abscesos intraabdominales, y participa en infecciones genitales como la enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos tuboováricos. Los microorganismos del género *Prevotella* forman parte de la flora oral normal y suelen infectar las encías, los dientes, las amígdalas y los espacios parafaringeos. Ambos microorganismos, *B. fragilis* y *Prevotella*, intervienen a veces en neumonitis por aspiración y abscesos pulmonares por anaerobios.

Algunas cepas de *B. fragilis* y *Prevotella melaninogenica* sintetizan β -lactamasa y, por tanto, son resistentes a las penicilinas. El tratamiento recomendado es ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam, cefoxitina, metronidazol, clindamicina, imipenem o meropenem. Se ha observado un aumento en las tasas de resistencia a antimicrobianos en *Bacteroides* spp. en las últimas décadas. La resistencia a clindamicina de *B. fragilis* está aumentando en todo el mundo y ha alcanzado el 40% en algunas localidades. Por lo tanto, la clindamicina ya no se recomienda como tratamiento empírico para las infecciones intraabdominales.

El tratamiento debe incluir antibióticos activos frente a los patógenos aerobios más probables, ya que las infecciones en las que intervienen *B. fragilis* y *P. melaninogenica* suelen ser polimicrobianas. A menudo hay que drenar cualquier tipo de absceso presente y desbridar los tejidos necróticos para poder controlar estas infecciones.

Fusobacterium

Los microorganismos del género *Fusobacterium* habitan en el intestino, el aparato respiratorio y los genitales femeninos. Estos microorganismos, que son más virulentos que la mayor parte de la flora anaerobia habitual, causan bacteriemia y una serie de infecciones rápidamente progresivas. Las más frecuentes son el **síndrome de Lemierre**, las infecciones osteoarticulares y las infecciones abdominales y genitales. Algunas cepas sintetizan una β -lactamasa y, por tanto, son resistentes a las penicilinas, por lo que se requiere tratamiento con antibióticos como la ampicilina-sulbactam y la clindamicina.

Veillonella

Veillonella spp. se encuentran en la flora normal de la boca, las vías respiratorias altas, el intestino y la vagina. Estos microorganismos anaerobios no suelen provocar infecciones. Se pueden recuperar cepas que forman parte de la flora polimicrobiana causante de abscesos, sinusitis crónica, empiema, peritonitis e infecciones de heridas. *Veillonella* spp. son sensibles a las penicilinas, las cefalosporinas, la clindamicina, el metronidazol y los carbapenemes.

Cocos anaerobios

Las especies de *Peptostreptococcus* forman parte de la flora normal de la piel, el aparato respiratorio y el tubo digestivo. Estos microorganismos suelen estar presentes en abscesos cerebrales, sinusitis crónicas, otitis crónicas y abscesos pulmonares. Esas infecciones suelen ser polimicrobianas, y el tratamiento debe dirigirse contra los aerobios acompañantes y los anaerobios. La mayoría de los cocos grampositivos son sensibles a la penicilina, las cefalosporinas, los carbapenemes y la vancomicina.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Sección 7

Infecciones por micobacterias

Capítulo 241

Principios del tratamiento antimicobacteriano

Stacene R. Maroushek

El tratamiento de la infección y la enfermedad tuberculosa puede resultar un reto clínico. Los pacientes requieren tratamiento con múltiples agentes, los patógenos causales muestran comúnmente patrones complejos de resistencia a los medicamentos y los pacientes a menudo presentan enfermedades subyacentes que afectan a la elección del fármaco y a su monitorización. Algunos de los fármacos no han sido bien estudiados en

los niños y las recomendaciones actuales se extrapolan de la experiencia con adultos.

No se recomienda el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis* y de micobacterias no tuberculosas con un solo fármaco por la alta probabilidad de desarrollo de resistencia antimicrobiana. Con frecuencia, las pruebas de sensibilidad de los aislados micobacterianos pueden ayudar en la toma de decisiones terapéuticas.

AGENTES EMPLEADOS FRENTE A *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Agentes empleados con mayor frecuencia

Isoniazida

La isoniazida (INH) es una forma hidrazídica del ácido isonicotínico y es bactericida frente a *M. tuberculosis* de crecimiento rápido. La principal diana de la INH implica al gen *INHA*, que codifica la enoil ACP (proteína transportadora de acilos) reductasa necesaria para el último paso de la vía biosintética del ácido micólico en la producción de la pared celular. La resistencia a la INH se produce después de mutaciones en el gen *INHA* o en otros genes que codifiquen enzimas que activan la INH, como *katG*.

La INH está indicada para el tratamiento de *M. tuberculosis*, *M. kansasii* y *M. bovis*. La dosificación pediátrica es de 10-15 mg/kg/día por vía oral (v.o.) en una única dosis no superior a 300 mg/día. La dosificación del adulto es de 5 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 300 mg/día. Otra dosificación pediátrica alternativa es 20-30 mg/kg v.o. en una dosis única no superior a 900 mg/dosis administrada dos veces por semana bajo **observación directa del tratamiento (ODT)**, en la que se vigila a los pacientes durante la ingesta de cada dosis de medicación antituberculosa para maximizar la probabilidad de que se haya completado el tratamiento. La duración del tratamiento depende de la enfermedad que se está tratando (tabla 241.1). Es necesario que se tome la INH 1 h antes o 2 h después de las comidas porque el alimento disminuye la absorción. Está disponible en forma líquida, en comprimidos y en preparados intravenosos (i.v.) (no aprobados por la FDA estadounidense) e intramusculares (i.m.).

Entre los principales **efectos adversos** se encuentran hepatotoxicidad en el 1% de los niños y en aproximadamente el 3% de los adultos (que aumenta con la edad) y neuropatía periférica relacionada con la dosis. La piridoxina puede prevenir la neuropatía periférica y está indicada en lactantes con lactancia materna y sus madres, niños y jóvenes con alimentación deficiente en leche o carne, adolescentes embarazadas y niños sintomáticos infectados con el VIH. Efectos adversos de menor importancia comprenden exantema, empeoramiento del acné, dolor epigástrico con náuseas y vómitos ocasionales, disminución de la concentración de la vitamina D y mareos. La formulación líquida de INH contiene sorbitol, que con frecuencia causa diarrea y molestias gástricas.

La INH se acompaña de interacciones significativas con otros fármacos (tabla 241.2). El metabolismo de la INH se realiza por acetilación. La velocidad de acetilación tiene mínimo efecto sobre la eficacia, pero los **acetiladores lentos** presentan un mayor riesgo de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean en combinación con rifampicina. Las pruebas de la función hepática basal de rutina o la monitorización mensual están solamente indicadas en las personas con hepatopatía subyacente, en aquellas que reciben tratamiento concomitante con fármacos hepatotóxicos, entre los que se encuentran otros agentes antimicobacterianos, paracetamol, o en aquellas que beben alcohol. Durante el tratamiento único con INH se recomiendan visitas clínicas mensuales para monitorizar su cumplimiento, los efectos adversos y el empeoramiento de la infección.

Rifamicinas

Las rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina) son una clase de macrólidos desarrollados a partir de *Streptomyces mediterranei*. La rifampicina es un derivado sintético de la rifamicina B y la rifabutina es un derivado de la rifamicina S. La rifapentina es un derivado ciclopentilo. Las rifamicinas inhiben la ARN polimerasa dependiente del ADN de la micobacteria, lo que produce disminución de la síntesis de ARN. Estos fármacos son generalmente bactericidas a las dosis terapéuticas, pero pueden ser bacteriostáticos a dosis más bajas. La resistencia se produce por una mutación en el gen (*rpoB*) de la ARN polimerasa dependiente del ADN que con frecuencia es inducida por un tratamiento previo incompleto. Se ha demostrado resistencia cruzada entre la rifampicina y la rifabutina.

La **rifampicina** es activa frente a *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. kansasii* y el complejo *M. avium*. La rifampicina es un fármaco integrante del tratamiento de combinación estándar de la enfermedad activa por *M. tuberculosis* y puede utilizarse como alternativa a la INH en el tratamiento de la infección tuberculosa latente en niños que no toleran la INH. La **rifabutina** tiene un espectro similar con mayor actividad frente al complejo *M. avium*. La

Tabla 241.1 Pautas terapéuticas habituales recomendadas para la tuberculosis sensible a fármacos en lactantes, niños y adolescentes

TIPO DE INFECCIÓN O ENFERMEDAD	PAUTA TERAPÉUTICA	COMENTARIOS
INFECCIÓN POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS LATENTE^a		
Sensible a isoniazida	isoniazida más rifapentina, una vez a la semana durante 12 semanas o Rifampicina, una vez al día durante 4 meses o Isoniazida, una vez al día durante 9 meses	Se requiere tratamiento diario continuado. No se recomienda el tratamiento intermitente, aunque sea bajo ODT Si no es posible el tratamiento diario, se puede administrar dos veces por semana durante 9 meses bajo ODT
Resistente a isoniazida	Rifampicina, una vez al día durante 4 meses	Se requiere tratamiento diario continuado. No se recomienda el tratamiento intermitente, aunque sea bajo ODT
Resistente a isoniazida-rifampicina	Consultar con un especialista en tuberculosis	Moxifloxacino o levofloxacino con o sin etambutol o pirazinamida
INFECCIÓN PULMONAR Y EXTRAPULMONAR		
Excepto meningitis ^b	Pauta de 2 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol una vez al día o dos veces por semana, seguida de una pauta de isoniazida y rifampicina ^c durante 4 meses bajo ODT ^d para <i>M. tuberculosis</i> sensible a fármacos	Algunos expertos recomiendan un régimen inicial basado en tres fármacos (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) si hay bajo riesgo de resistencia. Es muy deseable la ODT Si solo hay adenopatía hilar y el riesgo de resistencia es bajo, es suficiente con un tratamiento de 6 meses con isoniazida y rifampicina Se pueden administrar los fármacos 2 o 3 veces a la semana bajo ODT
Meningitis	9-12 meses de isoniazida y rifampicina para <i>Mycobacterium bovis</i> sensible a fármacos Pauta de 2 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y un aminoglucósido ^e o etionamida, 1 vez al día, seguida de una pauta de 7-10 meses de isoniazida y rifampicina, 1 vez al día o 2 veces a la semana (9-12 meses en total) para <i>M. tuberculosis</i> sensible a fármacos Al menos 12 meses de tratamiento sin pirazinamida para <i>M. bovis</i> sensible a fármacos	En los pacientes que pueden haber adquirido la tuberculosis en áreas geográficas en las que la resistencia a la estreptomicina es frecuente, se pueden utilizar kanamicina, amikacina o capreomicina en lugar de estreptomicina

^aResultados positivos de PCT o IGRA, sin enfermedad. Véase el texto para los comentarios y los regímenes adicionales aceptables/alternativos.

^bLa duración del tratamiento puede ser mayor en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y pueden estar indicados intervalos de dosificación y fármacos adicionales.

^cSe debe administrar diariamente la medicación desde las 2 primeras semanas hasta los 2 meses del tratamiento y después se puede administrar 2-3 veces a la semana bajo ODT. (No se recomienda el tratamiento 2 veces a la semana para las personas infectadas por el VIH.)

^dSi la radiografía de tórax inicial muestra cavidades pulmonares y el cultivo del espumo sigue siendo positivo después de 2 meses de tratamiento, la fase de continuación se extiende 7 meses para alcanzar una duración total del tratamiento de 9 meses.

^eEstreptomicina, kanamicina, amikacina o capreomicina.

IGRA, análisis de liberación de interferón γ; ODT, observación directa del tratamiento; PCT, prueba cutánea de la tuberculina.

Adaptada de American Academy of Pediatrics: Red book 2018-2021 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 31. Elk Grove Village, IL, 2018, AAP (Table 3.85).

Tabla 241.2 Interacciones de la isoniazida con otros fármacos

SUSTANCIA EMPLEADA CON ISONIAZIDA	EFFECTOS
Paracetamol, alcohol, rifampicina	Aumento de la hepatotoxicidad de la isoniazida o de los fármacos enumerados
Sales de aluminio (antiácidos)	Disminución de la absorción de isoniazida
Carbamazepina, fenitoína, teofilina, diazepam, warfarina	Aumento de la concentración, el efecto o la toxicidad de los fármacos enumerados por disminución en el metabolismo
Itraconazol, ketoconazol, agentes hipoglucémicos orales	Disminución de la concentración o el efecto de los fármacos enumerados por aumento del metabolismo
Cicloserina, etionamida	Aumento de los efectos adversos de la cicloserina y la etionamida sobre el sistema nervioso central
Prednisolona	Aumento del metabolismo de la isoniazida

rifapentina se encuentra en fase de estudios clínicos pediátricos y parece tener una actividad similar a la de la rifampicina. La dosis pediátrica de la rifampicina es de 10-15 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 600 mg/día. La dosis de rifampicina del adulto es de 5-10 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 600 mg/día. Las preparaciones de rifampicina utilizadas comúnmente comprenden cápsulas de 150 y 300 mg y una suspensión que suele formularse a una concentración de 10 mg/ml. La vida útil de la suspensión de rifampicina es corta (aproximadamente de 4 semanas), de modo que no debe combinarse con otros agentes antimicobacterianos. También se dispone de una forma intravenosa de rifampicina para el tratamiento inicial de los pacientes que no pueden tomar preparaciones orales. En los pacientes con insuficiencia hepática es necesario ajustar la dosis. Otras rifamicinas (rifabutina y rifapentina) han sido poco estudiadas en niños y no se recomienda su empleo pediátrico.

La rifampicina puede asociarse con **efectos adversos** como elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas; molestias gastrointestinales (GI) con dolor cólico, náuseas, vómitos y anorexia; cefalea; mareos, y fiebre medida inmunológicamente y síntomas gripales. También pueden producirse trombocitopenia y anemia hemolítica. La rifabutina tiene un espectro de toxicidades similar, a excepción de una mayor incidencia de exantema (4%) y neutropenia (2%). La rifapentina tiene menos efectos adversos, pero se asocia con hiperuricemia y citopenias, en especial linfopenia y neutropenia. Todas las rifamicinas pueden teñir la orina y otras secreciones (lágrimas, saliva, heces, espuma) de naranja, e incluso las lentes de contacto. Se debe advertir a los pacientes y sus familias sobre este común, pero por otra parte inocuo, efecto adverso.

Las rifamicinas inducen el sistema de la isoenzima hepática citocromo P450 (CYP) y están asociadas con un aumento del metabolismo y una disminución de la concentración de varios fármacos cuando se administran de modo concomitante. Estos fármacos comprenden la digoxina, corticoides como la prednisona y la dexametasona, la dapsona, el fluconazol, la fenitoína, los anticonceptivos orales, la warfarina y muchos agentes antirretrovirales, en especial los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. La rifabutina tiene un efecto menor en la disminución de las concentraciones de los inhibidores de la proteasa.

El uso de pirazinamida en combinación con rifampicina durante un ciclo corto de tratamiento de la tuberculosis latente se ha asociado con disfunción hepática grave y muerte. Esta combinación no ha sido nunca bien estudiada o recomendada en los pacientes pediátricos y no debe utilizarse.

No está indicada la monitorización de laboratorio de rutina de las rifamicinas a menos que el paciente esté sintomático. En los pacientes con signos de toxicidad, están indicados el hemograma completo y las pruebas de las funciones renal y hepática.

Pirazinamida

La pirazinamida (PZA) es una pirazida sintética análoga de la nicotinamida que es bactericida frente a microorganismos *M. tuberculosis* intracelulares en ambientes ácidos, como el interior de los macrófagos o las lesiones inflamatorias. Una enzima bacteriana específica (pirazinamidasa) convierte la PZA en ácido pirazinoico, que da lugar a niveles de pH bajos no tolerados por *M. tuberculosis*. Se conoce poco acerca de la resistencia, pero puede producirse por alteraciones en la pirazinamidasa bacteriana.

La PZA está indicada en la fase inicial del tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa en combinación con otros agentes antimicobacterianos. La dosis pediátrica es de 15-30 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 2.000 mg/día. La dosificación dos veces por semana con ODT se realiza con solo 50 mg/kg/día v.o. en una única dosis no superior a 4.000 mg/día. Está disponible en comprimidos de 500 mg a partir de los cuales se puede preparar una suspensión de 100 mg/ml.

Entre los **efectos adversos** se encuentran trastornos GI (p. ej., náuseas, vómitos y pérdida de apetito) en aproximadamente el 4% de los niños, hepatotoxicidad dependiente de la dosis y elevación de las concentraciones séricas de ácido úrico que pueden precipitar la gota en los adultos susceptibles. Aproximadamente el 10% de los pacientes pediátricos tienen concentraciones elevadas de ácido úrico, pero sin secuelas clínicas asociadas. Entre las reacciones leves se hallan artralgias, cansancio y, rara vez, fiebre.

El empleo de PZA en combinación con rifampicina durante el tratamiento en ciclos cortos de la tuberculosis latente se asocia con disfunción hepática grave y muerte, y esta combinación no debe emplearse.

La PZA no requiere monitorización de laboratorio de rutina, pero son recomendables visitas mensuales para reforzar la importancia del tratamiento.

Etambutol

El etambutol es una forma sintética del etilenedi-imino-di-1-butanol dihidrocloruro que inhibe la síntesis del ARN necesaria para la formación de la pared celular. El etambutol es bacteriostático a dosis estándar, pero dosis superiores a 25 mg/kg tienen actividad bactericida. Se desconoce el mecanismo de resistencia, pero esta se desarrolla de forma rápida cuando el etambutol se emplea como agente único frente a *M. tuberculosis*.

El etambutol está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por *M. tuberculosis*, *M. kansasi*, *M. bovis* y el complejo *M. avium*. El etambutol debe utilizarse únicamente en régimen de tratamiento combinado para *M. tuberculosis*. La dosis diaria es de 15-20 mg/kg v.o. en una única dosis no superior a 2.500 mg/día. La dosificación dos veces por semana se realiza con 50 mg/kg v.o. en una única dosis no superior a 2.500 mg/día. En la insuficiencia renal es necesario el ajuste de la dosis. Se encuentra disponible en comprimidos de 100 y 400 mg.

El principal efecto adverso del etambutol es la **neuritis óptica** y, por ello, este fármaco debe reservarse en general para niños con la edad suficiente como para poder realizar una monitorización fiable de la agudeza visual y de la discriminación cromática. En general, los cambios visuales son dependientes de la dosis y reversibles. Otras reacciones adversas son cefalea, mareos, confusión, hiperuricemia, molestias GI, neuropatía periférica, hepatotoxicidad y citopenias, en especial neutropenia y trombocitopenia.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye pruebas basales y periódicas de agudeza visual y de discriminación cromática, hemogramas completos, concentraciones séricas de ácido úrico y pruebas de función renal y de función hepática.

Agentes empleados con menor frecuencia

Aminoglucósidos

Entre los aminoglucósidos empleados para las infecciones micobacterianas se encuentran la estreptomicina, la amikacina, la kanamicina y la capreomicina.

La **estreptomicina** se aísle de *Streptomyces griseus* y fue el primer fármaco utilizado para tratar *M. tuberculosis*. La **capreomicina**, un polipéptido cíclico de *Streptomyces capreolus*, y la **amikacina**, un derivado semisintético de la kanamicina, son nuevos agentes que están recomendados cuando no se dispone de estreptomicina. Los aminoglucósidos actúan mediante unión irreversible a la subunidad 30S de los ribosomas e inhibición de la posterior síntesis de proteínas. La estreptomicina tiene actividad bactericida dependiente de la concentración y la capreomicina es bacteriostática. La resistencia se produce por mutación en el sitio de unión del 30S ribosomal, por disminución en el transporte al interior de las células o por inactivación por enzimas bacterianas. Se ha demostrado resistencia cruzada entre aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos están indicados en el tratamiento de *M. tuberculosis* y el complejo *M. avium*. Se consideran fármacos de segunda línea para el tratamiento de *M. tuberculosis* y solo se deben utilizar cuando se conocen los patrones de resistencia. Los aminoglucósidos se absorben mal por vía oral y se administran mediante inyección intramuscular. La dosificación pediátrica de la estreptomicina varía de 20 mg/kg/día si se administran diariamente a 20-40 mg/kg/día si se administran dos veces por semana; la dosificación es una única dosis diaria por vía intramuscular. Las dosis de capreomicina, amikacina y kanamicina son de 15-30 mg/kg/día en una dosis única por vía intramuscular no superior a 1 g/día. En la insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis.

Los aminoglucósidos tienen **efectos adversos** sobre los túbulos proximales renales, la cóclea y el aparato vestibular del oído. La nefrotoxicidad y la ototoxicidad constituyen la mayoría de los efectos adversos significativos. En raras ocasiones, los pacientes presentan fiebre o exantema con la administración de aminoglucósidos. Debe evitarse el empleo concomitante de otros agentes nefrotóxicos u ototóxicos porque los efectos adversos pueden ser aditivos. Un efecto adverso infrecuente, pero grave, sinérgico y dependiente de la dosis es la reacción del aminoglucósido con agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, que puede dar lugar a depresión o parálisis respiratorias.

Deben monitorizarse basal y periódicamente la audición y la función renal. Entre los signos tempranos de ototoxicidad se incluyen acúfenos, vértigo e hipoacusia. La ototoxicidad parece ser irreversible, pero el daño renal temprano puede ser reversible. Al igual que ocurre con otros aminoglucósidos, las concentraciones máximas y mínimas del fármaco ayudan a la dosificación y el manejo de las manifestaciones tóxicas tempranas.

Cicloserina

La cicloserina, derivada de *Streptomyces orchidaceous* o *Streptomyces garyphalus*, es un análogo sintético del aminoácido d-alanina que interfiere en la síntesis de la pared de la célula bacteriana por inhibición competitiva de los componentes de la d-alanina en su incorporación dentro de la pared de la célula. Es bacteriostática y no se conoce su mecanismo de resistencia.

La cicloserina se emplea para tratar *M. tuberculosis* y *M. bovis*. La dosis es de 10-20 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis, sin superar 1 g/día. Está disponible en cápsulas de 250 mg.

El principal efecto adverso es la **neurotoxicidad** con alteraciones psicológicas significativas, como convulsiones, psicosis aguda, cefalea, confusión, depresión y cambios en la personalidad. Los efectos neurotóxicos son aditivos con la etionamida y la INH. La cicloserina también se ha asociado con anemia megaloblástica. La dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal y debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedad psiquiátrica de base.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye las funciones renal y hepática, hemogramas completos y concentraciones de cicloserina. Los síntomas psiquiátricos son menos frecuentes con concentraciones en sangre inferiores a 30 µg/ml.

Etionamida

La etionamida está estructuralmente relacionada con la INH y es un derivado étílico de la tioisonicotinamida que inhibe la síntesis de péptidos por un mecanismo poco claro que se supone que implica desestructuraciones en la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y la NAD fosfato deshidrogenasa. La etionamida es bacteriostática en la mayoría de las concentraciones terapéuticas. Si la etionamida se emplea como único agente terapéutico, desarrolla resistencia rápidamente, aunque el mecanismo es desconocido.

La etionamida se utiliza como alternativa a la estreptomicina o el etambutol en el tratamiento de *M. tuberculosis* y tiene alguna actividad frente a *M. kansasi* y al complejo *M. avium*. Un metabolito, el sulfóxido de etionamida, es bactericida frente a *M. leprae*. Se ha demostrado que la etionamida tiene una buena penetración en el sistema nervioso central (SNC) y se ha empleado como cuarto fármaco en combinación con rifampicina, INH y PZA. La dosis pediátrica es de 15-20 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis sin superar 1 g/día. Está disponible en comprimidos de 250 mg.

Los trastornos digestivos son frecuentes, y otros **efectos adversos** son alteraciones neurológicas (ansiedad, mareos, neuropatía periférica, convul-

siones, psicosis aguda), elevaciones de las enzimas hepáticas, hipotiroidismo, hipoglucemia y reacciones de hipersensibilidad con exantema y fiebre. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad psiquiátrica o tiroidea de base. Los efectos psiquiátricos adversos pueden potenciarse con el empleo concomitante de cicloserina.

Además de la estrecha evaluación del estado de ánimo del paciente, la monitorización de laboratorio de rutina incluye pruebas de las funciones tiroidea y hepática. En los pacientes diabéticos tratados con etionamida se deben monitorizar las concentraciones de glucosa en sangre.

Fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas son derivados fluorados de los antibióticos de la clase quinolona. El ciprofloxacino es una fluoroquinolona de primera generación y el levofloxacino es el l-isómero más activo del ofloxacino. El **moxifloxacino** y el **gatifloxacino** son los agentes más nuevos con un uso cada vez mayor en la enfermedad micobacteriana pediátrica. El empleo de las fluoroquinolonas no está indicado en niños menores de 18 años, pero los estudios sobre su uso en pacientes pediátricos continúan indicando que pueden emplearse en circunstancias especiales. Las fluoroquinolonas son bactericidas y ejercen su efecto por inhibición de la ADN girasa. Las alteraciones de la ADN girasa producen la relajación del ADN superplegado y roturas en el ADN bicatenario. El mecanismo de resistencia no está bien definido, pero probablemente implica mutaciones en la ADN girasa.

El **levofloxacino** es un fármaco de segunda línea importante en el tratamiento de *M. tuberculosis* multirresistente. El **ciprofloxacino** tiene actividad frente al complejo *Mycobacterium fortuitum* y frente a *M. tuberculosis*. La dosis pediátrica de ciprofloxacino es de 20-30 mg/kg/día v.o. o i.v. sin superar 1,5 mg/día v.o. u 800 mg/día i.v. La dosis del adulto es de 500-750 mg/dosis v.o. divididos en dos dosis o 200-400 mg/dosis i.v. cada 12 h. El ciprofloxacino está disponible en comprimidos de 100, 250, 500 y 750 mg y puede prepararse en suspensiones al 5% (50 mg/ml) o al 10% (100 mg/ml). La dosis de levofloxacino en niños es de 5-10 mg/kg/día administrada una vez al día, v.o. o i.v., sin superar los 1.000 mg/día, y en adultos es de 500-1.000 mg/día v.o. o i.v. sin superar los 1.000 mg/día. El levofloxacino está disponible en comprimidos de 250, 500 y 750 mg y puede prepararse extemporáneamente una suspensión de 50 mg/ml. La suspensión tiene una vida útil de solo 8 semanas.

Los efectos adversos más frecuentes de las fluoroquinolonas son **malestias GI**, con náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, que incluye colitis seudomembranosa. Otros efectos adversos menos frecuentes son depresión de la médula ósea, afectación del SNC (p. ej., disminución del umbral de convulsión, confusión, temblor, mareos, cefalea), elevación de las transaminasas hepáticas, fotosensibilidad y artropatías. La posibilidad de que causen artropatías (p. ej., roturas tendinosas, artralgias, tendinitis) es la razón predominante por la que las fluoroquinolonas no se recomiendan para uso pediátrico. El mecanismo de la lesión parece que implica la desestructuración de la matriz extracelular del cartílago y la pérdida de colágeno, una afectación particularmente relacionada con el desarrollo del hueso y la articulación de los niños.

Las fluoroquinolonas inducen las isoenzimas del CYP que pueden aumentar las concentraciones de teofilina y warfarina administradas concomitantemente. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden potenciar los efectos sobre el SNC de las fluoroquinolonas y deben evitarse cuando se tome una fluoroquinolona. Deben ajustarse las dosis de ciprofloxacino y levofloxacino en pacientes con disfunción renal importante.

Durante el tratamiento con fluoroquinolonas, se debe monitorizar a los pacientes en relación con disfunciones hepáticas y renales, artropatías y alteraciones hematológicas.

Linezolid

El linezolid es un derivado sintético de la oxazolidinona. En la actualidad, no está aprobado el uso de este fármaco para la infección micobacteriana en pacientes pediátricos o adultos, pero presenta actividad frente a algunas especies micobacterianas. Los estudios sobre la eficacia del tratamiento de las infecciones micobacterianas están en proceso. El linezolid inhibe la traslación al unirse al componente 23S ribosomal de la subunidad 50S del ribosoma, impidiendo el acoplamiento con la subunidad 70S. Se cree que la resistencia se debe a una mutación puntual en el sitio de unión, pero no se ha estudiado en profundidad, ya que solo se han descrito unos pocos casos de resistencia.

Las indicaciones aprobadas del linezolid son para las infecciones bacterianas diferentes de micobacterias, aunque los estudios han demostrado actividad *in vitro* frente a micobacterias de crecimiento rápido (complejo *M. fortuitum*, *M. cheloneae*, *M. abscessus*), *M. tuberculosis* y complejo *M. avium*. La dosis para niños de 0-11 años es de 10 mg/kg/día v.o. o i.v. en dosis divididas cada 8-12 h. Para mayores de 12 años, la dosis es de 600 mg

v.o. o i.v. cada 12 h. El linezolid está disponible en comprimidos de 400 y 600 mg y en una suspensión de 20 mg/ml.

Entre los **efectos adversos** del linezolid se encuentran molestias GI (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea), alteraciones del SNC (p. ej., mareo, cefalea, insomnio, neuropatía periférica), acidosis láctica, fiebre, mielosupresión y colitis seudomembranosa. El linezolid es un inhibidor débil de la monoaminooxidasa A y se debe advertir a los pacientes que eviten los alimentos con alto contenido en tiamina. El linezolid debe emplearse con precaución en los pacientes con mielosupresión preexistente.

Además de la monitorización de las molestias GI y las alteraciones del SNC, la monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos, al menos semanalmente.

Ácido paraaminosalicílico

El ácido paraaminosalicílico (PAS) es un análogo estructural del ácido paraaminobenzoico (PABA). Es bacteriostático y actúa inhibiendo competitivamente la síntesis del ácido fólico en una acción similar a la de las sulfamidas. Los mecanismos de resistencia son poco conocidos.

El PAS actúa frente a *M. tuberculosis*. La dosis es de 150 mg/kg/día v.o. divididos en 2-3 dosis. El PAS se dispensa en sobres de 4 g, y los gránulos deben mezclarse con líquido y tragarse enteros.

Entre los **efectos adversos** comunes se encuentran molestias GI; efectos menos frecuentes son hipopotasemia, hematuria, albuminuria, cristaluria y elevación de las transaminasas hepáticas. El PAS puede disminuir la absorción de rifampicina, y la administración simultánea con etionamida potencia los efectos adversos del PAS.

Además de la monitorización de la pérdida de peso, la monitorización de laboratorio de rutina incluye las pruebas de las funciones hepática y renal.

Fumarato de bedaquilina

Se ha recomendado esta diarilquinolina oral para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. El fumarato de bedaquilina debe utilizarse como parte de un tratamiento de combinación y administrarse con observación directa. Aunque está aprobado para pacientes de 18 años y mayores, la bedaquilina puede considerarse para niños, pero teniendo en cuenta cada caso particular.

Entre los **efectos adversos** importantes figuran hepatotoxicidad y un intervalo QT prolongado.

Delamanid

El delamanid es un derivado del dihidro-nitroimidazooxazol aprobado recientemente para su utilización en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Actúa mediante la inhibición de la síntesis de los componentes de la pared celular micobacteriana como el ácido metoximíclico y el ácido ketomicíclico. Se dispone de estudios limitados en población pediátrica, y el delamanid solo debe utilizarse junto con un especialista en tuberculosis.

Los **efectos adversos** son náuseas, vómitos, mareos, ansiedad, temblores y prolongación del intervalo QT.

AGENTES EMPLEADOS FRENTA A *MYCOBACTERIUM LEPRAE*

Dapsona

La dapsona es una sulfona con características similares a las de las sulfamidas. Similar a otras sulfamidas, la dapsona actúa como antagonista competitivo del PABA, que es necesario para la síntesis bacteriana del ácido fólico. La dapsona es bacteriostática frente a *M. leprae*. No se comprende bien la resistencia, pero se cree que se produce después de alteraciones en el punto de unión del PABA.

La dapsona se emplea en el tratamiento de *M. leprae* en combinación con otros agentes antileprosos (rifampicina, clofazimina, etionamida). La dosis pediátrica es de 1-2 mg/kg/día v.o. en una dosis única sin superar los 100 mg/día durante 3-10 años. La dosis del adulto es de 100 mg/día v.o. en una dosis única. La dapsona se encuentra disponible en comprimidos ranurados de 25 y 100 mg y en una suspensión oral de 2 mg/ml. Debe ajustarse la dosis en la insuficiencia renal.

Se han descrito muchos **efectos adversos** de la dapsona, como anemia hemolítica relacionada con la dosis, especialmente en los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), pancreatitis, complicaciones renales (necrosis tubular aguda, insuficiencia renal aguda, albuminuria), aumento de las enzimas hepáticas, psicosis, acúfenos, neuropatía periférica, fotosensibilidad y un síndrome de hipersensibilidad con fiebre, exantema, lesión hepática y malestar general. Con el tratamiento puede producirse una *reacción de la lepra*, que consiste en un empeoramiento paradójico, atóxico, de la lepra lepromatosa al inicio del tratamiento. Esta reacción de hipersensibilidad no es una indicación para suspender

el tratamiento. La dapsona debe emplearse con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD o que tomen otros antagonistas del ácido fólico. Las concentraciones de dapsona pueden disminuir con la administración concomitante de rifampicina y pueden aumentar con la administración concomitante de clotrimazol.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos semanales durante el primer mes de tratamiento, mensuales hasta el sexto mes de tratamiento y, posteriormente, cada 6 meses. Otras evaluaciones periódicas incluyen pruebas de función renal, con concentraciones de creatinina y análisis de orina, y pruebas de función hepática.

Clofazimina

La clofazimina es un derivado sintético del tartrato de fendimetrazina que actúa mediante unión al ADN micobacteriano en los sitios de guanina. Posee actividad bactericida lenta frente a *M. leprae*. Los mecanismos de resistencia no se han estudiado bien. No se ha demostrado resistencia cruzada entre la clofazimina y la dapsona o la rifampicina.

La clofazimina está indicada como parte de la terapia combinada frente a *M. leprae*. Parece que puede tener alguna actividad frente a otras micobacterias como el complejo *M. avium*, aunque son frecuentes los fracasos terapéuticos. La seguridad y la eficacia de la clofazimina se han estudiado poco en los niños. La dosis pediátrica es de 1 mg/kg/día v.o. como dosis

única sin superar los 100 mg/día en combinación con dapsona y rifampicina durante 2 años y después, de forma adicional, como agente único durante más de 1 año. La dosis del adulto es de 100 mg/día v.o. La clofazimina debe tomarse con alimentos para aumentar la absorción.

El efecto adverso más frecuente es una discromía de color rosa a parduzco de la piel y de la conjuntiva que es reversible y está relacionada con la dosis. Otros **efectos adversos** son una piel seca pruriginosa, exantema, cefalea, mareo, dolor abdominal, diarrea, vómitos, neuropatía periférica y elevación de las transaminasas hepáticas.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye pruebas de función hepática periódicas.

AGENTES EMPLEADOS FRENTE A MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Cefoxitina

La cefoxitina, un derivado de la cefamicina, es una cefalosporina de segunda generación que, como otras cefalosporinas, inhibe la síntesis de la pared celular por unión con las proteínas fijadoras de la penicilina, con lo que se crea una pared celular bacteriana inestable. La resistencia se desarrolla por alteraciones en las proteínas fijadoras de la penicilina.

La cefoxitina se emplea con frecuencia en el tratamiento combinado de la enfermedad micobacteriana (tabla 241.3). La dosificación pediátrica se

Tabla 241.3 Tratamiento de las infecciones por micobacterias no tuberculosas en los niños

MICROORGANISMO	ENFERMEDAD	TRATAMIENTO INICIAL
ESPECIES DE CRECIMIENTO LENTO		
<i>Complejo Mycobacterium avium (MAC); Mycobacterium haemophilum; Mycobacterium lentiflavum</i>	Linfoadenitis Infección pulmonar	Escisión completa de los ganglios linfáticos; si la escisión es incompleta o la enfermedad es recidivante, claritromicina o azitromicina más etambutol y/o rifampicina (o rifabutina) Clarithromicina o azitromicina más etambutol con rifampicina o rifabutina (resección pulmonar en algunos pacientes que no responden al tratamiento con fármacos). En la enfermedad grave, con frecuencia se incluye una tanda inicial de amikacina o estreptomicina. Los datos clínicos en los adultos con enfermedad de leve a moderada corroboran que el tratamiento de 3 veces a la semana es tan eficaz como el tratamiento diario, con menor toxicidad. En los pacientes con enfermedad avanzada o cavitaria, los fármacos deben administrarse diariamente
<i>Mycobacterium chimaera</i>	Endocarditis de válvula protésica Diseminada	Retirada de la válvula, tratamiento antimicrobiano prolongado basado en las pruebas de sensibilidad Véase el texto
<i>Mycobacterium kansasii</i>	Infección pulmonar Osteomielitis	Rifampicina más etambutol con isoniazida diaria. Si se detecta resistencia a rifampicina, debe utilizarse un régimen de tres fármacos basado en las pruebas de sensibilidad Desbridamiento quirúrgico y tratamiento antimicrobiano prolongado basado en rifampicina más etambutol con isoniazida
<i>Mycobacterium marinum</i>	Infección cutánea	Ninguno si es leve; rifampicina, TMP-SMX, claritromicina o doxiciclina* en la enfermedad moderada; las lesiones grandes pueden requerir desbridamiento quirúrgico. No requiere pruebas de sensibilidad de forma rutinaria
<i>Mycobacterium ulcerans</i>	Infecciones cutáneas y óseas	estreptomicina intramuscular y rifampicina oral diarias durante 8 semanas; escisión del tejido necrótico si hay; posible respuesta a termoterapia
ESPECIES DE CRECIMIENTO RÁPIDO		
<i>Complejo Mycobacterium fortuitum</i>	Infección cutánea Infección del catéter	El tratamiento inicial de la enfermedad grave es amikacina más meropenem i.v., seguido de claritromicina, doxiciclina*, TMP-SMX o ciprofloxacino v.o., en función de las pruebas de sensibilidad <i>in vitro</i> ; puede requerir escisión quirúrgica. Hasta un 50% de las cepas son resistentes a la cefoxitina Retirada del catéter y amikacina más meropenem i.v.; claritromicina, TMP-SMX o ciprofloxacino v.o., en función de las pruebas de sensibilidad <i>in vitro</i>
<i>Mycobacterium abscessus</i>	Otitis media; infección cutánea Infección pulmonar (en fibrosis quística)	No existe un régimen antimicrobiano fiable debido a la variabilidad en la sensibilidad a los fármacos. Claritromicina más una tanda inicial de amikacina más cefoxitina o imipenem/meropenem; puede requerir desbridamiento quirúrgico en función de las pruebas de sensibilidad <i>in vitro</i> (el 50% son resistentes a la amikacina) En la enfermedad grave, claritromicina, amikacina y cefoxitina o imipenem/meropenem en función de las pruebas de sensibilidad <i>in vitro</i> ; la mayoría de los aislamientos tienen una CMI muy baja ante tigeciclina; puede requerir resección quirúrgica
<i>Mycobacterium chelonae</i>	Infección del catéter, endocarditis de la válvula protésica Infección cutánea diseminada	Retirada del catéter; desbridamiento, retirada de materiales extraños; recambio valvular, y tobramicina (initialmente) más claritromicina, meropenem y linezolid Tobramicina y meropenem o linezolid (initialmente) más claritromicina

*La doxiciclina puede utilizarse para tratamientos cortos (es decir, ≤21 días) independientemente de la edad, pero no se recomienda para tratamientos más largos en niños menores de 8 años. Solo el 50% de los aislados de *M. marinum* son sensibles a la doxiciclina.

CMI, concentración mínima inhibitoria; i.v., vía intravenosa; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoaxazol; v.o., vía oral (por boca).

De American Academy of Pediatrics: Red book: 2018–2021 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, AAP (Table 3.90).

basa en la gravedad de la enfermedad, con un intervalo de 80-160 mg/kg/día divididos cada 4-8 h sin superar los 12 g/día. La dosis del adulto es de 1-2 g/día sin superar los 12 g/día. La cefoxitina se encuentra disponible en formulaciones intravenosas e intramusculares. En la insuficiencia renal es necesario incrementar los intervalos de dosificación.

Los **efectos adversos** son principalmente hematológicos (eosinofilia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica), GI (náuseas, vómitos, diarrea con posible colitis seudomembranosa) y del SNC (mareo, vértigo). Cuando se utiliza con aminoglucósidos pueden producirse efectos adversos aditivos.

En el empleo a largo plazo, la monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos y pruebas de función hepática y de función renal.

Doxiciclina

La doxiciclina pertenece a la familia de las tetraciclinas y tiene un uso limitado en pediatría. Al igual que otras tetraciclinas, la doxiciclina actúa disminuyendo la síntesis de proteínas mediante unión a la subunidad 30S del ribosoma y al ARN de transferencia. También puede causar alteraciones en la membrana citoplasmática de las bacterias susceptibles.

La doxiciclina se emplea para tratar *M. fortuitum* (v. tabla 241.3). Aunque puede emplearse para tratar *Mycobacterium marinum*, se han producido fracasos en el tratamiento de adultos. La dosificación pediátrica se basa en la edad y en el peso. En los niños mayores de 8 años de edad y con un peso inferior a 45 kg, la dosis es de 4,4 mg/kg/día divididos en dos dosis diarias. La dosificación en niños de mayor peso y adultos es de 100 mg dos veces al día. La doxiciclina está disponible en cápsulas o comprimidos de 50 y 100 mg y en suspensiones de 25 mg/5 ml y 50 mg/5 ml.

El uso de la doxiciclina en niños está limitado por una **discromía permanente de los dientes**, que empeora con el empleo a largo plazo. Otros **efectos adversos** son fotosensibilidad, disfunción renal y hepática y esofagitis, que pueden minimizarse mediante la dosificación con grandes volúmenes de líquido. La doxiciclina puede disminuir la eficacia real de los anticonceptivos orales. La rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína pueden disminuir la concentración de la doxiciclina.

La monitorización de laboratorio de rutina en el empleo a largo plazo incluye pruebas de función renal y de función hepática, así como hemogramas completos.

Macrólidos

La claritromicina y la azitromicina pertenecen a la familia de los macrólidos. La claritromicina es un derivado metoxi de la eritromicina. Los macrólidos actúan mediante la unión a la subunidad 50S de los ribosomas e inhiben posteriormente la síntesis de proteínas. Los mecanismos de resistencia de las micobacterias no se conocen bien, pero pueden implicar alteraciones en los sitios de unión. Parece que la claritromicina tiene actividad sinérgica antimicobacteriana cuando se combina con las rifamicinas, el etambutol o la clofazimina.

La **claritromicina** se emplea ampliamente para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad por el complejo *M. avium* y tiene también actividad frente a *Mycobacterium abscessus*, *M. fortuitum* y *M. marinum*. La azitromicina tiene diferencias farmacocinéticas significativas en comparación con otros agentes macrólidos, no ha sido bien estudiada y no está indicada en las infecciones micobacterianas. La dosis pediátrica de claritromicina en la profilaxis primaria de las infecciones por el complejo *M. avium* es de 7,5 mg/kg/dosis v.o. administrados en dos dosis al día sin superar los 500 mg/día. Esta dosis se utiliza para la enfermedad recurrente por el complejo *M. avium* en combinación con etambutol y rifampicina. La dosis del adulto es de 500 mg v.o. dos veces al día como agente único en la profilaxis primaria o como parte del tratamiento de combinación con etambutol y rifampicina. Se requiere ajustar la dosis en la insuficiencia renal, pero no en la insuficiencia hepática. La claritromicina está disponible en comprimidos de 250 y 500 mg y en suspensiones de 125 mg/5 ml y 250 mg/5 ml.

El principal efecto adverso de la claritromicina son las **molestias GI**, que incluyen vómitos (6%), diarrea (6%) y dolor abdominal (3%). Otros **efectos adversos** son alteraciones del gusto, cefaleas y prolongación de QT si se utiliza con anestésicos inhalados, clotrimazol, agentes antiarrítmicos o azoles. La claritromicina debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

La monitorización de laboratorio de rutina durante el empleo prolongado de claritromicina incluye pruebas periódicas de enzimas hepáticas. La diarrea es un signo temprano de colitis seudomembranosa.

Trimetoprima-sulfametoaxazol

La trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) se formula en un cociente fijo de una parte de TMP por cinco partes de SMX. El SMX es una sulfamida

que inhibe la síntesis del ácido dihidrofólico al inhibir competitivamente el PABA, de modo similar a la dapsona. La TMP bloquea la producción del ácido tetrahidrofólico y la etapa posterior de biosíntesis de los ácidos nucleicos y las proteínas al unirse reversiblemente a la dihidrofolato reductasa. La combinación de los dos agentes es sinérgica y con frecuencia bactericida.

La TMP-SMX se emplea con frecuencia en tratamiento combinado en la enfermedad micobacteriana (v. tabla 241.3). La dosificación oral o intravenosa en los pacientes pediátricos con infecciones graves es de 15-20 mg de TMP/kg/día divididos cada 6-8 h y de 6-12 mg de TMP/kg/día divididos cada 12 h en las infecciones leves. La dosis del adulto es de 160 mg de TMP y 800 mg de SMX cada 12 h. En la insuficiencia renal puede ser necesaria la reducción de la dosis. La TMP-SMX está disponible en comprimidos de concentración normal (80/400 mg de TMP/SMX) y de doble concentración (160/800 mg de TMP/SMX) y en una suspensión de 40 mg de TMP y 200 mg de SMX/5 ml.

El efecto adverso más común de la TMP-SMX es la **mielosupresión**. Debe emplearse con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD. Otros **efectos adversos** son alteraciones renales, exantema, meningitis aséptica, alteraciones GI (p. ej., pancreatitis, diarrea) y prolongación del intervalo QT si se administra simultáneamente con anestésicos inhalados, azoles o macrólidos.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos mensuales y determinación periódica de electrolitos y creatinina para monitorizar la función renal.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 242

Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

Lindsay Hatzenbuehler Cameron
y Jeffrey R. Starke

La tuberculosis (TB) ha causado enfermedad en los seres humanos durante más de 4.000 años y es una de las infecciones más importantes en todo el mundo.

ETIOLOGÍA

El complejo *Mycobacterium tuberculosis* comprende cinco micobacterias íntimamente relacionadas: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canetti*. *M. tuberculosis* es la causa más importante de enfermedad tuberculosa en los seres humanos. Los bacilos tuberculosos son bacilos curvos, débilmente grampositivos, pleomorfos, inmóviles y no esporulados, de 1-5 µm de longitud, típicamente esbelto y ligeramente curvados. Al microscopio pueden aparecer arrosetados o agrupados en grumos. Son aerobios estrictos y crecen en medios sintéticos que contengan glicerol como fuente de carbono y sales de amonio como fuente de nitrógeno (medios de cultivo de Löwenstein-Jensen). Estas micobacterias crecen mejor a 37-41 °C, producen niacina y carecen de pigmentación. Una pared celular rica en lípidos explica la resistencia a los efectos bactericidas de los anticuerpos y el complemento. Un dato característico de todas las micobacterias es la **ácido-alcohol resistencia**, la capacidad para formar complejos estables de micolato con colorantes arilmétanos (crystal violeta, carbofucsina, auramina y rodamina). Las micobacterias resisten a la decoloración con etanol y ácido clorhídrico u otros ácidos.

Las micobacterias crecen muy despacio, con un tiempo de generación de 12-24 h. El aislamiento a partir de especímenes clínicos sobre medios sintéticos sólidos suele tardar 3-6 semanas y el antibiograma requiere 2-4 semanas más. El crecimiento en medio líquido selectivo se puede detectar al cabo de 1-3 semanas, utilizando nutrientes marcados radiactivamente (p. ej., el sistema radiométrico BACTEC), y las susceptibilidades a fármacos se pueden determinar en otros 3-5 días. Una vez detectado el crecimiento

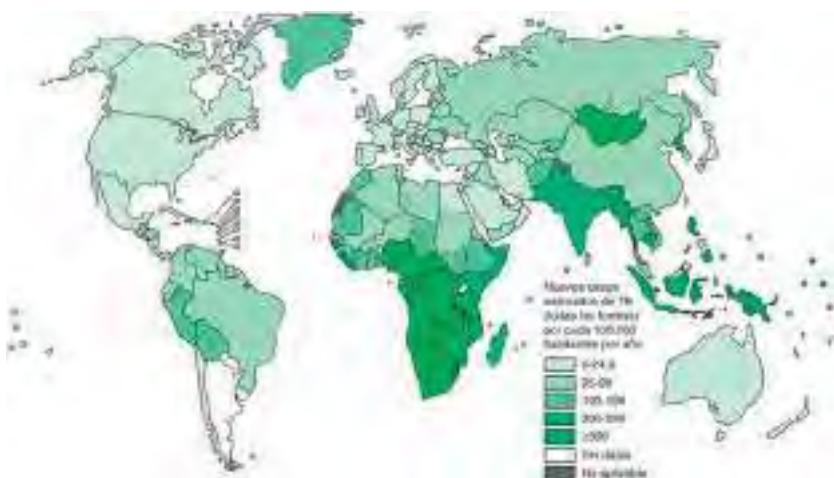


Fig. 242.1 Tasas de incidencia de tuberculosis (TB) estimadas en 2015. (De World Health Organization: Global tuberculosis report 2016, Geneva, 2016, WHO.)

micobacteriano, puede determinarse en horas la especie de micobacteria presente mediante análisis por cromatografía líquida de alta presión (que analiza la huella digital de ácidos micólicos de cada especie) o sondas de ADN. El perfil de polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción de las micobacterias es un instrumento útil para el estudio de la epidemiología del parentesco de cepas de TB tanto en brotes como en epidemiología habitual de la TB en una comunidad.

Estadios clínicos

Hay tres estadios principales de la TB: exposición, infección y enfermedad. La **exposición** significa que un niño ha tenido un contacto significativo (ha compartido el aire) con un adulto o adolescente con TB infecciosa, pero no presenta prueba de infección. En este estadio, la **prueba cutánea de la tuberculina (PCT)** o el **análisis de liberación de interferón γ (IGRA)** son negativos, la radiografía de tórax es normal, la exploración física es normal y el niño no presenta signos o síntomas de enfermedad. Sin embargo, el niño puede estar infectado y desarrollar rápidamente la enfermedad tuberculosa, ya que puede que no haya habido tiempo suficiente para que se vuelva positiva la PCT o el IGRA. La **infección tuberculosa (ITB)** se produce cuando el individuo inhala núcleos goticulares que contienen *M. tuberculosis*, que sobreviven intracelularmente en el interior del pulmón y el tejido linfoidal asociado. La ITB se caracteriza por una PCT positiva o un resultado positivo en el IGRA. En este estadio, el niño no tiene signos o síntomas, la exploración física es normal y la radiografía de tórax es normal o pone de manifiesto tan solo granulomas o calcificaciones en el parénquima pulmonar. La **enfermedad** se produce cuando aparecen los signos, los síntomas o las manifestaciones radiológicas causadas por *M. tuberculosis*. No todos los individuos afectados tienen el mismo riesgo de desarrollar la enfermedad. Un adulto inmunocompetente con ITB no tratada tiene aproximadamente un riesgo del 5-10% de desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida. En cambio, un niño infectado menor de 1 año tiene una probabilidad del 40% de desarrollar la enfermedad en el transcurso de 9 meses.

EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que desde 2015 la TB ha superado a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana y al síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (VIH/SIDA) como primera causa de muerte por una enfermedad infecciosa en todo el mundo y que casi una tercera parte de la población mundial (2.500 millones de personas) está infectada por *M. tuberculosis*. Aproximadamente el 95% de los casos de TB se dan en el mundo en desarrollo. Las cifras más elevadas de casos se encuentran en Asia, África y la región oriental del Mediterráneo. Se estima que en el año 2015 hubo 10,4 millones de casos incidentes y 1,8 millones de muertes por TB en todo el mundo (fig. 242.1). El informe mundial de 2016 de la OMS sobre la TB estimó que en 2015 hubo un millón de casos incidentes infantiles, 170.000 muertes asociadas con TB en niños no infectados por VIH y 40.000 muertes asociadas con TB en niños infectados por VIH. La carga global de TB se ve influida por varios factores: la pandemia del VIH, el desarrollo de **tuberculosis multirresistente** y el acceso desproporcionadamente menor de las poblaciones de ámbitos con

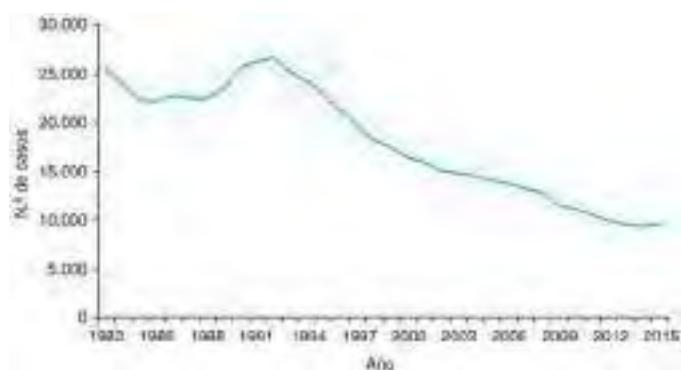


Fig. 242.2 Casos de tuberculosis notificados en Estados Unidos durante 1982-2015 (a partir del 9 de junio de 2016). (De Centers for Disease Control and Prevention: Reported tuberculosis in the United States, 2015, Atlanta, 2015, US Department of Health and Human Services.)

pocos recursos económicos en todo el mundo a las pruebas diagnósticas y a un tratamiento médico eficaz.

En Estados Unidos, las tasas de casos de TB disminuyeron firmemente durante la primera mitad del siglo XX, mucho antes de la llegada de los fármacos antituberculosos, gracias a la mejora en las condiciones de vida y, probablemente, a una selección genética que favoreció a las personas resistentes al desarrollo de la enfermedad. A finales de la década de los ochenta se produjo un resurgimiento de la TB que se asoció de modo principal con la epidemia del VIH, la transmisión del microorganismo en lugares de concentración de personas, como los centros sanitarios, la enfermedad que se daba en inmigrantes recientes y una mala gestión del control de la TB en la comunidad. Desde 1992 el número de casos de TB notificados ha disminuido cada año hasta 2015, en el que aumentó un 1,6% desde 2014 a 9.557 casos (fig. 242.2). A pesar del aumento en el número de casos informados en 2015, la incidencia de TB en Estados Unidos ha permanecido estable en 3 casos por cada 100.000 personas. De los casos de 2015, 439 (4,6%) se produjeron en niños menores de 15 años (tasa de 1,5 por 100.000 personas), el 55% de los cuales tenían 5 años o menos. Las minorías raciales y étnicas y las personas nacidas en otros países, incluyendo a los niños, se ven afectadas de modo desproporcionado por la TB en Estados Unidos. En 2015, los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estadounidenses notificaron que el 87% de todos los casos de TB se dieron en poblaciones de minorías étnicas. Las tasas de TB en niños asiáticos, negros e hispanos fueron 27, 13 y 12 veces más altas, respectivamente, que en los blancos de origen no hispano (fig. 242.3). La tasa de TB en las personas no nacidas en Estados Unidos fue 13 veces mayor que en las personas nacidas en Estados Unidos y representó el 66% de todos los casos de TB en 2015 (fig. 242.4). Los niños nacidos en el extranjero representaron el 22% del total de casos de TB infantil en 2015. De los niños nacidos en Estados Unidos con TB, el 66% tienen al menos un

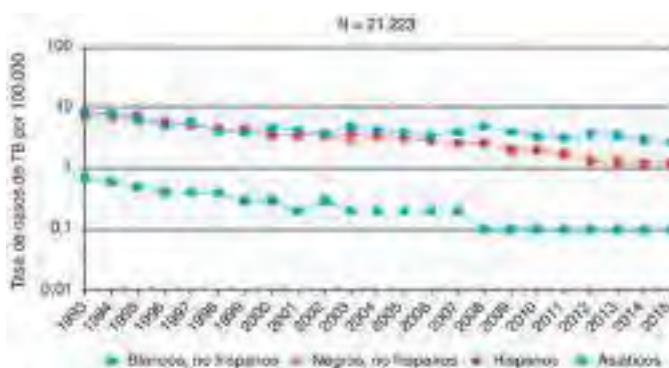


Fig. 242.3 Casos informados de tuberculosis (TB) pediátrica en Estados Unidos, por etnia y raza durante los años 1993-2015. (De Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention: Epidemiology of Pediatric Tuberculosis in United States, 1993-2015. Atlanta, 2015, U.S. Department of Health and Human Services.)

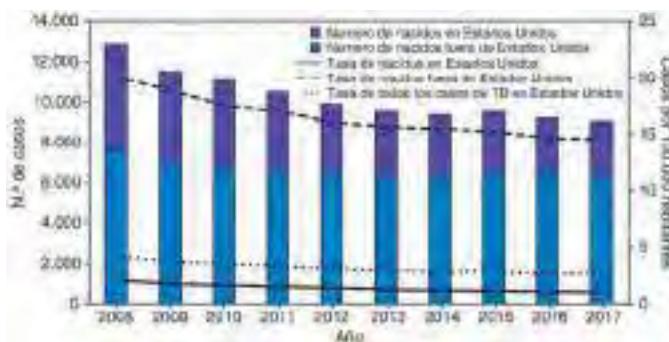


Fig. 242.4 Número y tasa de casos de tuberculosis (TB), por origen nacional, Estados Unidos, 2008-2017. (De Stewart RJ, Tsang CA, Pratt RH, et al: Tuberculosis—United States, 2017, MMWR 67[11]:317-322, 2018.)

padre o una madre extranjeros y el 75% de todos los pacientes pediátricos tienen alguna conexión internacional a través de un familiar, un viaje o residencia anterior en un país donde la TB es endémica.

La mayoría de los niños se infectan por *M. tuberculosis* en su hogar por alguna persona próxima a ellos, pero también se han producido brotes de TB en la infancia en las escuelas elementales y las escuelas de enseñanza secundaria, los jardines de infancia, las residencias y centros de día, las iglesias, los autobuses escolares y los equipos deportivos. Los adultos infectados por VIH con TB pueden transmitir *M. tuberculosis* a los niños, y los niños con infección por VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar la TB después de la infección. Hay unos grupos específicos en mayor riesgo de contraer la ITB y de progresar a TB (tabla 242.1).

La incidencia de **tuberculosis resistente a fármacos** ha aumentado de forma drástica en todo el mundo. La **tuberculosis multirresistente** se define como resistencia a al menos isoniazida y rifampicina; una **tuberculosis extensamente resistente** incluye TB multirresistente más resistencia a cualquiera de las fluoroquinolonas y a al menos uno de tres fármacos inyectables (kanamicina, capreomicina, amikacina). En 2015, la estimación para la TB multirresistente era del 3,9% de los casos incidentes, pero en países que habían formado parte de la antigua Unión Soviética se registraron tasas de hasta el 32%. En 2015, en Estados Unidos se informó de un total de 89 pacientes con TB multirresistente, el 70,8% de los cuales habían nacido en el extranjero (fig. 242.5). Los CDC informaron de que, entre los niños con TB confirmada por cultivo en Estados Unidos en 2014, el 17,4% tenían resistencia a por lo menos un medicamento de primera línea y el 0,9% padecían TB multirresistente.

Tabla 242.1 Grupos con alto riesgo de adquirir infección tuberculosa y desarrollar la enfermedad en países con baja incidencia

FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN TUBERCULOSA

- Niños expuestos a adultos de alto riesgo
- Personas extranjeras procedentes de países con alta prevalencia
- Vagabundos
- Personas que se inyectan drogas
- Residentes o empleados, presentes o pasados, en instituciones correccionales, refugios para vagabundos y residencias
- Profesionales sanitarios que atienden a pacientes de alto riesgo (si el control de la infección no es adecuado)

FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA A LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

- Lactantes y niños ≤4 años, en particular <2 años
- Adolescentes y adultos jóvenes
- Personas coinfetadas con el virus de la inmunodeficiencia humana
- Personas con conversión de la prueba cutánea durante 1-2 años antes
- Personas inmunodeprimidas, en especial en casos de enfermedad maligna y trasplante de órganos sólidos, tratamientos médicos inmunosupresores como los tratamientos anti factor de necrosis tumoral, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, silicosis y malnutrición

FACTORES DE RIESGO PARA LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A FÁRMACOS

- Antecedentes personales o de contacto de tratamiento de tuberculosis
- Contactos con pacientes con tuberculosis resistente a fármacos
- Nacimiento o residencia en un país con una tasa elevada de resistencia a fármacos
- Mala respuesta al tratamiento estándar
- Positividad de las extensiones de esputo (bacilos ácido-alcohol resistentes) o de los cultivos ≥2 meses después de iniciar el tratamiento adecuado

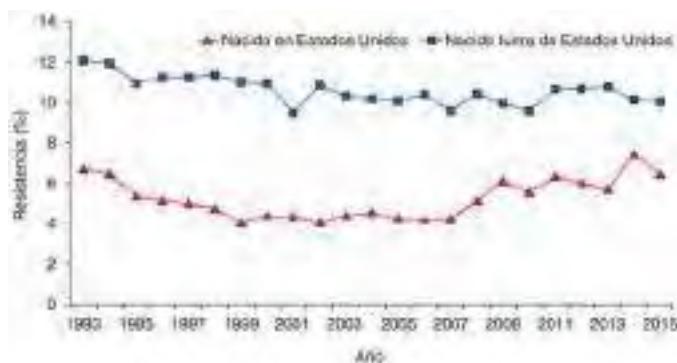


Fig. 242.5 Resistencia primaria a isoniazida en personas nacidas en Estados Unidos y fuera de Estados Unidos entre 1993 y 2015 (a partir del 9 de junio de 2016). Basado en aislamientos iniciales de personas sin antecedentes de tuberculosis. (De Centers for Disease Control and Prevention: Reported tuberculosis in the United States, 2015, Atlanta, 2015, US Department of Health and Human Services.)

TRANSMISIÓN

La transmisión de *M. tuberculosis* se produce en general a través de núcleos de gotas con moco transportadas por el aire, partículas de 1-5 µm de diámetro que contienen *M. tuberculosis*. La transmisión pocas veces se produce por contacto directo con un exudado infectado o un fómite contaminado. La probabilidad de transmisión aumenta cuando el paciente tiene una extensión de esputo positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes, un infiltrado extenso en el lóbulo superior o una cavidad, una expectoración copiosa con esputos fluidos y una tos intensa y forzada. Los factores medioambientales, como la circulación deficiente del aire, favorecen la transmisión. La mayoría de los adultos ya no transmiten el microorganismo entre varios días y 2 semanas después de iniciar quimioterapia, aunque algunos pacientes siguen siendo contagiosos durante muchas semanas. Los niños pequeños con TB rara vez infectan a otros niños o a adultos. Los bacilos tuberculosos son escasos en las secreciones endobronquiales de los niños con TB pulmonar y no suele

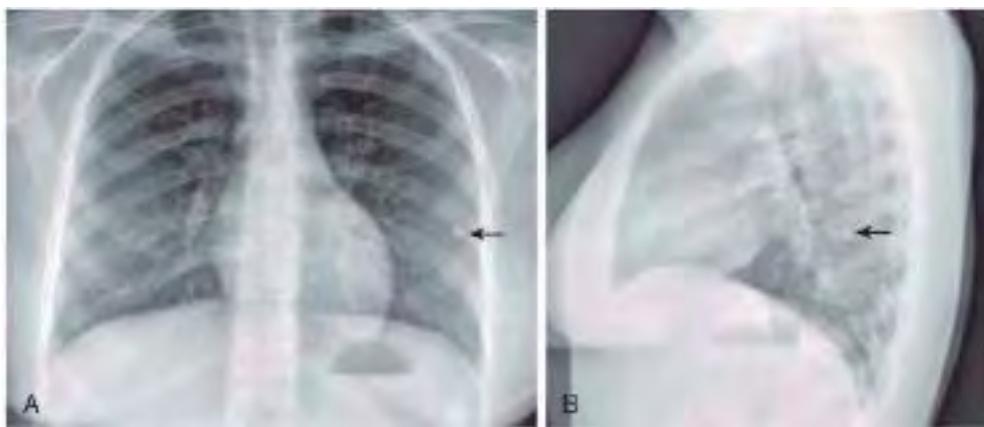


Fig. 242.6 Radiografías anteroposterior (A) y lateral (B) del tórax de un adolescente que muestran un granuloma calcificado de 7 mm en el lóbulo inferior izquierdo (flechas). (De Lighter J, Rigaud M: Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities, Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 39:55–88, 2009.)

haber tos o esta carece de la fuerza expulsiva necesaria como para suspender partículas infecciosas del tamaño correcto. Los niños y los adolescentes con TB pulmonar cavitaria o endobronquial de tipo adulto pueden transmitir el germen.

También se produce la transmisión a través del aire de *M. bovis* y *M. africanum*. *M. bovis* puede penetrar la mucosa gastrointestinal (GI) o invadir el tejido linfático de la orofaringe si se ingiere un gran número de microorganismos. La infección humana por *M. bovis* es rara en los países desarrollados, ya que la pasteurización de la leche y los programas de control de TB eficaces para el ganado vacuno la evitan. Aproximadamente, el 46% de los casos de TB infantil con demostración por cultivo de la región de San Diego, California, desde 1994 han sido causados por *M. bovis*, probablemente adquirido por los niños durante visitas a México u otro país, o por el consumo de productos lácteos de países con programas de control subóptimos de la TB veterinaria.

La transmisión zoonótica es una fuente poco común de *M. tuberculosis* que se ha comunicado en adultos expuestos a elefantes y potencialmente a ganado.

PATOGENIA

El complejo primario (o complejo de Ghon) de la TB incluye infección local en la puerta de entrada y los ganglios linfáticos regionales que drenan el área. En más del 98% de los casos dicha puerta de entrada es el pulmón. Los bacilos tuberculosos se multiplican inicialmente dentro de los alveolos y los conductos alveolares. La mayoría de los bacilos mueren, pero algunos sobreviven dentro de macrófagos no activados, que los transportan a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales. Cuando la infección primaria se asienta en el pulmón, suele afectar a los ganglios linfáticos hiliares, aunque un foco del lóbulo superior puede drenar en los ganglios paratraqueales. La reacción tisular en el parénquima pulmonar y los ganglios linfáticos se intensifica durante las 2-12 semanas siguientes a medida que aumenta el número de microorganismos y se produce la hipersensibilidad tisular. La porción parenquimatosa del complejo primario suele curarse por completo, mediante fibrosis o calcificación, después de experimentar necrosis caseosa y encapsulación (fig. 242.6). En ocasiones, esta porción continúa aumentando y produce neumonitis focal y pleuritis. Si la caseificación es intensa, el centro de la lesión se licúa y se vacía en el bronquio asociado, para dejar una cavidad residual.

Los focos de infección en los ganglios linfáticos regionales producen alguna fibrosis y encapsulación, pero la curación suele ser menos completa que en la lesión parenquimatosa. *M. tuberculosis* viable puede persistir durante décadas dentro de esos focos. En la mayoría de los casos de ITB inicial, los ganglios linfáticos conservan su tamaño normal. Sin embargo, los ganglios linfáticos hiliares y paratraqueales, que aumentan significativamente de tamaño como parte de la reacción inflamatoria del huésped, pueden comprimir un bronquio regional (figs. 242.7 y 242.8). La obstrucción parcial del bronquio causada por compresión externa puede originar hiperinsuflación del segmento pulmonar distal. La obstrucción completa provoca atelectasia. Los ganglios caseosos inflamados se pueden unir a la pared bronquial y erosionarla, para provocar TB endobronquial o un tracto fistuloso. El material caseoso causa obstrucción completa del bronquio. La lesión resultante es una combinación de neumonitis y atelectasia y se ha denominado **lesión de colapso-consolidación o lesión segmentaria** (fig. 242.9).

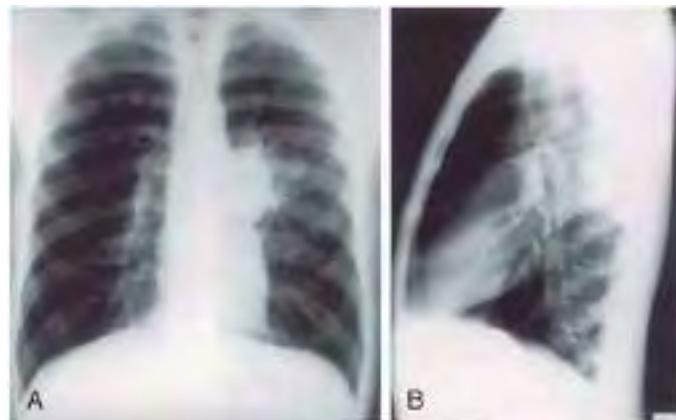


Fig. 242.7 Niño de 14 años de edad con tuberculosis primaria demostrada. Proyecciones frontal (A) y lateral (B) del tórax que muestran hiperinflación, prominente linfoadenopatía hilar izquierda y consolidación alveolar que afecta al segmento posterior del lóbulo superior izquierdo, así como al segmento superior del lóbulo inferior izquierdo. (De Hilton SVW, Edwards DK, editors: Practical pediatric radiology, ed 3, Philadelphia, 2003, Saunders, p. 334.)



Fig. 242.8 Niño de 8 años de edad con historia de tos. La radiografía anteroposterior de tórax muestra linfoadenopatías hilar y paratraqueales derechas acusadas, con patología alveolar que afecta a los campos pulmonares derechos medio e inferior. Este también era un caso de tuberculosis primaria. (De Hilton SVW, Edwards DK, editors: Practical pediatric radiology, ed 3, Philadelphia, 2003, Saunders, p. 335.)



Fig. 242.9 Linfoadenopatía hilar derecha y lesiones de colapso-consolidación de tuberculosis primaria en un niño de 4 años de edad.

Durante el desarrollo del complejo primario, los bacilos tuberculosos son transportados a la mayoría de los tejidos del cuerpo. Aunque la siembra de los órganos del sistema reticuloendotelial es habitual, las bacterias suelen proliferar en órganos con condiciones favorables al crecimiento de los gérmenes, como los vértices pulmonares, el encéfalo, los riñones y los huesos. Se produce **tuberculosis diseminada** si el número de bacilos circulantes es grande y la respuesta inmunitaria celular del huésped resulta inadecuada. Con frecuencia, el número de bacilos es pequeño y la diseminación conduce a la aparición de focos metastásicos, clínicamente inaparentes, en muchos órganos. Estos focos remotos suelen encapsularse, pero pueden constituir el origen de la **tuberculosis extrapulmonar** y de la **tuberculosis por reactivación pulmonar**.

El intervalo de tiempo entre la infección inicial y la TB clínicamente aparente es variable. La TB diseminada y la meníngea son manifestaciones tempranas, que muchas veces se producen a los 2-6 meses de la adquisición. La TB ganglionar o endobronquial clínicamente significativa suele aparecer al cabo de 3-9 meses. Las lesiones de los huesos y las articulaciones tardan varios años en desarrollarse, mientras que las lesiones renales se pueden poner de manifiesto décadas después de la infección. Las manifestaciones extrapulmonares son más comunes en los niños que en los adultos; se producen en el 25-35% de los niños con TB y en aproximadamente el 10% de los adultos inmunocompetentes.

La TB pulmonar que se presenta pasado más de 1 año después de la infección primaria suele deberse a la proliferación endógena de bacilos persistentes en lesiones parcialmente encapsuladas. Esta TB por reactivación es rara en niños, mientras que resulta habitual en adolescentes y adultos jóvenes. La forma más frecuente es un infiltrado o una cavidad en el vértice de los lóbulos superiores, donde son máximos la tensión de oxígeno y el flujo sanguíneo.

En las personas infectadas por VIH, el riesgo de diseminación de *M. tuberculosis* es muy elevado. La reinfección puede ocurrir también en personas con enfermedad por VIH avanzada o SIDA. En las personas inmunocompetentes, la respuesta a la infección inicial por *M. tuberculosis* suele proporcionar protección contra la reinfección cuando ocurre una nueva exposición. Sin embargo, se ha descrito reinfección exógena en adultos y niños sin compromiso inmunitario en áreas muy endémicas.

Inmunidad

Los trastornos que producen efectos adversos sobre la inmunidad celular predisponen a la progresión de ITB a enfermedad tuberculosa. Entre los defectos genéticos específicos asociados con inmunidad celular deficiente en respuesta a las micobacterias se encuentran la deficiencia de receptor B1 de la interleucina (IL) 12 y las deficiencias completa y parcial de la cadena 1 del receptor de interferón γ (IFN-γ). La ITB se asocia con una respuesta de anticuerpos humorales, que desempeña un papel poco conocido en la defensa del huésped. Poco después de la infección, los bacilos tuberculosos se multiplican en los espacios alveolares libres y en los macrófagos alveolares inactivados. Los sulfátidos de la pared celular micobacteriana inhiben

la fusión del fagosoma y los lisosomas del macrófago, y permiten que los microorganismos escapen a la destrucción por las enzimas intracelulares. La **inmunidad mediada por células** se desarrolla 2-12 semanas después de la infección, junto con la hipersensibilidad tisular (fig. 242.10). Una vez que los bacilos entran en los macrófagos, los linfocitos que reconocen a los antígenos micobacterianos proliferan y segregan linfocinas y otros mediadores, que atraen a otros linfocitos y macrófagos hacia el área. Ciertas linfocinas activan los macrófagos y hacen que sinteticen concentraciones elevadas de enzimas líticas, con la consiguiente potenciación de su capacidad micobactericida. Un subconjunto definido de linfocitos reguladores, facilitadores y supresores modula la respuesta inmunitaria. El desarrollo de la inmunidad celular específica evita la progresión de la infección inicial en la mayoría de las personas.

Al parecer, los signos anatomopatológicos en la ITB inicial dependen del equilibrio entre la carga de antígenos micobacterianos, la inmunidad mediada por células, que potencia el efecto bactericida intracelular, y la hipersensibilidad tisular, que favorece la muerte extracelular. Cuando la carga de antígenos es pequeña y el grado de hipersensibilidad tisular alto, se inicia la formación de granulomas, por organización de linfocitos, macrófagos y fibroblastos. Cuando tanto la carga de antígeno como la hipersensibilidad son elevadas, la formación del granuloma es menos organizada. La necrosis tisular resulta incompleta, lo que da lugar a la formación de material caseoso. Cuando el grado de sensibilidad tisular es bajo, como sucede con frecuencia en los lactantes y las personas inmunodeprimidas, la reacción es difusa y la infección no se contiene bien, lo que conduce a diseminación y destrucción tisular local. El factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citocinas liberadas por linfocitos específicos favorecen la destrucción celular y el daño tisular en las personas susceptibles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad pulmonar primaria

El **complejo primario** comprende el foco parenquimatoso pulmonar y los ganglios linfáticos regionales. Alrededor del 70% de los focos pulmonares son subpleurales y es habitual la pleuresía localizada. La inflamación parenquimatosoa inicial no suele ser visible en la radiografía de tórax, pero se puede observar un infiltrado localizado inespecífico antes del desarrollo de hipersensibilidad tisular. Todos los segmentos lobares del pulmón experimentan igual riesgo de infección inicial. En el 25% de los casos existen dos o más focos primarios. El dato característico de la TB primaria en el pulmón es el tamaño relativamente grande de la linfoadenitis regional en comparación con el tamaño más o menos pequeño del foco pulmonar inicial (v. figs. 242.7 y 242.8). Conforme se desarrolla la hipersensibilidad retardada, los ganglios linfáticos hiliares continúan aumentando en algunos niños, sobre todo en lactantes, y comprimen el bronquio regional hasta obstruirlo. La secuencia usual es **linfoadenopatíailiar, hiperinsuflación focal** y después **atelectasia**. Las sombras radiográficas resultantes se han denominado **lesiones de colapso-consolidación o TB segmentaria** (v. fig. 242.9). En raras ocasiones, los nódulos caseosos inflamados se adhieren a la pared endobronquial, la erosionan y causan TB endobronquial o un tracto fistuloso. El material caseoso obstruye por completo el bronquio, lo que conduce a infiltrado extenso y colapso. El agrandamiento de los ganglios linfáticos subcarinales puede causar compresión del esófago y, en raras ocasiones, una fistula broncoesofágica.

La mayoría de los casos de obstrucción bronquial tuberculosa en niños se resuelven por completo con el tratamiento adecuado. En ocasiones, existe calcificación residual del foco primario o de los ganglios linfáticos regionales, cuya aparición implica que la lesión ha estado presente durante al menos 6-12 meses. La curación del segmento se puede complicar con fibrosis o retracción asociada a bronquiectasia cilíndrica, aunque esta eventualidad es rara.

Los niños pueden presentar neumonía lobular sin un grado elevado de linfoadenopatíailiar. Si la infección primaria produce destrucción progresiva del tejido, la licuefacción del parénquima pulmonar puede conducir a la formación de una cavidad tuberculosa primaria de pared fina. En ocasiones, se producen bullas tuberculosas en los pulmones que, si se rompen, pueden dar lugar a un neumotórax. La erosión de un foco de TB del parénquima pulmonar dentro de un vaso linfático o sanguíneo puede derivar en la diseminación de los bacilos y en la radiografía de tórax se observará un patrón **miliar** con pequeños nódulos distribuidos uniformemente (fig. 242.11).

Los síntomas y los signos físicos de la TB pulmonar primaria en niños son sorprendentemente escasos si se considera la intensidad de los cambios radiográficos presentes. Cuando se lleva a cabo una detección de casos activos, hasta un 50% de los lactantes y los niños con TB pulmonar radiográficamente moderada o grave no presentan signos físicos. Es más

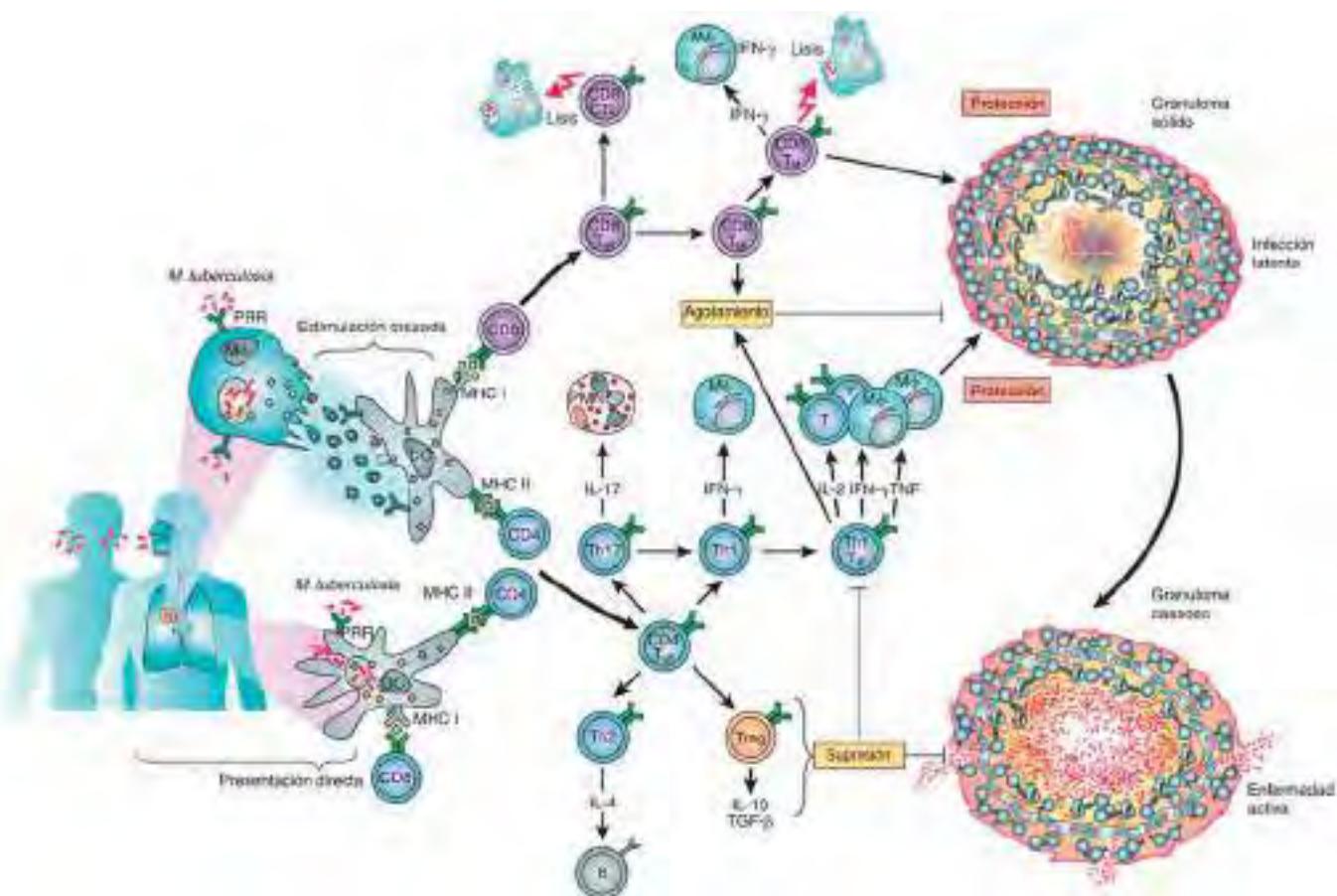


Fig. 242.10 Visión de conjunto de la respuesta inmunitaria en la tuberculosis. El control de *Mycobacterium tuberculosis* es principalmente el resultado del eficaz trabajo en equipo entre las poblaciones de las células T y los macrófagos (Mφ). *M. tuberculosis* sobrevive dentro de los macrófagos y las células dendríticas (DC) en el interior del compartimento fagosómico. Los productos génicos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II están cargados con péptidos micobacterianos que son presentados a las células T CD4. La estimulación de las células T CD8 requiere la carga de las moléculas del MHC I con péptidos micobacterianos en el citosol, ya sea por salida de los antígenos micobacterianos dentro del citosol o por estimulación cruzada, mediante la cual los macrófagos liberan cuerpos apoptóticos que son portadores de péptidos micobacterianos. Las DC captan estas vesículas y se presentan los péptidos. Las células CD4 T colaboradoras (Th) se polarizan en diferentes subpoblaciones. Las DC y los macrófagos expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR), los cuales reconocen los patrones moleculares en los patógenos. Las células Th1 producen interleucina (IL) 2 por activación de las células T, interferón γ (IFN-γ) o factor de necrosis tumoral (TNF) mediante activación de los macrófagos. Las células Th17, que activan a los granulocitos polimorfonucleares (PMN), contribuyen a la formación temprana de inmunidad protectora en el pulmón después de la vacunación. Las células Th2 y las células T reguladoras (Treg) contrarregulan la protección mediada por las células Th1 a través de la IL-4, el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) o la IL-10. Las células T CD8 producen IFN-γ y TNF, que activan a los macrófagos. Estas células también actúan como linfocitos T citolíticos (CTL) mediante la secreción de perforina y granzima B, que lisán las células del huésped y atacan de forma directa a *M. tuberculosis*. Estas células T efectoras (T_{eff}) son sucedidas por las células T memoria (T_M). Las células T_M producen múltiples citocinas, sobre todo IL-2, IFN-γ y TNF. Durante la inclusión activa en el granuloma sólido, *M. tuberculosis* cae en un estado de latencia y se hace inmune al ataque. El agotamiento de las células T está mediado por las interacciones entre las células T y las DC a través de miembros del sistema 1 de muerte programada. Las células Treg secretan IL-10 y TGF-β, que suprimen a Th1. Este proceso permite la resolución de *M. tuberculosis*, lo que lleva a la caseificación del granuloma y a la enfermedad activa. B, célula B. (De Kaufman SHE, Hussey G, Lambert PH: New vaccines for tuberculosis. Lancet 375:2110-2118, 2010.)

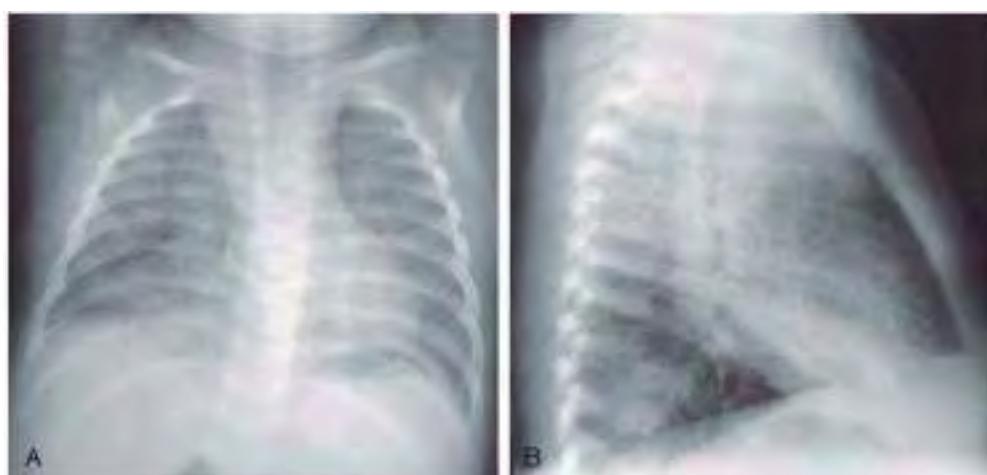


Fig. 242.11 Radiografías anteroposterior (A) y lateral (B) del tórax de un lactante con tuberculosis miliar. La madre del niño había incumplido dos veces el tratamiento de tuberculosis pulmonar en los 3 años siguientes al nacimiento de este niño.

probable que los signos y los síntomas aparezcan en los lactantes. Los síntomas más frecuentes son tos no productiva y disnea leve. Los síntomas sistémicos, como fiebre, sudores nocturnos, anorexia y disminución de la actividad son menos frecuentes. Algunos lactantes presentan dificultad para aumentar el peso o desarrollan un verdadero síndrome de retraso del crecimiento, que muchas veces no mejora de forma significativa hasta después de varios meses con tratamiento eficaz. Los signos pulmonares son todavía menos habituales. Algunos lactantes y niños pequeños con obstrucción bronquial presentan sibilancias localizadas o disminución de los sonidos respiratorios, que se pueden acompañar de taquipnea o, en raras ocasiones, dificultad respiratoria. Esos síntomas y signos pulmonares en ocasiones se alivian con antibióticos, lo que sugiere superinfección bacteriana.

Enfermedad pulmonar primaria progresiva

Se produce una complicación de la TB infantil, rara, pero grave, cuando el foco primario aumenta de forma progresiva y forma un centro caseoso grande. La licuefacción puede originar la formación de una cavidad primaria asociada con un número elevado de bacilos tuberculosos. Dicho foco puede desprender restos necróticos en el bronquio adyacente, con la consiguiente diseminación intrapulmonar. En los niños con enfermedad localmente progresiva es frecuente la aparición de signos y síntomas significativos, como fiebre alta, tos intensa con producción de esputos, pérdida de peso y sudores nocturnos. Los signos físicos comprenden disminución de los sonidos respiratorios, estertores y matidez o egofonía sobre la cavidad. Con un tratamiento adecuado, el pronóstico de recuperación completa es excelente.

Tuberculosis por reactivación

En adultos, la TB pulmonar se suele deber a la reactivación endógena de un foco infeccioso formado previamente en algún lugar del organismo. Esta forma de TB es rara en la infancia, pero puede producirse durante la adolescencia. Los niños con ITB curada adquirida cuando tenían menos de 2 años rara vez presentan enfermedad pulmonar crónica por reactivación, que es más habitual en aquellos que adquieren la infección inicial cuando tienen más de 7 años de edad. Las localizaciones pulmonares más frecuentes son el foco parenquimatoso original, los ganglios linfáticos o las diseminaciones apicales (**focos de Simon**) establecidas durante la fase hematogena de la infección precoz. Esta forma de enfermedad tuberculosa suele permanecer localizada en los pulmones, porque la respuesta inmunitaria ya establecida impide la mayor diseminación extrapulmonar. Las radiografías suelen mostrar infiltrados extensos o cavidades de paredes gruesas en los lóbulos superiores.

Los niños mayores y los adolescentes con TB por reactivación experimentan fiebre, anorexia, malestar general, sudoración nocturna, tos productiva, hemoptisis y dolor torácico con más frecuencia que aquellos con TB pulmonar primaria. Sin embargo, los hallazgos de la exploración física suelen ser menores o ausentes, incluso en presencia de cavidades o infiltrados grandes. La mayoría de los signos y los síntomas mejoran al cabo de varias semanas con tratamiento eficaz, aunque es posible que la tos persista durante meses. Esta forma de TB puede ser muy contagiosa si existen expectoración significativa y tos. El pronóstico de recuperación completa es excelente con un tratamiento adecuado.

Derrame pleural

Los derrames pleurales tuberculosos, que pueden ser locales o generalizados, proceden de la descarga de bacilos en el espacio pleural desde un foco pulmonar subpleural o un ganglio linfático caseificado. El derrame pleural local asintomático es tan frecuente en la TB primaria que se considera parte del complejo primario. Los derrames mayores y clínicamente significativos se producen entre meses y años después de la infección primaria. El derrame pleural tuberculoso es infrecuente en niños menores de 6 años y raro en niños menores de 2 años. Los derrames suelen ser unilaterales, aunque a veces se presentan de forma bilateral. Casi nunca se asocian con una lesión pulmonar segmentaria y son poco habituales en la TB diseminada. Muchas veces, la anomalía radiográfica es más extensa de lo que sugieren los síntomas y los signos físicos (fig. 242.12).

El comienzo clínico de la pleuresia tuberculosa suele ser súbito y se caracteriza por fiebre baja o alta, disnea, dolor torácico con la inspiración profunda y disminución del murmullo vesicular. La fiebre y los demás síntomas pueden durar varias semanas después de comenzar el tratamiento antituberculoso. La PCT solo resulta positiva en el 70-80% de los casos. El pronóstico es excelente, pero la resolución radiográfica con frecuencia tarda meses. La escoliosis es una complicación rara de los derrames de evolución prolongada.



Fig. 242.12 Tuberculosis pleural en una chica de 16 años.

Es importante analizar el líquido pleural y la pleura para establecer el diagnóstico de **pleuresia** tuberculosa. El primero suele ser amarillento y solo rara vez está manchado de sangre. La densidad suele ser de 1,012-1,025, la concentración de proteínas es de 2-4 g/dl y la de glucosa puede ser baja, aunque por lo general permanece en los límites normales-inferiores (20-40 mg/dl). En los casos típicos existen entre varios cientos y varios miles de leucocitos por microlitro, con predominio inicial de leucocitos polimorfonucleares (PMN), seguido después por un porcentaje elevado de linfocitos. Las extensiones con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes del líquido pleural rara vez son positivas. Los cultivos del líquido son positivos en menos del 30% de los casos. La medición de los niveles de adenosina desaminasa (ADA) puede mejorar el diagnóstico de la TB pleural. Es probable que la biopsia de la membrana pleural dé lugar a una tinción o un cultivo positivo para bacilos ácido-alcohol resistentes, y se puede demostrar la formación de granulomas.

Enfermedad pericárdica

La forma más frecuente de TB cardiaca es la **pericarditis**. Esta localización es rara y ocurre en el 0,5-4% de los casos de TB infantil. La pericarditis suele producirse por invasión directa o drenaje linfático desde los ganglios linfáticos subcarinales. Los síntomas de presentación son inespecíficos y pueden comprender febrícula, malestar general y pérdida de peso. En niños, el dolor torácico es inusual. Pueden existir roce de fricción pericárdico o tonos cardíacos apagados con pulso paradójico. El líquido pericárdico suele ser serofibrinoso o hemorrágico. La extensión con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes del líquido rara vez muestra el microorganismo, pero los cultivos son positivos en el 30-70% de los casos. Los niveles de ADA están elevados en la pericarditis por TB. El cultivo de muestras de biopsia pericárdica puede ser aún más fructífero y con frecuencia la presencia de granulomas sugiere el diagnóstico. En caso de pericarditis constrictiva puede ser necesario realizar una pericardiectomía parcial o completa.

Enfermedad linfohematógena (diseminada)

Los bacilos tuberculosos se diseminan hasta lugares distantes (entre ellos, el hígado, el bazo, la piel y los vértices pulmonares) en todos los casos de ITB. La diseminación linfohematógena suele ser asintomática. En ocasiones, algunos pacientes experimentan TB hematogena prolongada a causa de la liberación intermitente de bacilos tuberculosos cuando un foco caseoso erosiona la pared de un vaso sanguíneo en el pulmón. El cuadro clínico posterior a la diseminación linfohematógena depende de la carga de los microorganismos liberados del foco primario a localizaciones distantes y de la idoneidad de la respuesta inmunitaria del huésped. Aunque el cuadro clínico puede ser agudo, con más frecuencia es indolente y prolongado, con picos de fiebre que acompañan a la liberación del microorganismo en

el torrente sanguíneo. Es habitual la afectación de varios órganos, lo que da lugar a hepatomegalia, esplenomegalia, linfoadenitis de los ganglios superficiales o profundos y aparición de tuberculides papulonecroticas en la piel. También se pueden ver afectados los huesos y las articulaciones o los riñones. La meningitis aparece en etapas tardías de la enfermedad. La afectación pulmonar precoz es sorprendentemente leve, pero se vuelve difusa en caso de infección prolongada.

La forma clínicamente más significativa de TB diseminada es la enfermedad miliar, que ocurre cuando un número masivo de bacilos se liberan hacia el torrente sanguíneo y afectan al menos a dos órganos. La **tuberculosis miliar** suele complicar la infección primaria y se produce 2-6 meses después de la infección inicial. Aunque esta forma de enfermedad es más frecuente en lactantes y niños pequeños, también se encuentra en adolescentes y adultos mayores, y se debe a la rotura de una lesión pulmonar primaria hasta entonces cicatrizada. Las manifestaciones clínicas de la TB miliar son proteicas y dependen del número de microorganismos diseminados y de los lugares donde se alojan. Las lesiones son con frecuencia más grandes y numerosas en los pulmones, el bazo, el hígado y la médula ósea que en otros órganos. Puesto que esta forma de TB es más habitual en lactantes y pacientes desnutridos o inmunodeprimidos, se considera probable que la falta de competencia del sistema inmunitario del huésped también desempeña un papel en la patogenia.

El comienzo de la TB miliar rara vez es explosivo y el paciente puede presentar un cuadro grave en pocos días. Sin embargo, la mayoría de las veces el comienzo es insidioso, con signos sistémicos precoces, como anorexia, pérdida de peso y fiebre baja. En este periodo no suele haber signos físicos anormales. En alrededor del 50% de los casos, al cabo de varias semanas se desarrollan linfoadenopatías generalizadas y hepatosplenomegalia, momento en el que puede aumentar la fiebre, aunque la radiografía de tórax suele ser normal y no hay síntomas respiratorios o estos son poco intensos. Al cabo de varias semanas más, los pulmones pueden aparecer llenos de tubérculos y el paciente muestra disnea, tos, estertores o sibilancias. Cuando se ven por primera vez en la radiografía de tórax (v. fig. 242.11), las lesiones de la TB miliar suelen ser menores de 2-3 mm de diámetro y confluyen para formar otras más grandes y, a veces, producen infiltración extensa. Cuando la enfermedad pulmonar progresiona, un síndrome de bloqueo alveolar puede originar dificultad respiratoria franca, hipoxia y neumotórax o neumomediastino. En el 20-40% de los pacientes con enfermedad avanzada se encuentran signos o síntomas de meningitis o peritonitis. La cefalea crónica o recurrente en un paciente con TB miliar suele indicar meningitis, mientras que el comienzo de dolor o hipersensibilidad en el abdomen es un signo de peritonitis tuberculosa. Las **lesiones cutáneas** comprenden tuberculides papulonecroticas, nódulos o púrpura. Los tubérculos coroideos ocurren en el 13-87% de los pacientes y son muy específicos del diagnóstico de TB miliar. Por desgracia, la PCT es negativa en hasta el 40% de los pacientes con TB diseminada.

El diagnóstico de TB diseminada puede ser difícil y requiere un índice elevado de sospecha por parte del clínico. Muchas veces, el paciente se presenta con fiebre de origen desconocido. La sensibilidad de los cultivos precoces de esputo o aspirado gástrico es baja. La biopsia del hígado o la médula ósea, con análisis bacteriológicos e histológicos adecuados, suele proporcionar un diagnóstico precoz. El indicio más importante suele ser la existencia de antecedentes de contacto reciente con un adulto con diagnóstico de TB contagiosa.

La resolución de la TB miliar es lenta, incluso con tratamiento adecuado. La fiebre suele disminuir tras 2-3 semanas con quimioterapia, aunque es probable que las anomalías radiográficas torácicas no desaparezcan hasta después de muchos meses. En ocasiones, con la administración de corticoides se acelera el alivio sintomático, sobre todo en los casos con bloqueo de vías respiratorias, peritonitis o meningitis. Con un diagnóstico precoz y la quimioterapia adecuada, el pronóstico es excelente.

Enfermedad del tracto respiratorio superior

La TB del tracto respiratorio superior es rara en los países desarrollados, aunque todavía persiste en los subdesarrollados. Los niños con TB laríngea presentan tos similar a la del crup, molestias faríngeas, ronquera y disfagia. La mayoría de ellos sufren enfermedad pulmonar extensa de los lóbulos superiores, aunque en ocasiones presentan el trastorno laríngeo primario con radiografía torácica normal. La TB del oído medio se debe a la aspiración de secreciones pulmonares infectadas al interior del mismo o a diseminación hematogena en niños mayores. Los signos y los síntomas más frecuentes consisten en otorrea unilateral indolora, acúfenos, hipoacusia, parálisis facial y perforación timpánica, y en ocasiones se puede producir aumento de tamaño de los ganglios linfáticos de las cadenas preauricular

o cervical anterior. El diagnóstico es difícil, puesto que las tinciones y los cultivos de líquido ótico suelen resultar negativos y la histología del tejido afectado suele mostrar inflamación aguda y crónica inespecífica sin formación de granulomas.

Enfermedad ganglionar

La TB de los ganglios linfáticos superficiales, conocida frecuentemente como **escrófula**, es la forma más habitual de TB extrapulmonar en niños (figs. 242.13 a 242.15). Históricamente, la escrófula solía deberse a la ingesta de leche de vaca no pasteurizada cargada con *M. bovis*. En la actualidad, los casos se producen 6-9 meses después de la infección inicial por *M. tuberculosis*, aunque algunos casos aparecen años más tarde. Existe afectación de los ganglios amigdalinos, cervicales anteriores, submandibulares y supraclaviculares, secundaria a la extensión de una lesión primaria de los campos pulmonares superiores o del abdomen. La infección de los ganglios de las regiones inguinales, epitrocleares o axilares se debe a linfoadenitis regional asociada con TB de la piel o del sistema esquelético.



Fig. 242.13 Escrófula. TC axial del cuello de un niño de 8 años de edad que muestra una linfoadenopatía cervical derecha calcificada (flecha negra) con inflamación amigdalina (flecha blanca). (De Lighter J, Rigaud M: Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities, Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 39:55-88, 2009.)



Fig. 242.14 Escrófula. **A**, lesión ulcerativa de 3,2 × 2,1 cm con bordes mal delimitados y base necrótica con induración circundante. **B**, bacilos ácido-alcohol resistentes. (De Sharawat IK: Scrofula, J Pediatr 189:236, 2017.)



Fig. 242.15 Escrófula. Linfoadenitis tuberculosa con fistula en un niño de 4 años asociada a escrofuloderma (flechas). (De Pereira C, Cascais M, Felix M, Salgado M: Scrofula in a child, J Pediatr 189:235, 2017.)

El aumento de tamaño de los ganglios se suele producir de forma gradual en las etapas tempranas de la enfermedad ganglionar. Son firmes, pero no duros, pequeños e indoloros. Muchas veces se notan fijos al tejido subyacente o suprayacente. La enfermedad suele ser **unilateral**, pero cabe la posibilidad de afectación bilateral, debido a los patrones de drenaje cruzado de los vasos linfáticos en el tórax y la región inferior del cuello. Conforme progresa la infección, afecta a varios ganglios, lo que da lugar a una masa de ganglios adheridos. No suele haber signos y síntomas sistémicos, aparte de la febrícula. La PCT suele ser positiva, pero la radiografía de tórax resulta normal en el 70% de los casos. El comienzo de la enfermedad es en ocasiones más agudo, con un agrandamiento rápido, hipersensibilidad y fluctuación de los ganglios linfáticos y con fiebre elevada. La presentación inicial rara vez consiste en una masa fluctuante sobre una zona con celulitis o cambios de la coloración cutánea.

La TB ganglionar se puede resolver sin tratamiento, pero la mayoría de las veces progresará a caseificación y necrosis. La cápsula del nódulo se rompe y la infección se extiende a los ganglios adyacentes, lo que suele conducir a formación de tractos sinusales de drenaje, que pueden requerir eliminación quirúrgica. Por lo general, la **linfoadenitis tuberculosa** puede diagnosticarse mediante aspiración con aguja fina (AAF) del ganglio y responde bien al tratamiento antituberculoso, aunque los ganglios linfáticos no recuperan el tamaño normal hasta que transcurren meses o incluso años. La extirpación quirúrgica no siempre es necesaria y debe combinarse con la medicación antituberculosa, puesto que la enfermedad de los ganglios linfáticos solo representa una parte de la infección sistémica.

El diagnóstico definitivo de adenitis tuberculosa suele requerir confirmación histológica o bacteriológica, que se obtiene mejor mediante AAF para cultivo, tinción y estudio histológico. Si la AAF resulta infructuosa para establecer el diagnóstico, entonces está indicada la biopsia por escisión del ganglio afectado. El cultivo del tejido ganglionar solo revela microorganismos en alrededor del 50% de los casos. Otros muchos procesos pueden confundirse con adenitis tuberculosa, como infección por **micobacterias no tuberculosas (MBNT)**, enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), tularemia, brucelosis, toxoplasmosis, infección piógena o causas no infecciosas, como tumores, quistes de la hendidura branquial e hidroma quístico. El problema más frecuente radica en diferenciar entre infección por *M. tuberculosis* y linfoadenitis causada por MBNT en áreas geográficas donde las MBNT son frecuentes. Ambos trastornos se suelen asociar con radiografía de tórax normal y PCT positiva. Un indicio importante para el diagnóstico de adenitis tuberculosa es el enlace epidemiológico con un adulto con diagnóstico de TB contagiosa. En zonas geográficas donde ambas enfermedades son habituales, puede requerirse el cultivo del tejido afectado para establecer la causa exacta de la enfermedad.

Enfermedad del sistema nervioso central

La TB del sistema nervioso central (SNC) es la complicación más seria en niños y provoca la muerte si no se administra un tratamiento rápido y adecuado. La **meningitis tuberculosa** se suele deber a la formación de una lesión caseosa metastásica en la corteza cerebral o en las meninges

durante la fase de diseminación linfohematogena de la infección primaria. La lesión inicial aumenta de tamaño y descarga un pequeño número de bacilos tuberculosos en el espacio subaracnoidal. El exudado gelatinoso resultante infilitra los vasos sanguíneos corticomenígeos y produce inflamación, obstrucción y el consiguiente infarto de la corteza cerebral. El tronco del encéfalo suele ser el sitio de mayor afectación, lo que explica la frecuente disfunción asociada de los pares craneales III, VI y VII. El exudado también interfiere en el flujo normal del líquido cefalorraquídeo (LCR) hacia y desde el sistema ventricular a nivel de las cisternas basilares, lo que conduce a hidrocefalia comunicante. La combinación de vasculitis, infarto, edema cerebral e hidrocefalia origina lesiones graves, que pueden ocurrir de forma gradual o con rapidez. Las anomalías profundas que se producen en el metabolismo electrolítico por pérdida de sal o a causa del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) también contribuyen a la fisiopatología de la meningitis tuberculosa.

La meningitis tuberculosa complica alrededor del 0,3% de las ITB no tratadas en niños. Suele producirse entre los 6 meses y los 4 años, aunque en ocasiones ocurre muchos años después de la infección primaria al romperse uno o más tubérculos subependimarios y descargar bacilos tuberculosos en el espacio subaracnoidal. La progresión clínica de la meningitis tuberculosa puede ser rápida o gradual. El primer caso es más frecuente en lactantes y niños pequeños, que pueden experimentar síntomas durante solo varios días antes del comienzo de la hidrocefalia aguda, las convulsiones y el edema cerebral. Lo más habitual es que los signos y los síntomas progresen con lentitud durante semanas y se dividen en tres fases.

La **primera fase**, que en los casos típicos dura 1-2 semanas, se caracteriza por síntomas inespecíficos como fiebre, cefalea, irritabilidad, somnolencia y malestar general. No hay signos neurológicos focales, aunque los lactantes pueden experimentar estancamiento o retroceso de las marcas del desarrollo. La **segunda fase** suele comenzar de modo más brusco. Las manifestaciones más frecuentes comprenden letargo, rigidez de la nuca, convulsiones, positividad de los signos de Kernig y Brudzinski, hipertonía, vómitos, parálisis de pares craneales y otros signos neurológicos focales. La enfermedad clínica acelerada suele guardar relación con el desarrollo de hidrocefalia, hipertensión intracranal y vasculitis. Algunos niños no muestran signos de irritación meníngea, aunque sí de encefalitis, como desorientación, trastornos del movimiento o alteración del habla. La **tercera fase** está marcada por coma, hemiplejia o paraplejia, hipertensión, postura de descerebración, deterioro de los signos vitales y, en último término, muerte.

El pronóstico de la meningitis tuberculosa está estrechamente relacionado con la fase clínica de la enfermedad en el momento de iniciar el tratamiento. La mayoría de los pacientes en la primera fase tienen una evolución excelente, mientras que la mayor parte de los pacientes en la tercera fase que sobreviven sufren secuelas permanentes; entre ellas, ceguera, sordera, paraplejia, diabetes insípida o retraso mental. El pronóstico de los lactantes jóvenes es en general peor que el de los niños de mayor edad. *Es obligatorio el tratamiento antituberculoso en cualquier niño con meningitis basilar e hidrocefalia, parálisis de pares craneales o ictus sin otra etiología aparente.* Muchas veces, la clave para establecer el diagnóstico correcto es la identificación de un adulto que sufre TB contagiosa en contacto con el niño. Debido al corto periodo de incubación de la meningitis tuberculosa, aún no se ha diagnosticado en muchos casos la enfermedad en el adulto.

Al principio de su curso, el diagnóstico de esta enfermedad puede ser difícil y requiere un grado alto de sospecha por parte del clínico. La PCT es negativa en hasta el 50% de los casos y la radiografía de tórax es normal en el 20-50% de los niños afectados. La prueba de laboratorio más importante para diagnosticar meningitis tuberculosa es el análisis y el cultivo del líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar. El número de leucocitos en el LCR suele ser de 10-500 células/ μ l. Al principio se pueden encontrar leucocitos PMN, pero en la mayoría de los casos predominan los linfocitos. La concentración de glucosa en el LCR es típicamente inferior a 40 mg/dl y rara vez menor de 20 mg/dl. Hay un aumento de la concentración de proteínas, que puede ser extremadamente elevada (400-5.000 mg/dl), por hidrocefalia y bloqueo espinal. Aunque el LCR lumbar es macroscópicamente anómalo, el análisis del LCR ventricular puede revelar niveles químicos y recuento de células normales, debido a que ese líquido se obtiene desde un sitio proximal a la inflamación y la obstrucción. Al inicio de la primera fase, el LCR puede parecerse al de la meningitis aséptica viral y tarda varias semanas en alcanzar perfiles más graves. El éxito del examen microscópico del LCR con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes y del cultivo para micobacterias guarda relación directa con el volumen de la muestra de LCR. No es probable que el análisis o el cultivo de pequeñas cantidades de LCR demuestren la presencia de *M. tuberculosis*. Cuando se pueden obtener 5-10 ml de LCR lumbar, la tinción ácido-alcohol resistente del sedimento es positiva en hasta el 30%

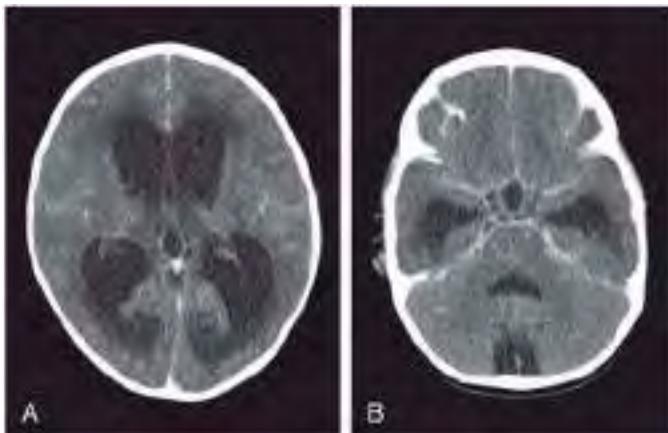


Fig. 242.16 Meningitis tuberculosa en un niño. A y B, TC poscontraste que muestra un realce intenso en la cisterna supraselar, la cisterna sylviana y la cisterna prepontina. Se observa dilatación del sistema ventricular, coherente con hidrocefalia asociada. (De Lerner A, Rajamohan A, Shiroishi MS, et al: *Cerebral infections and inflammation*. En Haaga JR, Boll DT, editors: CT and MRI of the whole body, ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig 10-20.)

de los casos y el cultivo lo es en el 50-70% de los casos. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del LCR y los niveles de ADA pueden mejorar el diagnóstico. Los cultivos de otros líquidos orgánicos pueden contribuir a la confirmación del diagnóstico.

Los estudios radiográficos pueden ayudar en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa. Durante las primeras fases de la enfermedad es posible que la TC y la RM del encéfalo de pacientes con meningitis tuberculosa sean normales. A medida que la enfermedad progresara, el refuerzo basal y la hidrocefalia comunicante con signos de edema cerebral o isquemia focal precoz son los hallazgos más frecuentes (fig. 242.16). Algunos niños pequeños con meningitis tuberculosa tienen uno o varios tuberculomas clínicamente silenciosos, que la mayoría de las veces se localizan en la corteza cerebral o en el tálamo.

Otra manifestación de la TB del SNC es el **tuberculoma**, una masa de tipo tumoral producida por agregación de los tubérculos caseosos que suele manifestarse clínicamente como un tumor encefálico. Los tuberculomas son responsables de hasta el 30% de los tumores encefálicos en algunas áreas del mundo, pero resultan raros en Norteamérica. En adultos suelen tener una localización supratentorial y en niños infratentorial, en la base del encéfalo, cerca del cerebelo (fig. 242.17). Las lesiones suelen ser únicas, aunque a veces se encuentran varias. Los síntomas más frecuentes consisten en cefalea, fiebre, hallazgos neurológicos focales y convulsiones. Por lo general, la PCT es positiva, pero la radiografía de tórax suele ser normal. A veces es necesario realizar la escisión quirúrgica para diferenciar entre tuberculoma y otras masas encefálicas. Sin embargo, la extirpación quirúrgica no es necesaria, ya que la mayoría de los tuberculomas se resuelven con tratamiento médico. Durante las primeras semanas o en el período postoperatorio inmediato se suelen administrar corticoides para disminuir el edema cerebral. En la TC o la RM del encéfalo, los tuberculomas suelen aparecer como lesiones bien delimitadas, rodeadas por una cantidad significativa de edema. El refuerzo por el medio de contraste es con frecuencia impresionante y puede dar a la lesión un aspecto con forma de anillo. Desde la introducción de la TC, se ha reconocido el desarrollo paradójico de tuberculomas en pacientes con meningitis tuberculosa en tratamiento con quimioterapia, en último término eficaz. La causa y la naturaleza de estos tuberculomas se conocen mal, pero se sabe que no representan fracasos del tratamiento antimicrobiano. Esta posibilidad se debe considerar siempre que el estado de un niño con meningitis tuberculosa se deteriore o aparezcan signos neurológicos focales mientras está recibiendo tratamiento. Los corticoides contribuyen al alivio de los signos y los síntomas, en ocasiones intensos. Estas lesiones pueden persistir durante meses o años.

Enfermedad cutánea

La TB cutánea es rara en Estados Unidos, pero tiene una distribución mundial y representa el 1-2% de los casos de TB (v. cap. 685).

Enfermedad ósea y articular

La infección tuberculosa de los huesos y las articulaciones es más frecuente en las vértebras. La manifestación clínica de la **espondilitis tuberculosa** es



Fig. 242.17 Resonancia magnética del cerebro de un niño de 3 años de edad que muestra múltiples tuberculomas protuberanciales.



Fig. 242.18 Tuberculosis de la columna vertebral en un niño pequeño. (De Feder Jr HM, Rigos L, Teti K: *Pott's disease in a Connecticut toddler*, Lancet 388:504–505, 2016.)

la progresión hasta la **enfermedad de Pott**, en la que la destrucción de los cuerpos vertebrales conduce a cifosis con deformidad en forma de joroba (fig. 242.18) (v. cap. 699.4). La **tuberculosis esquelética** representa una complicación tardía de la enfermedad y se ha convertido en una entidad rara desde la introducción de fármacos antituberculosos eficaces, pero es más frecuente en niños que en adultos. Las lesiones óseas tuberculosas pueden recordar a las infecciones piogénicas y micóticas, o a los tumores óseos. Es posible la **afectación ósea multifocal**. La biopsia ósea resulta esencial para confirmar el diagnóstico. Por lo general, no se requiere una intervención quirúrgica para obtener la curación, y el pronóstico es excelente con un tratamiento médico adecuado. También se puede observar una artritis poliarticular estéril (de articulaciones grandes) en pacientes con TB activa en otro sitio.

Enfermedad abdominal y gastrointestinal

La TB de la cavidad oral o de la faringe es muy inusual. La lesión más frecuente es una úlcera indolora en la mucosa, el paladar o las amígdalas, con adenopatías regionales. Rara vez se ha descrito TB de la glándula parótida en países endémicos. La afectación esofágica es poco frecuente en niños, pero se puede asociar con una fistula traqueoesofágica en lactantes. Estas formas de TB suelen estar relacionadas con enfermedad pulmonar extensa y deglución de secreciones respiratorias infecciosas. Cuando no hay

enfermedad pulmonar, se producen por extensión desde ganglios linfáticos mediastínicos o peritoneales.

La **peritonitis tuberculosa**, más frecuente en hombres jóvenes, es poco habitual en adolescentes y aún más rara en niños. La forma generalizada se puede deber a diseminación hematogena subclínica o miliar y la localizada está causada por extensión directa desde un ganglio linfático abdominal, un foco intestinal o lesiones tuberculosas genitourinarias. Rara vez, los ganglios linfáticos, el epíplón y el peritoneo se apelmazan, y es posible palparlos como una masa indolora, irregular y pastosa. Las manifestaciones típicas comprenden dolor o hipersensibilidad abdominal, ascitis, anorexia y fiebre baja. La PCT suele ser positiva. El diagnóstico se puede confirmar mediante paracentesis, con tinciones y cultivos adecuados, pero este procedimiento se debe realizar con cuidado extremo, para evitar la punción de un asa intestinal adherida al epíplón.

La **enteritis tuberculosa** se debe a la diseminación hematogena o la deglución de bacilos tuberculosos procedentes de los pulmones del propio paciente. El yeyuno y el ileon, cerca de las placas de Peyer, y el apéndice son los puntos afectados con más frecuencia. Las lesiones típicas consisten en úlceras superficiales que causan dolor, diarrea o estreñimiento, pérdida de peso y febrícula. La adenitis mesentérica suele complicar el cuadro. Las adenopatías pueden causar obstrucción intestinal o erosionar el epíplón para provocar una peritonitis generalizada. La presentación clínica de la enteritis tuberculosa es inespecífica y similar a otras infecciones y trastornos causantes de diarrea. La enfermedad se debe sospechar en cualquier niño con molestias GI crónicas y PCT o IGRA positivos. Para confirmar el diagnóstico suelen ser necesarios la biopsia con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes y el cultivo de las lesiones.

Enfermedad genitourinaria

La **tuberculosis renal** es rara en niños debido a que tiene un periodo de incubación mínimo de varios años. Los bacilos tuberculosos suelen alcanzar el riñón durante la diseminación linfohematógena. Con frecuencia se recuperan microorganismos en la orina de pacientes con TB miliar y, en algunos casos, con TB pulmonar, sin que exista enfermedad renal parenquimatosa. En la TB renal verdadera se desarrollan pequeños focos caseosos dentro del parénquima renal, que liberan *M. tuberculosis* hacia los túbulos. Se forma una gran masa cerca de la corteza renal, que descarga bacterias a través de una fistula dentro de la pelvis renal. La infección se extiende después localmente a los uréteres, la próstata o los epidídimos. La TB renal suele ser clínicamente silente en sus estadios tempranos, solo caracterizada por piuria estéril y hematuria microscópica. A medida que progresa la enfermedad aparecen disuria, dolor en los flancos o el abdomen y hematuria macroscópica. En muchos casos se produce superinfección por otras bacterias y puede retrasarse el reconocimiento de la TB subyacente. La enfermedad se puede complicar con hidronefrosis o estenosis ureteral. Los cultivos de orina para *M. tuberculosis* son positivos en un 80-90% de los casos, y la tinción ácido-alcohol resistente del sedimento de grandes volúmenes de orina es positiva en el 50-70% de los pacientes. La PCT resulta negativa en hasta el 20% de los pacientes. La urografía o una TC suelen revelar lesiones de masa, dilatación de los uréteres proximales, varios pequeños defectos de llenado e hidronefrosis, si existe estenosis ureteral. La mayoría de las veces la enfermedad es unilateral.

La **tuberculosis del tracto genital** es infrecuente en chicos y chicas pre-púberes. Esta localización se suele deber a diseminación linfohematógena, aunque en ocasiones se produce por extensión directa desde el tracto digestivo o el hueso. Las adolescentes pueden desarrollar TB del tracto genital durante la infección primaria. Los órganos afectados con más frecuencia son las trompas de Falopio (90-100% de los casos), el endometrio (50%), los ovarios (25%) y el cérvix (5%). Los síntomas más habituales consisten en dolor abdominal bajo y dismenorrea o amenorrea. No suele haber manifestaciones sistémicas y la radiografía de tórax es normal en la mayoría de los casos. Por lo general, la PCT es positiva. En los chicos adolescentes, la TB genital causa epididimitis u orquitis. La enfermedad se suele manifestar como una tumefacción nodular unilateral e indolora en el escroto. La afectación del glande es muy rara. La presencia de anomalías genitales y una PCT positiva son sugestivas de TB del tracto genital en los adolescentes, tanto hombres como mujeres.

Embarazo y recién nacido

La TB pulmonar y particularmente la extrapulmonar distinta de la linfadenitis en una mujer embarazada se asocian con un mayor riesgo de prematuridad, retraso en el crecimiento fetal, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal. La **tuberculosis congénita** es infrecuente por-

que el resultado más común de la TB del tracto genital femenino es la infertilidad. La infección primaria en la madre inmediatamente antes o durante el embarazo es más probable que cause infección congénita que la reactivación de una infección previa. La transmisión congénita suele producirse a partir de una lesión en la placenta a través de la vena umbilical, cuando los bacilos tuberculosos infectan el hígado fetal, donde puede producirse un foco primario con afectación ganglionar periportal. Los microorganismos pasan a través del hígado a la circulación principal fetal e infectan muchos órganos. Los bacilos en el pulmón suelen permanecer latentes hasta después del nacimiento, cuando aumentan de modo significativo la oxigenación y la circulación pulmonar. La TB congénita puede estar causada también por la aspiración o ingestión de líquido amniótico infectado. Sin embargo, la vía de infección más frecuente para el neonato es la transmisión aérea posnatal a partir de un adulto con TB pulmonar infecciosa.

Enfermedad perinatal

Los síntomas de TB congénita se pueden presentar al nacer, aunque por lo general comienzan hacia la segunda o la tercera semana de vida. Entre los signos y los síntomas más habituales se encuentran dificultad respiratoria, fiebre, hepatomegalia o esplenomegalia, dificultad para alimentarse, letargo o irritabilidad, adenopatías, distensión abdominal, retraso del crecimiento, exudado ótico y lesiones cutáneas. Las manifestaciones clínicas varían en relación con la localización y el tamaño de las lesiones caseosas. En muchos lactantes, la radiografía de tórax es anormal, la mayoría de las veces con un patrón miliar. Algunos lactantes sin signos pulmonares al principio de la enfermedad desarrollan más tarde anomalías intensas, radiográficas y clínicas. Es frecuente la aparición de adenopatías hiliares y mediastínicas y de infiltrados pulmonares. El 30-50% de los pacientes presentan adenopatías generalizadas y meningitis.

En recién nacidos, la presentación clínica de la TB es similar al cuadro causado por la sepsis bacteriana y por otras infecciones congénitas, como sífilis, toxoplasmosis y citomegalovirus. El diagnóstico se debe sospechar en un lactante con signos y síntomas de infección bacteriana o congénita, cuya respuesta al tratamiento antibiótico y de soporte sea mala y en el que la evaluación para otras infecciones no revele datos significativos. El indicio más importante para el diagnóstico rápido de la TB congénita es la existencia de **antecedentes** maternos o familiares de TB. Muchas veces, la enfermedad de la madre solo se descubre después de sospechar el diagnóstico del recién nacido. En lactantes, al principio la PCT es negativa, pero se puede convertir en positiva al cabo de 1-3 meses. La tinción ácido-alcohol resistente positiva del aspirado gástrico recogido a primera hora de la mañana en un neonato suelde indicar TB. Puede ser útil realizar tinciones ácido-alcohol resistentes directas del exudado del oído medio, la médula ósea, el aspirado traqueal o el tejido obtenido por biopsia (en especial del hígado). El LCR debe analizarse, cultivarse y enviarse para análisis de PCR. La tasa de mortalidad de la TB congénita sigue siendo muy elevada por el retraso en el diagnóstico; si este es precoz y se administra la quimioterapia adecuada, la recuperación es completa en muchos niños.

Enfermedad en niños infectados por VIH

La mayoría de los casos de TB en niños infectados por VIH se han observado en países subdesarrollados. Sin embargo, la tasa de enfermedad tuberculosa en niños infectados por VIH no tratados es 30 veces superior a la de los niños no infectados por VIH en Estados Unidos. El diagnóstico de TB en un niño infectado por VIH puede ser difícil, debido a que la prueba de reactividad cutánea puede resultar negativa (también con IGRA negativo), la confirmación por cultivo es difícil y las manifestaciones clínicas de la TB son similares a las de otras muchas infecciones y diversos trastornos relacionados con el VIH. La TB en los niños infectados por VIH es con frecuencia más grave y progresiva y suele afectar a órganos extrapulmonares. Los hallazgos radiográficos son similares a los de los niños con sistema inmunológico normal, pero resultan más habituales la enfermedad lobular y la cavitación pulmonar. Los síntomas respiratorios inespecíficos, la fiebre y la pérdida de peso representan las manifestaciones más frecuentes. Las tasas de TB resistente a fármacos tienden a ser más elevadas en los adultos con VIH y probablemente lo sean también en niños infectados por este virus. La enfermedad recurrente y la recidiva se dan más frecuentemente en niños infectados por VIH. El pronóstico es generalmente bueno si la enfermedad tuberculosa no está muy avanzada en el momento del diagnóstico y se dispone de fármacos antituberculosos adecuados.

La tasa de mortalidad de los niños con VIH y TB es elevada, en especial cuando el recuento de linfocitos CD4 disminuye. En los adultos, la respuesta inmunitaria frente a la ITB parece potenciar la replicación del VIH y acelerar

la supresión inmunológica causada por el virus. Este aumento de las tasas de mortalidad se atribuye a la infección progresiva por VIH más que a la TB. Por tanto, los niños con VIH y exposición potencial y/o infección reciente deben ser evaluados sin demora y tratados si se diagnostica la TB. Y a la inversa, se deben hacer pruebas para infección simultánea por VIH en todos los niños con enfermedad tuberculosa.

Los niños con infección por VIH que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) están en situación de alto riesgo de desarrollar el **síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria** (SIRI). Se debe sospechar SIRI en los pacientes que experimenten un empeoramiento de los síntomas de la TB mientras están siendo tratados con fármacos antituberculosos (*SIRI paradójico*) o que desarrollen síntomas de TB de nuevo comienzo y datos radiológicos después del comienzo del TARGA (*SIRI desenmascarado*). Los factores que sugieren SIRI son una asociación temporal (en los 3 meses siguientes al comienzo del TARGA), manifestaciones clínicas poco comunes, curso clínico inesperado, exclusión de explicaciones alternativas, evidencia de restablecimiento inmunitario precedente (aumento del recuento de linfocitos CD4) y disminución de la carga viral de VIH. Las manifestaciones clínicas más comunes del SIRI en los niños son fiebre, tos, nuevas lesiones cutáneas, hipertrofia ganglionar en el tórax o el cuello y aparición o aumento de tamaño de tuberculomas en el encéfalo, con o sin meningitis acompañante. El tratamiento del SIRI en los niños VIH positivo con TB debe llevarlo a cabo un clínico con experiencia específica en el tratamiento de la TB.

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

Prueba cutánea de la tuberculina

El desarrollo de hipersensibilidad retardada en la mayoría de las personas infectadas por organismos del complejo *M. tuberculosis* convierte la PCT en un instrumento diagnóstico útil. La **PCT de Mantoux** consiste en la inyección intradérmica de 0,1 ml de derivado proteínico purificado estabilizado con Tween 80. Las células T sensibilizadas por una infección previa se dirigen hacia la piel, donde liberan linfocinas que inducen induración a través de vasodilatación local, edema, depósito de fibrina y reclutamiento de otras células inflamatorias hacia el área. La cantidad de induración producida como respuesta a la prueba debe ser medida por una persona especialmente entrenada 48-72 h después de la administración. En algunos pacientes, la induración comienza pasadas 72 h después de la inyección; esto también se considera un resultado positivo. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a la tuberculina, o a otros constituyentes del preparado, duran poco (menos de 24 h) y no constituyen un resultado positivo. La sensibilidad a la tuberculina aparece entre 3 semanas y 3 meses (la mayoría de las veces en 4-8 semanas) después de la inhalación de los microorganismos.

Los factores relacionados con el huésped, como edad muy joven, malnutrición, inmunosupresión por enfermedad o fármacos, infecciones víricas (sarampión, parotiditis, varicela, gripe), inmunización con vacunas de virus vivos y TB sobreaguada, pueden deprimir la reacción a la prueba cutánea en un niño infectado por *M. tuberculosis*. La administración de corticoides puede disminuir la reacción a la tuberculina, pero el efecto es variable. Aproximadamente el 10% de los niños inmunocompetentes con enfermedad tuberculosa (hasta el 50% de aquellos con meningitis o enfermedad diseminada) no reaccionan inicialmente al derivado proteínico purificado; la mayoría de ellos lo hacen al cabo de varios meses con tratamiento antituberculoso. Los falsos positivos a la tuberculina pueden deberse a una sensibilización cruzada a antígenos de MBNT, que en general prevalecen más en las zonas del mundo más próximas al ecuador. Estas reacciones cruzadas suelen ser transitorias y suelen desaparecer en cuestión de meses o años y producen una induración menor de 10-12 mm, pero pueden producirse mayores áreas de induración. La vacunación previa con bacilos de Calmette-Guérin (BCG) también puede causar una reacción positiva a la PCT, especialmente si se han administrado dos o más vacunaciones con BCG. Alrededor del 50% de los lactantes que reciben la vacuna BCG no desarrollan nunca una reacción positiva a la PCT y en aquellos con prueba inicial positiva la reactividad se suelde desvanecer al cabo de 2-3 años. En niños mayores y adultos que reciben la vacuna BCG es más frecuente que se produzca una reacción positiva a la tuberculina, pero la mayoría de ellos pierden la reactividad en 5-10 años después de la vacunación. Sin embargo, algunos individuos mantienen la reactividad positiva ante la tuberculina por la vacuna BCG durante muchos años. En caso de positividad a la prueba cutánea, la induración suele ser menor de 10 mm, aunque en algunas personas se producen induraciones más grandes.

El tamaño adecuado de la induración indicativo de una PCT de Mantoux positiva varía de acuerdo con los factores de riesgo y epidemiológicos relacionados. En los niños sin factores de riesgo para TB, las reacciones a la

Tabla 242.2

Recomendaciones de la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) o el análisis de liberación de interferón γ (IGRA)^{*} en lactantes, niños y adolescentes[†]

NIÑOS EN LOS QUE ESTÁ INDICADA LA INMEDIATA REALIZACIÓN DE LA PCT O DEL IGRA[†]

Contactos con personas con tuberculosis contagiosa confirmada o sospechada (investigación de contactos)

Niños con signos radiográficos o clínicos sugestivos de enfermedad tuberculosa

Niños inmigrantes de países con infección endémica (p. ej., Asia, Oriente Medio, África, América Latina, países de la antigua Unión Soviética), incluidos los niños de adopción internacional

Niños con antecedentes de viajes a países con infección endémica y contacto importante con individuos indígenas de esos países[‡]

Niños a los que se debe realizar una PCT o un IGRA anuales:

- Niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana

NIÑOS CON MAYOR RIESGO DE PROGRESIÓN DE INFECCIÓN TUBERCULOSA A ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Los niños con otras afecciones médicas, como diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, malnutrición e inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, y los niños que reciben tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF) merecen una consideración especial. En ausencia de una exposición reciente, estos niños no tienen un riesgo mayor de adquirir la infección tuberculosa. En teoría, las deficiencias inmunitarias de base asociadas a estas enfermedades podrían aumentar la posibilidad de progresión a enfermedad grave. En todos estos pacientes deben incluirse los antecedentes iniciales de exposiciones potenciales a la tuberculosis. Si estos antecedentes o los factores epidemiológicos locales sugieren la posibilidad de exposición, debe considerarse la realización inmediata y periódica de la PCT o el IGRA. Deben realizarse una PCT o un IGRA iniciales antes del comienzo del tratamiento inmunosupresor, que incluye la administración prolongada de corticoides, trasplante de órgano, el empleo de los antagonistas o bloqueantes del TNF- α , o la terapia inmunosupresora en cualquier niño que requiera estos tratamientos

*La inmunización con el bacilo de Calmette-Guérin no es una contraindicación para la PCT.

[†]Comenzar con tan solo 3 meses de edad.

[‡]Si el niño se encuentra bien, la PCT o el IGRA deben posponerse hasta 10 semanas después de su vuelta.

De American Academy of Pediatrics: Red book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, AAP, p 831.

prueba cutánea suelen representar resultados falsos positivos. La American Academy of Pediatrics (AAP) y los CDC desaconsejan realizar la prueba de forma sistemática en niños y recomiendan la prueba de tuberculina dirigida selectivamente a los niños en peligro, identificados a través de cuestionarios de cribado periódicos (tabla 242.2). La posible exposición a un adulto con (o con riesgo alto de) TB pulmonar contagiosa es el factor de riesgo más importante para los niños. Los límites del tamaño de la reacción para definir como positivo el resultado de la PCT varían con el riesgo de infección de la persona (tabla 242.3). Para los adultos y los niños con el riesgo más alto de que la infección progrese hasta la enfermedad, la sensibilidad de la PCT es muy importante, mientras que la especificidad es más importante en las personas con riesgo bajo de progresión.

Análisis de liberación de interferón γ

Existen dos pruebas en sangre, T-SPOT.TB (Oxford Immunotec; Marlborough, MA) y Quantiferon-TB (QFT, Qiagen; Germantown, MD), que detectan la generación de IFN-γ por las células T del paciente en respuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 y TB7.7). La prueba QFT mide las concentraciones en sangre total del IFN-γ y la prueba T-SPOT.TB mide el número de linfocitos productores de IFN-γ. Los antígenos de la prueba no están presentes en *M. bovis*-BCG ni en el complejo *M. avium*, los principales grupos de micobacterias medioambientales, por lo que sería de esperar mayor especificidad respecto a las PCT y menos resultados falsos positivos. Ambas pruebas tienen controles internos positivos y negativos. Los controles internos positivos permiten la detección de una respuesta alérgica, que es útil en niños pequeños e inmunocomprometidos. Las res-

Tabla 242.3

Definiciones de los resultados positivos de la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) en lactantes, niños y adolescentes*

INDURACIÓN ≥ 5 MM

Niños en contacto estrecho con personas contagiosas con enfermedad tuberculosa conocida o sospechada

Niños con sospecha de enfermedad tuberculosa:

- Signos en la radiografía de tórax indicativos de enfermedad tuberculosa activa o previa
- Evidencia clínica de enfermedad tuberculosa[†]

Niños en tratamiento inmunosupresor[‡] o con trastornos inmunosupresores, entre ellos la infección por VIH

INDURACIÓN ≥ 10 MM

Niños con mayor riesgo de padecer enfermedad tuberculosa diseminada:

- Niños <4 años
- Niños con otros trastornos médicos, como enfermedad de Hodgkin, linfoma, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o malnutrición (v. tabla 242.2)

Niños con gran exposición a la enfermedad tuberculosa:

- Niños nacidos en regiones del mundo con alta prevalencia
- Niños con exposición frecuente a adultos infectados por VIH, vagabundos, consumidores de drogas ilícitas, personas que viven en residencias, encarcelados o institucionalizados, o trabajadores inmigrantes en granjas
- Niños que viajan a regiones del mundo con alta prevalencia

INDURACIÓN ≥ 15 MM

Niños ≥ 4 años sin ningún factor de riesgo

*Estas definiciones se aplican con independencia de la inmunización previa con BCG; la aparición de eritema en la zona de la PCT no indica un resultado positivo de la prueba. Las pruebas deben leerse a las 48-72 h de su realización.

[†]Demostración por los signos de la exploración clínica o los exámenes de laboratorio, que deben incluir la tuberculosis en el proceso del diagnóstico diferencial (p. ej., meningitis).

[‡]Se incluyen las dosis inmunosupresoras de corticoides o de antagonistas del factor de necrosis tumoral α .

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De la American Academy of Pediatrics: Red book: 2015 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics, p 830.

puestas indeterminadas (QFT)/inválidas (T-SPOT.TB) se producen cuando la muestra de ensayo es negativa, pero el control positivo tiene una actividad insuficiente, o cuando el control negativo tiene una actividad de fondo elevada. Los resultados indeterminados o inválidos también son producidos por factores técnicos (p. ej., insuficiente agitación de los tubos QFT, tiempo de procesamiento retrasado). La mayoría de los estudios encuentran tasas indeterminadas o inválidas del 0-10% en niños, que están relacionadas con la edad y el estado inmunológico del niño. En niños de menos de 2 años, las tasas indeterminadas pueden llegar al 8,1%, frente al 2,7% en los niños mayores, aunque los estudios más recientes generalmente muestran tasas mucho más bajas. *Un resultado indeterminado o inválido del IGRA no es ni negativo ni positivo y no puede ser utilizado para guiar las decisiones de tratamiento.*

Al igual que la PCT, los IGRA no pueden diferenciar entre infección tuberculosa y enfermedad. Estas pruebas tienen dos claras ventajas: la necesidad de un único encuentro con el paciente y la ausencia de reacción cruzada con la vacunación con BCG y la mayoría de las otras micobacterias, aumentando así la especificidad de la prueba de PCT. Los estudios que comparan el rendimiento de IGRA y PCT en niños han mostrado una sensibilidad comparable (85% en niños confirmados por cultivo) entre las dos pruebas y una especificidad superior de IGRA (95% frente al 49%) en niños inmunizados con BCG y de bajo riesgo.

Ni la PCT ni el IGRA funcionan bien en lactantes y niños pequeños que están desnutridos, gravemente inmunocomprometidos o que presentan una enfermedad tuberculosa diseminada. Los estudios han evaluado el IGRA en niños pequeños y apoyan su uso en niños de 2 a 5 años. Entre los niños inmunocompetentes de 0 a 5 años con TB confirmada por cultivo, el 60% de los niños de menos de 2 años tuvieron un QFT positivo en comparación con el 100% de los niños de 2-5 años, tasas comparables a las de la PCT.

Estudios adicionales en niños sanos expuestos menores de 5 años han mostrado que la correspondencia del IGRA y la PCT alcanza el 89%, y se ha confirmado que el rendimiento del IGRA es adecuado en niños de

Tabla 242.4

Recomendaciones acerca del empleo de la prueba cutánea de la tuberculina (PCT) y el análisis de liberación de interferón γ (IGRA) en niños

PCT preferida, IGRA aceptable

- Niños <2 años de edad*

IGRA preferida, PCT aceptable

- Niños >2 años de edad que han recibido la vacuna BCG
- Niños >2 años de edad que tienen una alta probabilidad de volver para la lectura de la PCT

Se deben considerar la PCT y el IGRA cuando:

Los IGRA inicial y repetido son indeterminados o inválidos

La prueba inicial (PCT o IGRA) es negativa y:

- La sospecha clínica de enfermedad tuberculosa es de moderada a alta[†]
- El niño tiene factores de riesgo de TB y está en alto riesgo de progresión y de un mal desenlace (especialmente en tratamiento con agentes biológicos inmunomoduladores, p. ej., antagonistas del TNF- α)[†]

La PCT inicial es positiva y:

- >2 años de edad e historia de vacunación con BCG
- Se requieren más pruebas para aumentar la adherencia al tratamiento

*Algunos expertos no utilizan IGRA en niños menores de 2 años debido a la relativa falta de datos para este grupo de edad y al alto riesgo de progresión a la enfermedad.

[†]Un resultado positivo en cualquiera de las pruebas se considera significativo en estos grupos.

BCG, bacilo de Calmette-Guérin; TB, tuberculosis; TNF, factor de necrosis tumoral.

Adaptada de Starke JR, AAP Committee of Infectious Diseases: Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children, *Pediatrics* 134(6):e1771, 2014.

2 a 5 años. Por tanto, la mayoría de los expertos apoyan el uso de IGRA para la evaluación de ITB en niños jóvenes con bajo riesgo de infección, especialmente en aquellos que hayan sido vacunados con BCG. También se prefieren los IGRA en los niños que probablemente no vuelvan para la lectura de la PCT. *El uso de PCT e IGRA debe considerarse en los niños en los que la PCT o el IGRA iniciales son negativos y es elevada la sospecha de enfermedad tuberculosa o de riesgo de progresión a enfermedad*, así como en los niños con un resultado inicial indeterminado y en una prueba repetida de IGRA; en los niños de 2 años o más que tienen una PCT positiva y han recibido la vacuna BCG; en los que la familia se muestra reacia a tratar la infección a tenor de un resultado de PCT solo, y en los que se sospeche enfermedad micobacteriana no tuberculosa (tabla 242.4). La mayoría de los estudios no han demostrado una diferencia significativa consistente entre los dos IGRA disponibles comercialmente, y los CDC no recomiendan ninguno preferentemente. Debido a las limitaciones del coste, la OMS no aprueba el uso del IGRA en los países de ingresos bajos y medios, ni siquiera en aquellos con una alta prevalencia de TB.

MUESTREO, SENSIBILIDAD Y CULTIVO MICOBACTERIANOS

La confirmación más específica de TB pulmonar es el aislamiento de *M. tuberculosis* a partir de una muestra clínica. Las muestras de esputo para cultivo deben recogerse de adolescentes y de niños mayores con capacidad para expectorar. El esputo inducido con un nebulizador a chorro, solución salina inhalada y percusión torácica seguido de aspiración nasofaríngea es eficaz en niños de incluso solo 1 año. La inducción del esputo proporciona muestras tanto para cultivo como para tinción de bacilos ácido-alcohol resistentes. La muestra para cultivo tradicional en niños de corta edad es el ácido gástrico matinal obtenido antes de que el niño se haya incorporado y el peristaltismo haya vaciado el estómago de las secreciones respiratorias acumuladas que han sido tragadas durante la noche. Sin embargo, incluso en condiciones óptimas, tres aspirados gástricos matinales proporcionan microorganismos en menos del 50% de los casos. Es menor aún el rendimiento del cultivo obtenido por broncoscopía, pero este procedimiento puede revelar una enfermedad endobronquial o una fistula. *Los cultivos negativos nunca excluyen el diagnóstico de TB en un niño*. La presencia de una PCT o un IGRA positivos, una radiografía torácica anormal compatible con TB y el antecedente de exposición reciente a un adulto con TB infecciosa son altamente sugestivos del diagnóstico clínico de enfermedad tuberculosa. En el caso de haber identificado un probable caso origen adulto, se pueden

utilizar los resultados de la prueba de sensibilidad del aislado del adulto para determinar el mejor régimen terapéutico para el niño, excepto en áreas de incidencia muy elevada, donde el caso de la fuente aparente podría no ser el real. Los cultivos deben obtenerse siempre del niño cuando se desconozca el caso origen, haya múltiples casos origen posibles o el caso origen tenga TB resistente posible o confirmada.

El mejor modo de confirmar la TB extrapulmonar es con un cultivo positivo. Sin embargo, en muchas formas de TB, el rendimiento del cultivo es de solo un 25-50%, y un diagnóstico probable es por una combinación de signos y síntomas clínicos, análisis de líquidos orgánicos cuando sea posible, datos radiográficos o histopatológicos de TB y eliminación de otros posibles diagnósticos.

Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos

La principal prueba de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) estudiada en niños con TB es la PCR, que utiliza secuencias de ADN específicas como marcadores de microorganismos. En comparación con un diagnóstico clínico de TB pulmonar en niños, la sensibilidad de la PCR es del 25-83% y la especificidad es del 80-100%. Un resultado negativo en la PCR nunca elimina el diagnóstico de TB, y el diagnóstico no se confirma por un resultado positivo en una PCR.

El **GeneXpert MTB/RIF** (Xpert; Cepheid, Sunnyvale, CA) es un ensayo de PCR en tiempo real para *M. tuberculosis* que simultáneamente detecta **resistencia a la rifampicina**, que con frecuencia se utiliza como indicador de TB multirresistente. Este ensayo utiliza un sistema de cartucho incorporado, que proporciona resultados a partir de muestras directas en 2 h y depende menos del operario que los métodos tradicionales de detección por PCR. La sensibilidad y la especificidad de Xpert fueron del 72-77% y el 99% en adultos con extensiones negativas para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en el esputo y del 98-99% y el 99-100% en adultos con extensiones positivas para BAAR en el esputo, respectivamente. Los estudios pediátricos ponen de manifiesto que, en comparación con los cultivos, la sensibilidad y la especificidad de Xpert es del 62 y el 98% en esputos inducidos o expectorados y del 66 y el 98% en aspiraciones gástricas, respectivamente. Comparado con la microscopía de extensiones, Xpert mejoró la sensibilidad en la detección de casos de TB pediátrica en un 36-44%. La sensibilidad y la especificidad de Xpert para detectar resistencia a rifampicina en muestras de esputo de adultos con TB es del 86% y el 98%, respectivamente. Aunque los cartuchos para el sistema Xpert son caros, ofrecen la ventaja de una rápida detección de TB multirresistente y son especialmente útiles en contextos que no poseen infraestructura de laboratorio. En entornos de bajos recursos, el Xpert puede reemplazar a la microscopía de extensiones. Sin embargo, el sistema no debe sustituir nunca a los cultivos micobacterianos ni a los estudios de sensibilidad a los fármacos.

TRATAMIENTO

Los principios básicos del tratamiento de la TB en niños y adolescentes son los mismos que los del tratamiento en adultos. Se emplean varios fármacos para lograr una curación relativamente rápida y prevenir la aparición de resistencia farmacológica secundaria durante el tratamiento (**tablas 242.5 y 242.6**). La elección del régimen depende de la extensión de la enfermedad, las características del huésped y la probabilidad de aparición de resistencia a los fármacos (v. cap. 241 y **tabla 241.1**). Como recomiendan la OMS y la AAP, el *tratamiento estándar de la TB intratorácica (enfermedad pulmonar y/o linfoadenopatía hilar) en niños es un régimen de 6 meses con isoniazida y rifampicina, suplementado durante los 2 primeros meses de tratamiento con pirazinamida y etambutol*. En varios ensayos clínicos se ha demostrado que esta pauta proporciona una tasa de éxitos próxima al 100%, con una incidencia de reacciones adversas clínicamente significativas inferior al 2%. Un régimen con solo isoniazida y rifampicina durante 9 meses también es eficaz para tratar la TB sensible a los fármacos, pero la necesidad de un tratamiento más largo, los problemas de cumplimiento por parte de los pacientes y la falta relativa de protección contra la posible resistencia al fármaco inicial han hecho que se favorezca el tratamiento de regímenes con medicaciones adicionales durante un corto periodo de tiempo. La mayoría de los expertos recomiendan la observación directa de la administración de los fármacos, lo que significa que un profesional sanitario observe cuando el paciente toma los medicamentos. Bajo **observación directa del tratamiento (ODT)**, la administración intermitente (dos o tres veces a la semana) del fármaco después de un periodo inicial de solo 2 semanas de tratamiento diario es tan eficaz en niños con TB sensible al tratamiento como el tratamiento diario durante el ciclo completo.

La **tuberculosis extrapulmonar** suele estar causada por un pequeño número de micobacterias. En general, el tratamiento para la mayoría de las formas de TB extrapulmonar en niños, entre ellas la linfoadenopatía cervical, es el mismo que se emplea para la TB pulmonar. *Representan excepciones la TB ósea y articular, la diseminada y la del SNC, sobre las que no existen datos adecuados para recomendar 6 meses de tratamiento. Estas afecciones se tratarán entre 9 y 12 meses.* Con frecuencia, el desbridamiento quirúrgico en la enfermedad ósea y articular, así como la derivación ventriculoperitoneal del LCR en la enfermedad del SNC, pueden ser complementos necesarios del tratamiento médico.

No se ha establecido el tratamiento óptimo para la TB en niños con VIH. Los adultos seropositivos con TB pueden tratarse con pautas estándar, que incluyen isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. La duración total del tratamiento debe ser de 6-9 meses, o hasta 6 meses después de la negativización de los cultivos de esputos (lo que sea más largo). Los datos sobre casos pediátricos se limitan a series relativamente pequeñas. *La mayoría de los expertos creen que los niños infectados por VIH con TB sensible a los fármacos deben recibir la pauta estándar con cuatro fármacos durante los 2 primeros meses,*

Tabla 242.5 Fármacos utilizados con más frecuencia en el tratamiento de la tuberculosis en lactantes, niños y adolescentes

FÁRMACO	FORMAS DE DOSIFICACIÓN	DOSIS DIARIA (mg/kg)	DOSIS 2 VECES A LA SEMANA (mg/kg/dosis)	DOSIS MÁXIMA	REACCIONES ADVERSAS
Etambutol	Comprimidos: 100 mg 400 mg	20	50	2,5 g	Neuritis óptica (en general reversible), disminución de la discriminación de los colores rojo-verde, alteraciones del tubo digestivo, hipersensibilidad
Isoniazida*	Comprimidos ranurados: 100 mg 300 mg Jarabe: 10 mg/ml	10-15†	20-30	300 mg/día 900 mg, 2 veces a la semana	Elevación leve de las enzimas hepáticas, hepatitis [†] , neuritis periférica, hipersensibilidad
Pirazinamida*	Comprimidos ranurados: 500 mg	30-40	50	2 g	Efectos hepatotóxicos, hiperuricemia, artralgias, molestias gastrointestinales
Rifampicina*	Cápsulas: 150 mg 300 mg Jarabe formulado a partir de las cápsulas	15-20	15-20	600 mg	Coloración anaranjada de las secreciones o de la orina, tinción de las lentes de contacto, vómitos, hepatitis, reacción seudogripal, trombocitopenia, prurito Posible ineficacia de los anticonceptivos orales

*El Rifamate es una cápsula que contiene 150 mg de isoniazida y 300 mg de rifampicina. Dos cápsulas proporcionan la dosis diaria habitual del adulto (>50 kg) de cada fármaco. El Rifater, en Estados Unidos, es una cápsula que contiene 50 mg de isoniazida, 120 mg de rifampicina y 300 mg de pirazinamida. También se dispone de isoniazida y rifampicina para administración parenteral. Muchos expertos recomiendan el uso de una dosis diaria de rifampicina de 20-30 mg/kg/día para lactantes y niños pequeños y para formas graves de tuberculosis como la meningitis y la enfermedad diseminada.

[†]Puede aumentarse la incidencia de efectos hepatotóxicos cuando se utiliza isoniazida en dosis superiores a 10 mg/kg/día en combinación con rifampicina.

De American Academy of Pediatrics: Red book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, AAP, p 842.

Tabla 242.6

Fármacos utilizados con menor frecuencia en el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos en lactantes, niños y adolescentes*

FÁRMACOS	DOSIFICACIÓN, PRESENTACIÓN	DOSIS DIARIA (mg/kg)	DOSIS MÁXIMA	REACCIONES ADVERSAS
Ácido paraaminosalicílico (PAS)	Sobres: 3 g	200-300 (2-4 veces al día)	10 g	Alteraciones del tubo digestivo, hipersensibilidad, efectos hepatotóxicos
Amikacina [†]	Viales: 500 mg, 1 g	15-30 (administración i.v. o i.m.)	1 g	Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos
Bedaquilina	Comprimidos: 100 mg	Adultos y niños ≥12 años, >33 kg: 400 mg durante 14 días, después 200 mg 3 veces a la semana durante 22 semanas		QTc prolongado, niveles reducidos con la coadministración de efavirenz
Capreomicina [†]	Viales: 1 g	15-30 (administración i.m.)	1 g	Toxicidad auditiva y vestibular y efectos nefrotóxicos
Cicloserina	Cápsulas: 250 mg	10-20, administrados en dos dosis divididas	1 g	Psicosis, cambios de personalidad, convulsiones, exantema
Clofazimina	Cápsulas blandas: 50 mg 100 mg	2-3 mg/kg/día	100 mg	QTc prolongado, pigmentación cutánea reversible
Delamanida	Comprimidos: 50 mg 100 mg	Adultos y niños ≥13 años, ≥35 kg: 100 mg 2 veces al día Niños 6-12 años, 20-34 kg: 50 mg 2 veces al día		QTc prolongado, efectos adversos con hipoalbuminemia, evitar si alergia a metronidazol
Estreptomicina [†]	Viales: 1 g 4 g	20-40 (administración i.m.)	1 g	Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos, exantema
Etionamida	Comprimidos: 250 mg	15-20, administrados en 2-3 dosis divididas	1 g	Alteraciones del tubo digestivo, efectos hepatotóxicos, reacciones de hipersensibilidad, hipotiroidismo
Kanamicina	Viales: 75 mg/2 ml 500 mg/2 ml 1 g/3 ml	15-30 (administración i.m. o i.v.)	1 g	Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos
Levofloxacino	Comprimidos: 250 mg 500 mg 750 mg Solución oral: 25/ml Viales: 25 mg/ml	Adultos: 750-1.000 mg (1 vez al día) Niños: 15-20 mg/kg/día	1 g	Efectos teóricos sobre el cartílago en crecimiento, dolor articular, alteraciones del tubo digestivo, exantema, cefalea, inquietud, confusión
Linezolid	Comprimidos: 400 mg 600 mg Jarabe: 20 mg/ml	Niños ≥12 años: 10 mg/kg/día Niños <12 años: 10 mg/kg 2 veces al día	600 mg	Supresión de la médula ósea, neuropatía periférica, acidosis láctica, toxicidad potencial solapada con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa
Moxifloxacino	Comprimidos: 400 mg Solución i.v.: 400 mg/250 ml en solución salina al 0,8%	Adultos y adolescentes: 400 mg Niños: 7,5-10 mg/kg/día	400 mg	Artropatía, artritis
Ofloxacino	Comprimidos: 200 mg 300 mg 400 mg Viales: 20 mg/ml 40 mg/ml	Adultos y adolescentes: 800 mg Niños: 15-20 mg/kg/día	800 mg	Artropatía, artritis

i.m., intramuscular; i.v., intravenoso.

*Estos fármacos deben utilizarse mediante consulta con un especialista en tuberculosis.

[†]Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

De American Academy of Pediatrics: *Red book: 2018 report of the Committee on Infectious Diseases*, ed 30. Elk Grove Village, IL, 2015, AAP, p 843-844; y Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Seddon JA, et al: New/repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations, *Am J Respir Crit Care Med* 195(10):1300-1310, 2017.

y después isoniazida y rifampicina hasta completar un total de al menos 9 meses. Sin embargo, todos los tratamientos deben ser diarios, no intermitentes. Al parecer, los niños con infección por VIH experimentan reacciones adversas a los fármacos antituberculosos con más frecuencia y necesitan vigilancia estrecha durante el tratamiento. La administración conjunta de rifampicina y algunos fármacos antirretrovirales conduce a concentraciones subterapéuticas en sangre de los inhibidores de la proteasa y de los inhibidores no nucleosídicos

de la transcriptasa inversa y a niveles tóxicos de rifampicina. No se recomienda la administración simultánea de esos fármacos. El tratamiento de los niños con VIH suele ser empírico y se basa en la información epidemiológica y radiográfica, puesto que el aspecto en las radiografías de otras complicaciones pulmonares de la infección por VIH en niños, como la neumonitis intersticial linfoides y la neumonía bacteriana, puede ser similar al de la TB. Si no es posible excluir la TB, se debe considerar el tratamiento.

Tuberculosis resistente a fármacos

En muchas áreas del mundo, entre ellas Norteamérica, la incidencia de TB resistente a fármacos es cada vez mayor. Existen dos tipos principales de resistencia a los fármacos. La **resistencia primaria** ocurre cuando una persona se infecta con una cepa de *M. tuberculosis* resistente a un fármaco particular. La **resistencia secundaria** se produce cuando el microorganismo resistente emerge como población bacteriana dominante durante el tratamiento. Las principales causas de resistencia farmacológica secundaria son el cumplimiento deficiente del tratamiento por parte del paciente y la prescripción de un régimen inadecuado por parte del médico. Es más probable que el hecho de no tomar según lo prescrito un determinado fármaco conduzca a resistencia secundaria que la falta de cumplimiento en la toma de todos los fármacos. La resistencia secundaria es rara en niños debido al tamaño pequeño de la población de micobacterias. Por tanto, la mayoría de los casos de resistencia en niños son primarios y los patrones de resistencia entre ellos tienden a ser similares a los hallados entre los adultos de la misma población. Los factores predictores principales de TB resistente a fármacos entre adultos son la historia de tratamiento antituberculoso previo, la infección simultánea por VIH y la exposición a otro adulto con TB contagiosa resistente a fármacos.

El tratamiento de la TB resistente a fármacos solo tiene éxito cuando se administran por lo menos dos fármacos bactericidas frente a los que sea sensible la cepa de M. tuberculosis causal. Cuando un niño tiene una posible TB resistente a fármacos, por lo general se deben administrar inicialmente al menos cuatro o cinco fármacos hasta que se determine el patrón de sensibilidad y se pueda diseñar un régimen más específico. El plan terapéutico específico se debe individualizar para cada paciente de acuerdo con los resultados de los antibiogramas en los aislados del niño o del caso origen adulto. *Un tratamiento de 9 meses con rifampicina, pirazinamida y etambutol suele ser adecuado para la TB resistente a isoniazida en niños. Cuando existe resistencia a isoniazida y rifampicina, la duración total del tratamiento se debe extender a 12-24 meses, y no se debe emplear la pauta de administración intermitente.* En 2016, la OMS aprobó un régimen de tratamiento más corto, de 9 a 12 meses, para adultos y niños con TB multirresistente que no habían sido tratados previamente con medicamentos de segunda línea o en los que la resistencia a las fluoroquinolonas de segunda línea o a los agentes inyectables fuese poco probable. Esta recomendación se basó en los resultados de estudios observacionales en adultos y se extrapoló para su uso en niños sobre la base de la plausibilidad biológica.

En el tratamiento de segunda línea para la tuberculosis multirresistente en niños, hay un uso creciente de nuevos medicamentos antituberculosos (bedaquilina y delamanida) y medicamentos con nuevos propósitos (linezolid y clofazimina). La **delamanida** está aprobada para su uso en niños de 6 años y mayores y de 20 kg y más en los que no se puede utilizar un régimen de cuatro medicamentos más pirazinamida debido a la resistencia a los medicamentos, en aquellos que experimentan una intolerancia significativa a los medicamentos o en aquellos con alto riesgo de fracaso del tratamiento. Hay menos pruebas para apoyar el uso de la **bedaquilina** en niños. Se considera aceptable en niños de 12 años de edad y mayores y que pesan más de 33 kg, con las mismas indicaciones especificadas para la delamanida. Se recomienda un electrocardiograma de referencia y la monitorización del QTc en pacientes que reciben bedaquilina o delamanida. Tanto el **linezolid** como la **clofazimina** se consideran ahora agentes centrales de segunda línea en los regímenes de tratamiento para niños con TB multirresistente. Ambos fármacos requieren un control minucioso para detectar efectos adversos y toxicidad. El pronóstico de la TB resistente a uno o a varios fármacos en niños suele ser bueno si la resistencia se identifica pronto en el curso del tratamiento, se administran fármacos adecuados bajo ODT, las reacciones adversas a los mismos son menores y el niño y la familia cuentan con una red de apoyo. El tratamiento de la TB resistente a fármacos en niños siempre debe ser dirigido por un clínico con experiencia específica en la terapéutica de la TB.

Corticoides

Los corticoides son útiles en el tratamiento de algunos niños con enfermedad tuberculosa. Resultan más beneficiosos cuando la reacción inflamatoria del huésped contribuye de modo significativo al daño tisular o al deterioro de la función de los órganos. Existen indicios convincentes de que los corticoides disminuyen la mortalidad y las secuelas neurológicas a largo plazo en algunos pacientes con **meningitis tuberculosa** al reducir la vasculitis, la inflamación y, en último término, la presión intracraneal. El descenso de la presión intracraneal limita el daño tisular y favorece la circulación de los fármacos antituberculosos a través del encéfalo y las meninges. Los ciclos cortos de corticoides pueden ser eficaces en niños con **tuberculosis endobronquial**,

que causa dificultad respiratoria, enfisema localizado o lesiones pulmonares segmentarias. En varios ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado que los corticoides pueden aliviar los síntomas y la constricción asociados con el **derrame pericárdico** tuberculoso agudo. Estos fármacos pueden producir una mejoría espectacular de los síntomas en algunos pacientes con derrame pleural tuberculoso y desviación del mediastino. Sin embargo, es probable que no se modifique el curso a largo plazo de la enfermedad. Algunos niños con **tuberculosis miliar** grave mejoran de forma drástica con los corticoides si la reacción inflamatoria es tan grave que causa bloqueo alveolocapilar. No existen pruebas convincentes que apoyen una preparación específica de corticoides. El fármaco utilizado con más frecuencia es la **prednisona**, 1-2 mg/kg/día v.o., en una o dos dosis fraccionadas durante 4-6 semanas y posterior supresión gradual.

Cuidados de soporte

Los niños en tratamiento requieren vigilancia cuidadosa para favorecer el **cumplimiento** del mismo, vigilar la posible aparición de reacciones tóxicas y comprobar que los fármacos administrados son adecuados. Es importante una **nutrición** correcta. Los pacientes deben acudir a consultas mensuales, donde se les proporcionará justo la medicación necesaria hasta la siguiente visita. La **guía anticipada** sobre la administración de los medicamentos a niños es crucial. El médico debe prever las dificultades que pueda experimentar la familia para administrar varios medicamentos nuevos y elegir presentaciones adecuadas para un niño pequeño. El clínico debe comunicar todos los casos de sospecha de TB en un niño al departamento de sanidad local, para asegurar que el paciente y la familia reciban una atención y una evaluación adecuadas.

La **falta de cumplimiento** del tratamiento es el principal problema de la terapéutica de la TB. Se debe informar al paciente y a la familia sobre lo que se espera de ellos mediante instrucciones verbales y escritas suministradas en términos claramente comprensibles. Cerca del 30-50% de los pacientes en tratamiento a largo plazo incumplen de manera significativa la toma de los medicamentos autoadministrados y los clínicos no suelen ser capaces de determinar por adelantado qué pacientes no cumplirán el tratamiento. Es preferible la ODT por el departamento de sanidad local.

Infección por *Mycobacterium tuberculosis*

En la formulación de las recomendaciones sobre la terapia de la ITB, a menudo denominada *infección tuberculosa latente*, en los niños se deben considerar los siguientes aspectos de la historia natural y del tratamiento: 1) los lactantes y los niños menores de 5 años de edad con ITB se han infectado recientemente; 2) el riesgo de progresión a enfermedad es elevado; 3) los lactantes con ITB sin tratamiento tienen una posibilidad de hasta el 40% de desarrollar la enfermedad tuberculosa; 4) el riesgo de progresión disminuye gradualmente a lo largo de la infancia hasta la adolescencia, cuando el riesgo aumenta; 5) los lactantes y los niños muy pequeños tienen más probabilidades de padecer formas graves de TB, como meningitis y enfermedad diseminada; y 6) los niños con ITB están sometidos al riesgo de desarrollar la enfermedad durante más años que los adultos. Debido a estos factores y al excelente perfil de seguridad de la isoniazida, la rifampicina y la rifapentina en los niños, existe una tendencia errónea al sobretratamiento en los lactantes, los niños pequeños y los adolescentes.

Los regímenes de tratamiento principales de la ITB utilizados en niños son: **isoniazida** durante 6-9 meses (diaria, o dos veces a la semana bajo ODT), **rifampicina** e isoniazida diarias durante 3 meses, rifampicina diaria durante 4-6 meses o **rifapentina** e isoniazida una vez a la semana, con un total de 12 dosis. El tratamiento con isoniazida para la ITB parece ser más eficaz en los niños que en los adultos y existen varios ensayos clínicos de gran tamaño que han demostrado una reducción del riesgo del 70-90%. El riesgo de hepatitis relacionada con la isoniazida, la rifampicina y la rifapentina es mínimo en los lactantes, los niños y los adolescentes, que toleran el fármaco mejor que los adultos.

El análisis de los datos procedentes de varios estudios demuestra que la eficacia disminuye de forma significativa si la isoniazida se toma durante menos de 9 meses. Sin embargo, el estándar internacional es 6 meses de tratamiento con isoniazida debido a consideraciones de los recursos. La isoniazida administrada dos veces por semana se ha utilizado ampliamente para tratar la ITB en los niños, en especial escolares y contactos próximos al paciente caso. Se debe considerar la ODT cuando haya escasa probabilidad de que el niño y la familia cumplan la autoadministración diaria o si el niño corre un riesgo especialmente elevado de desarrollo rápido de la enfermedad (recién nacidos y lactantes, contactos recientes, niños inmunodeprimidos). En los niños sanos que reciben isoniazida, pero que no toman ningún otro fármaco potencialmente hepatotóxico, no son necesarios ni la monitorización bioquímica de rutina ni el aporte com-

plementario de piridoxina. En Europa se ha utilizado un régimen diario de 3 meses con rifampicina e isoniazida y los datos programáticos sugieren que el tratamiento es eficaz, pero este régimen no se recomienda en Estados Unidos. Se utiliza frecuentemente rifampicina sola durante 4-6 meses para el tratamiento de la ITB en lactantes, niños y adolescentes. Este régimen se utiliza con mayor frecuencia cuando se prefiere un régimen de tratamiento más corto y autoadministrado, en los casos de intolerancia a la isoniazida o cuando el niño ha tenido contacto con un caso origin infectado con un microorganismo resistente a la isoniazida, pero sensible a la rifampicina. La rifapentina es una rifamicina con una semivida muy larga, lo que permite la administración semanal junto con isoniazida. Los estudios han demostrado que 12 dosis de isoniazida y rifapentina una vez a la semana son tan eficaces en el tratamiento de la ITB y tan seguras como 9 meses de isoniazida diaria en niños de tan solo 2 años. Este régimen está empezando a ser el preferido para el tratamiento de la ITB en niños con edad apropiada que están expuestos a un contacto con una presunta TB pansensible. Por el riesgo de selección de aislados resistentes al omitir dosis intermitentes de rifamicinas, este régimen de tratamiento se recomienda en la actualidad solamente bajo ODT por los departamentos de salud locales. Los estudios han revelado que los regímenes de tratamiento más cortos para la ITB en niños son tan eficaces como 9 meses de isoniazida y se asocian con tasas superiores de finalización del tratamiento.

En niños con infección tuberculosa multirresistente, el régimen dependerá del perfil de sensibilidad a los fármacos del microorganismo del caso; se debe consultar con un experto en TB.

Se han publicado unos pocos estudios controlados acerca de la eficacia de cualquier forma de tratamiento de la ITB en los niños infectados por VIH. Se recomienda una pauta de 9 meses de isoniazida diaria. La mayoría de los expertos recomiendan que cuando los niños infectados por VIH sean tratados con isoniazida se realice monitorización de rutina de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas y se les administre piridoxina. No se conoce la duración óptima del tratamiento con rifampicina en los niños infectados por VIH con ITB, pero muchos expertos recomiendan un ciclo de al menos 6 meses.

Se debe administrar isoniazida a los niños menores de 5 años con resultado negativo en la PCT o en el IGRA, pero que han tenido exposición reciente a un adulto con enfermedad tuberculosa potencialmente contagiosa. Esta práctica es frecuentemente conocida como **profilaxis ventana**. Para cuando la sensibilidad retardada se desarrolla (2-3 meses), un niño sin tratamiento ya puede haber desarrollado una TB grave. En estos niños se repiten la PCT o el IGRA 8-10 semanas después de que se haya interrumpido el contacto con el caso origen (entendiendo como *contacto interrumpido* la separación física o la administración de un tratamiento inicial adecuado del caso origen). Si el resultado de la segunda prueba es positivo, el niño debe completar un ciclo de tratamiento para la ITB (ya sean 9 meses de isoniazida o una de las opciones de tratamiento más cortas). Si se inicia un nuevo ciclo de tratamiento para la ITB (ya sean 4 meses de rifampicina o 12 dosis semanales de isoniazida y rifapentina), la fecha de inicio del tratamiento es el primer día del nuevo régimen. Si el resultado de la segunda prueba es negativo, se puede interrumpir el tratamiento de la ITB.

PREVENCIÓN

La primera prioridad de cualquier programa de control de la TB debe ser la identificación y el tratamiento de los casos, lo que interrumpe la transmisión de la infección entre los contactos íntimos. Todos los niños y los adultos con síntomas sugestivos de enfermedad tuberculosa y los que estén en contacto íntimo con un adulto con sospecha de una TB pulmonar contagiosa requieren que se estudie una posible ITB (mediante PCT o IGRA) y que sean evaluados lo antes posible. Como media, el 30-50% de los contactos domésticos de casos contagiosos están infectados y el 1% de los contactos tienen ya enfermedad franca. Este esquema se basa en una respuesta eficaz y adecuada de la sanidad pública y en la disponibilidad de recursos. Los niños, en particular los lactantes de menor edad, deben recibir prioridad alta durante las investigaciones de contactos, puesto que su riesgo de infección es elevado y experimentan una probabilidad más alta de desarrollar con rapidez formas graves de TB.

La prueba masiva de grupos grandes de niños para detectar ITB es un proceso ineficiente. Cuando se prueban grupos grandes de niños con riesgo bajo de TB, la gran mayoría de las pruebas cutáneas positivas son en realidad falsos positivos, por la variabilidad biológica o sensibilización cruzada con MBNT. Sin embargo, es aconsejable realizar pruebas en grupos de alto riesgo de adultos o niños, ya que la mayoría de estas personas con positividad para la PCT o el IGRA tienen ITB. La prueba solo está justificada si se cuenta con mecanismos eficaces para asegurar la evaluación adecuada y el tratamiento de las personas con resultado positivo.

Vacunación con bacilo de Calmette-Guérin

La única vacuna disponible contra la TB es la vacuna BCG. El microorganismo original era una cepa de *M. bovis* atenuada mediante subcultivo cada 3 semanas durante 13 años. Esta cepa se distribuyó a decenas de laboratorios, que continuaron el subcultivo del microorganismo en diferentes medios y bajo distintas condiciones. El resultado ha sido la producción de muchas vacunas BCG, con grandes diferencias en la morfología, las características de crecimiento, la potencia sensibilizadora y la virulencia en animales.

La vía de administración y la pauta de dosificación de las vacunas BCG son variables de eficacia importantes. La vía de administración preferida es la inyección intradérmica con jeringuilla y aguja, puesto que este es el único método que permite medir con exactitud la dosis individual.

Las vacunas BCG son muy seguras en huéspedes inmunocompetentes. En el 0,1-1% de los receptores de la vacuna se producen ulceración local y adenitis supurativa regional. Las lesiones locales no sugieren defectos inmunitarios subyacentes y no afectan al nivel de protección ofrecido por la vacuna. La mayoría de las reacciones son leves y se suelen resolver de modo espontáneo, pero en ocasiones es necesario administrar quimioterapia. Rara vez está indicada la escisión quirúrgica de un ganglio con drenaje supurativo, que se debe evitar en lo posible. La **osteítis** es una complicación infrecuente de la vacunación con BCG que al parecer está relacionada con ciertas cepas de la vacuna que ya no se usan mucho. Los signos sistémicos, como fiebre, convulsiones, pérdida de apetito e irritabilidad, son muy raros después de la vacunación con BCG. Los pacientes profundamente inmunodeprimidos pueden desarrollar infección por BCG diseminada después de la vacunación. Los niños con infección por VIH parecen experimentar tasas de reacciones adversas locales a las vacunas BCG comparables a las tasas observadas en niños inmunocompetentes. Sin embargo, en la actualidad se desconoce la incidencia en esos niños de infección diseminada entre meses y años después de la vacunación.

Las pautas de vacunación recomendadas varían mucho entre los distintos países. La recomendación oficial de la OMS es una sola dosis administrada durante la lactancia, en poblaciones donde el riesgo de TB es elevado. Sin embargo, *los lactantes con infección conocida o sospechada por VIH no deben recibir la vacunación con BCG*. En algunos países, la vacunación repetida es una práctica universal, aunque no hay ensayos clínicos que apoyen esta práctica. En otros, se basa en la PCT o en la ausencia de una cicatriz típica. Se desconocen la edad óptima para la administración y la mejor pauta de dosificación, puesto que todavía no se han realizado ensayos comparativos adecuados.

Aunque se han publicado docenas de ensayos sobre vacunas BCG en varias poblaciones humanas, la mayoría de los datos útiles proceden de varios ensayos controlados que han arrojado resultados dispares. En algunos se demostró que las vacunas BCG ofrecían una protección muy eficaz, mientras que en otros no se halló eficacia alguna. Un metaanálisis de los ensayos publicados sobre la vacuna BCG sugirió que esta proporciona una eficacia del 50% para prevenir la TB pulmonar en adultos y niños. El efecto protector de la TB diseminada y meníngea parece ser un poco más alto, con prevención en el 50-80% de los casos. Se ha propuesto una serie de explicaciones para la variedad de respuestas a las vacunas BCG, entre las que se encuentran variaciones metodológicas y estadísticas dentro de los ensayos, interacción con MBNT que aumentan o disminuyen la protección ofrecida por la BCG, diferencias de potencias entre las distintas vacunas BCG y factores genéticos con influencia sobre la respuesta de la BCG dentro de las poblaciones estudiadas. Estas vacunas administradas durante la lactancia tienen poco efecto sobre la incidencia última de TB en adultos, lo que sugiere una disminución de su efecto con el tiempo.

La vacuna BCG ha funcionado bien en algunas situaciones y de forma muy deficiente en otras. Con toda claridad, esta vacunación ha tenido poco efecto en el control último de la TB en todo el mundo, puesto que se han administrado más de 5.000 millones de dosis y la TB sigue siendo epidémica en la mayoría de las regiones. La vacunación con BCG no tiene influencia sustancial sobre la cadena de transmisión, ya que los casos de TB pulmonar contagiosa en adultos que podrían prevenirse con la vacunación representan una pequeña fracción de las fuentes de infección presentes en una población. La mayor utilidad de esta vacuna es prevenir las formas potencialmente mortales de TB en los lactantes y los niños pequeños.

La vacunación con BCG no se ha adoptado nunca como parte de la estrategia para el control de la TB en Estados Unidos. Su uso generalizado disminuiría la utilidad posterior de la PCT. Sin embargo, puede contribuir al control de la TB en grupos de población seleccionados. La BCG se recomienda en lactantes y niños con PCT negativa y VIH negativo, que presentan riesgo elevado de contacto íntimo y prolongado con adultos con TB pulmonar contagiosa, sin tratar o tratados defectuosamente, y que no pueden ser separados de la fuente de infección ni someterse a tratamiento preventivo prolongado. También se recomienda para los que están conti-

nuamente expuestos a personas con TB producida por bacilos resistentes a la isoniazida y a la rifampicina. Siempre se debe documentar la negatividad de la PCT antes de la vacunación con BCG. Después de la vacunación, el niño debe ser separado de la posible fuente de infección hasta que se pueda demostrar la respuesta a la vacuna, por positividad de la prueba cutánea, que suele aparecer al cabo de 1-3 meses.

La investigación activa para el desarrollo de nuevas vacunas contra la TB ha conducido a la preparación y a las pruebas preliminares de varias vacunas candidatas, basadas en cepas atenuadas de micobacterias, proteínas de subunidades o ADN. Se ha secuenciado el genoma de *M. tuberculosis*, lo que permite a los investigadores estudiar más y comprender mejor la patogenia y las respuestas inmunitarias del huésped a la TB.

Prevención de la tuberculosis perinatal

El modo más eficaz para prevenir la infección y la enfermedad tuberculosa en el recién nacido o el lactante de menor edad consiste en la evaluación y el tratamiento adecuados de la madre y de otros miembros de la familia. En las embarazadas de alto riesgo se debe realizar una PCT o un IGRA y, en aquellas con resultado positivo, se debe realizar una radiografía de tórax con la protección abdominal adecuada. Si la radiografía de tórax es negativa y la mujer se encuentra clínicamente bien, no es necesario separar al lactante de su madre después del parto. Si el niño permanece asintomático, no necesita evaluación ni tratamiento especiales. Los demás componentes de la familia cercana también deben someterse a las pruebas de ITB y a más pruebas de evaluación si está indicado.

Si se sospecha que la madre tiene TB en el momento del parto, el recién nacido debe ser separado de ella hasta que se hagan radiografías de tórax. Si estas son anómalas, la separación se debe mantener hasta realizar una evaluación a fondo de la madre, incluido un examen del esputo. Si la radiografía de tórax de la madre es anómala, pero la historia, la exploración física, el examen del esputo y la evaluación radiográfica no muestran signos de TB activa actual, es razonable asumir que el lactante corre un riesgo bajo de infección. La madre debe recibir tratamiento adecuado y tanto a ella como al lactante se les debe realizar un seguimiento cuidadoso.

Si la radiografía de tórax o la extensión del esputo de la madre muestran datos de enfermedad tuberculosa actual, son necesarias medidas adicionales para proteger al lactante. El tratamiento con isoniazida en recién nacidos ha sido tan eficaz que ya no se considera imprescindible la separación de la madre y el lactante, que solo es necesaria si la madre se encuentra lo bastante enferma como para requerir hospitalización, se sospecha que no cumplirá el tratamiento o existe una sospecha fuerte de que padece TB resistente a fármacos. El tratamiento con isoniazida del lactante debe continuar hasta que el esputo de la madre sea negativo durante 3 meses o más. En ese momento se debe hacer una PCT de Mantoux al niño. Si la prueba es positiva, la isoniazida se mantiene hasta un total de 9-12 meses; si es negativa, puede suspenderse la administración del fármaco. Una vez que la madre y el niño están tomando el tratamiento adecuado, por lo general es seguro que la madre amamante al niño, ya que las medicaciones, aunque detectadas en la leche, están presentes en bajas concentraciones. Si se sospecha resistencia a la isoniazida o se duda del cumplimiento del tratamiento por parte de la madre, se debe considerar la separación continuada del lactante y la madre, que debe durar por lo menos el tiempo necesario hasta que la madre deje de ser contagiosa. Se debe consultar con un experto en TB si el lactante de menor edad está expuesto a la madre o a otro adulto con enfermedad tuberculosa causada por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a la isoniazida.

Aunque se cree que la isoniazida no es teratogénica, el tratamiento de mujeres embarazadas que tienen ITB asintomática se suele retrasar hasta después del parto. Sin embargo, en las mujeres gestantes sintomáticas o en aquellas con signos radiográficos de enfermedad tuberculosa, se debe realizar una evaluación adecuada. Puesto que la TB pulmonar es perjudicial tanto para la madre como para el feto y representa un gran peligro para el lactante después del parto, las embarazadas con enfermedad tuberculosa siempre deben tratarse. El régimen más habitual para la TB sensible a los fármacos consiste en isoniazida, rifampicina y etambutol. Se deben evitar los aminoglucósidos y la etionamida debido a sus efectos teratogénicos. No se ha comprobado la seguridad de la pirazinamida en el embarazo.

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

Capítulo 243

Enfermedad de Hansen (*Mycobacterium leprae*)

Cristina García-Mauriño y Asunción Mejías

La **lepra** (enfermedad de Hansen) es una infección heterogénea curable producida por *Mycobacterium leprae* que afecta principalmente a las vías respiratorias superiores, la piel y los nervios periféricos. Las manifestaciones de la enfermedad vienen determinadas principalmente por la respuesta inmunológica del huésped a la infección, lo que da lugar a un amplio espectro clínico. La mayor parte de los individuos expuestos nunca desarrollan la enfermedad clínica. La enfermedad de Hansen (EH) es en la actualidad la designación aceptada de la lepra y, en contra de la creencia popular, la EH es una enfermedad no muy transmisible y es tratable. Además, la morbilidad y la discapacidad asociadas pueden prevenirse con un diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado.

MICROBIOLOGÍA

Mycobacterium leprae es un bacilo grampositivo ácido-alcohol resistente intracelular obligado de la familia Mycobacteriaceae que mide 1-8 µm de longitud. Su crecimiento óptimo se logra a 27-33 °C, pero no puede cultivarse *in vitro*. El bacilo se multiplica lentamente, con un tiempo de duplicación de 11-13 días. Es la única bacteria conocida que infecta las **células de Schwann** de los nervios periféricos. La identificación de bacilos ácido-alcohol resistentes en nervios periféricos es patognomónica de lepra.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la lepra es variable, y la mayoría de los casos se identifican en áreas tropicales y subtropicales. El objetivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de eliminar la lepra como problema de salud pública, definiendo como una reducción en la prevalencia a menos de 1 caso por 10.000 habitantes, se logró a nivel global en el año 2000. A pesar de un descenso global en la prevalencia la EH continúa afectando a más de dos millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente 213.899 nuevos casos se notificaron globalmente en 2014, y más del 94% de los casos se dieron en el sudeste asiático (mayormente en India), África y Sudamérica (mayormente en Brasil). Un total de 8,8% de estos casos se produjeron en niños. En 2016, la OMS publicó *Estrategia mundial para la lepra 2016-2020: avanzando hacia un mundo libre de lepra*.

Desde 1984, la EH es una *enfermedad de declaración obligatoria* en Estados Unidos, con 13.950 nuevos casos registrados de EH a finales de 2015. De los 178 nuevos casos en Estados Unidos informados en 2015, el 72% se produjeron en Texas, Luisiana, Hawái, California, Florida, Nueva York y Arkansas. En Estados Unidos, el 57% de los casos se dieron en inmigrantes, la mayor parte de Asia o de las islas del Pacífico Sur; sin embargo, alrededor de un tercio de los casos de Estados Unidos eran **autóctonos** y no habían tenido contacto con países extranjeros o con personas con lepra. Menos del 3% de los casos en Estados Unidos en 2015 se dieron en niños menores de 16 años. En áreas con alta endemidad predominan pacientes más jóvenes.

La probabilidad de desarrollar EH viene determinada por diversas variables: edad (con dos picos en la incidencia: 10-14 años y 30 años), sexo (cociente varón:mujer 2:1, sin diferencias observadas en niños), genética, estado inmunitario, tipo de lepra (con un riesgo más elevado en pacientes con enfermedad multibacilar) y, posiblemente, exposición a **armadillos**. La secuenciación completa del genoma ha permitido la identificación de genes y polimorfismos asociados con una mayor susceptibilidad a la lepra (aproximadamente el 5% de las personas son genéticamente susceptibles a la infección por *M. leprae*). Se ha descrito la EH en huéspedes inmunocomprometidos en receptores de trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea y en pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF). No parece que los pacientes con infección por VIH tengan un mayor riesgo de contraer la lepra, de tener una mayor gravedad en la enfermedad o de tener una mala respuesta al tratamiento. Sin embargo, los clínicos han de tener en cuenta que la infección concomitante del VIH y la lepra puede dar lugar a un empeoramiento de los síntomas de la lepra durante el tratamiento del VIH como consecuencia de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.

No se comprende del todo el mecanismo exacto de la transmisión, pero se piensa que se produce principalmente por la vía respiratoria. La infección natural ocurre en humanos y armadillos, que son el único reservorio no humano reconocido. El riesgo de transmisión de armadillos a humanos parece bajo, y de nuevo el mecanismo no se comprende del todo. El periodo de incubación entre la infección natural y la enfermedad clínica manifiesta en humanos oscila entre 3 meses y 20 años, con una media de 4 años para la lepra **tuberculoide** y 10 años para la lepra **lepromatosa**. Hasta un total de 10^7 bacilos viables por día pueden ser arrojados por las secreciones respiratorias de pacientes con lepra **multibacilar**. El riesgo relativo de desarrollar la enfermedad en los contactos domiciliarios es de 8-10 veces en la enfermedad lepromatosa y de 2-4 veces en la forma tuberculoide. Se ha descrito la transmisión por leche materna y la entrada a través de piel no intacta. También pueden tener un papel en la transmisión de la enfermedad factores ambientales y los humanos infectados de forma subclínica. La infecciosidad de pacientes con EH es desdoblada una vez pasadas las 24 h de la primera administración de tratamiento efectivo.

PATOGENIA

En la piel, *M. leprae* muestra afinidad por los queratinocitos, los macrófagos y los histiocitos, y en los nervios periféricos el organismo se encuentra en las células de Schwann. Se cree que el mecanismo de la diseminación micobacteriana a partir del tracto respiratorio a la piel y los nervios se produce por vía hematogena, pero no se ha aclarado completamente. *M. leprae* induce desmielinización y se une a la glucoproteína laminina 2 presente en la lámina basal de las células de Schwann de los nervios periféricos, donde se replica lentamente durante varios años. La infección estimula la desdiferenciación de las células de Schwann a células inmaduras a través de la activación de la vía Erk1/2. Esta reprogramación de las células de Schwann parece estar relacionada con la diseminación de la enfermedad. Además de la invasión directa del nervio, la respuesta inmunitaria a la infección también contribuye al daño nervioso. Las células de Schwann expresan moléculas del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II y presentan péptidos micobacterianos a las células T CD4 positivas restringidas por el HLA de clase II, que inician una respuesta inflamatoria. Esto explica el daño del nervio observado en la enfermedad paucibacilar y en las reacciones de inversión. La hinchazón en el interior del perineuro da lugar a isquemia, mayor lesión nerviosa y, en último término, fibrosis y muerte axonal.

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La clasificación de la enfermedad es importante para determinar los casos potencialmente infecciosos y el pronóstico. Basándose en la respuesta inmunitaria celular y en la diseminación de la enfermedad, se utilizan con frecuencia dos esquemas de clasificación para la lepra, la escala de Ridley-Jopling y la clasificación de la OMS:

A. La **escala de Ridley-Jopling** se utiliza comúnmente en Estados Unidos y describe los cinco tipos de lepra, de acuerdo con el espectro clínico de la enfermedad, la carga bacilar y los hallazgos en la histopatología.

1. **Forma tuberculoide:** los pacientes suelen tener una respuesta inmunitaria celular enérgica y específica a los antígenos de *M. leprae* y tienen un pequeño número de lesiones cutáneas, generalmente, de una a tres máculas bien delimitadas o placas con bordes sobrelevados (fig. 243.1) y una sensibilidad disminuida o inexistente. Las lesiones están infiltradas por células T colaboradoras 1 (Th1) que producen abundante interferón (IFN) γ y TNF-α, formando granulomas bien delimitados y con pocos, si es que se encuentran, bacilos dentro de las lesiones.

2. **Forma limítrofe tuberculoide.**

3. **Limítrofe.**

4. **Lepromatosa limítrofe.**

5. **Forma lepromatosa:** los pacientes no tienen inmunidad celular específica contra *M. leprae* (pero inmunidad intacta contra *Mycobacterium tuberculosis*) y presentan la forma más grave de la enfermedad. Presentan infiltración clínicamente aparente de nervios periféricos y lesiones de la piel (por lo general, muchas lesiones y no todas hipoestéticas o anestesiadas), con una alta carga de bacilos en ausencia de una respuesta inmune efectiva mediada por células. Las biopsias de piel revelan una infiltración extensa de la piel y los nervios, conteniendo ARN mensajero para citocinas Th2 como la interleucina (IL) 4 e IL-10, granulomas mal formados y proliferación incontrolada de bacilos dentro de macrófagos espumosos. Están presentes una gran cantidad de anticuerpos circulantes contra *M. leprae*, pero no confieren inmunidad protectora. Con el tiempo, los pacientes con la forma lepromatosa



Fig. 243.1 Lepra tuberculoide en una paciente con una única lesión cutánea con borde elevado y centro aplastado.

desarrollan una enfermedad sistémica con afectación simétrica de los nervios periféricos y una dermopatía infiltrativa difusa que incluye el engrosamiento de la piel del rostro y la pérdida de pelo de las pestañas y las cejas (madarosis), lo que lleva a la presentación clásica de la *facies leonina*. También tienen compromiso de la mucosa nasal provocando congestión nasal y epistaxis.

La mayoría de los pacientes se presentan con una forma limítrofe. Desde la tuberculoide limítrofe hasta las formas lepromatosas limítrofes, hay una reducción progresiva de las respuestas inmunitarias celulares, un aumento de la carga bacilar, lesiones cutáneas hipopigmentadas más frecuentes y compromiso de los nervios, y títulos de anticuerpos más altos (fig. 243.2). Se considera que los pacientes con las formas extremas de la enfermedad (tuberculoide y lepromatosa) tienen una inmunidad estable mediada por células, debido a que las manifestaciones de su enfermedad no cambian mucho con el tiempo. En contraste, los pacientes con enfermedad limítrofe tienen una inmunidad instable mediada por células y presentan cambios en sus manifestaciones clínicas con el tiempo hacia las formas polares (bajo grado) o presentan reacciones de inversión súbita (alto grado). La *lepra indeterminada* es la forma más precoz de la enfermedad y se encuentra con mayor frecuencia en niños pequeños. Los pacientes suelen tener una sola mácula hipopigmentada con bordes mal definidos, sin eritema ni induración. La anestesia es mínima o inexistente, especialmente si la lesión está en la cara. El diagnóstico suele ser de exclusión en el marco de una evaluación de contactos. Las biopsias de tejido muestran evidencia diagnóstica de lepra, pero no cumplen los criterios suficientes para su clasificación. Hasta un 50-75% de estas lesiones se curan espontáneamente, y el resto progresa hacia otra forma de lepra.

B. La **clasificación de la OMS** puede utilizarse cuando la evaluación histológica y el diagnóstico confirmatorio no están disponibles, un escenario común en este campo. Este esquema simplificado está basado en el número de lesiones cutáneas:

1. Paucibacilar (entre una y cinco manchas).
2. Multibacilar (más de cinco manchas).



Fig. 243.2 Paciente con lepra limítrofe que se manifiesta por numerosas lesiones hipopigmentadas de bordes mal definidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La respuesta inmune del huésped determina el espectro clínico de la lepra. Los estudios cutáneos y serológicos sugieren que hasta un 90% de las personas infectadas desarrollan inmunidad después de la exposición, sin manifestar enfermedad clínica. En los individuos genéticamente susceptibles, la respuesta inmunológica celular del huésped a la infección y el tropismo único por los nervios periféricos determina el amplio espectro de las manifestaciones clínicas e histológicas. Independientemente del subtipo de enfermedad, la EH afecta a la piel y a los nervios periféricos. Las lesiones leprosas no suelen picar ni doler.

Afectación cutánea

Las lesiones cutáneas más comunes son **máculas** o **placas** con bordes mal delimitados, con o sin síntomas neurológicos. Son menos frecuentes las lesiones infiltrativas difusas y los nódulos subcutáneos. Las lesiones iniciales son unas máculas hipopigmentadas insidiosas, aunque pueden mostrar un aspecto eritematoso sobre una piel pálida. Las lesiones pueden afectar a cualquier área del cuerpo, son más pronunciadas en áreas más frías (p. ej., los lóbulos de la oreja y la nariz) y se dan con menor frecuencia en el cuero cabelludo, las axilas o el periné. Aproximadamente el 70% de las lesiones cutáneas tienen una menor sensibilidad; el grado de hipoestesia depende de la localización y del tamaño de la lesión y del grado de respuesta inmunitaria Th1. Lo ideal es que el examen de la piel se realice bajo la luz natural del sol y que se evalúen la hipoestesia al tacto ligero, pinchazo, temperatura y la anhidrosis. Estudios en áreas endémicas en niños menores de 15 años han mostrado un predominio de las formas **paucibacilares**, con predominio de lesiones únicas.

Afectación de los nervios

Los nervios periféricos se ven afectados más comúnmente al principio de la enfermedad y deben palparse para comprobar su grosor e hipersensibilidad (**fig. 243.3**) y evaluarse para comprobar la función motora y sensitiva, sobre todo temperatura y tacto fino. El nervio tibial posterior (maléolo medial) es el nervio afectado con mayor frecuencia, seguido por los nervios cubital (codo), mediano (muñeca), popliteo lateral (cuello del peroné) y facial. Las lesiones cutáneas que cubren la distribución del tronco de un nervio predicen el compromiso de los nervios en la vecindad. Hay una forma



Fig. 243.3 Nervio peroneo superficial engrosado en la lepra.

neurítica pura de lepra, que se da más frecuentemente en India y Nepal, en la que los pacientes muestran una neuropatía asimétrica, pero no tienen lesiones cutáneas.

Otros órganos afectados

La afectación ocular que lleva a pérdida de visión es consecuencia tanto de la invasión bacilar directa del ojo como del daño del nervio óptico. Se produce **lagoftalmos** cuando hay destrucción del nervio facial (VII par craneal) y destrucción del nervio trigémino (V par craneal), que causa anestesia de la córnea y de la conjuntiva, lo que lleva a abrasiones. Las lesiones cutáneas faciales se asocian con un riesgo 10 veces mayor de daño del nervio facial. La afectación sistémica de otros órganos se observa principalmente en pacientes con lepra lepromatosa, donde una carga bacilar alta lleva a infiltración de la mucosa nasal, los huesos y los testículos. La afectación renal y la amiloidosis son hallazgos infrecuentes.

Reacciones inmunológicas

Las **reacciones leprosas** hacen referencia a exacerbaciones clínicas agudas que reflejan trastornos del equilibrio inmunológico a la infección por *M. leprae* y se dan en el 30-50% de todos los pacientes con lepra. Estos cambios repentinos se dan en pacientes con lepra limítrofe y lepromatosa, frecuentemente durante los años iniciales después de la infección (en ocasiones como presentación inicial), pero pueden producirse antes, durante y después de haber completado el tratamiento. Hay dos tipos principales de reacciones leprosas, que requieren tratamiento inmediato para prevenir las complicaciones a largo plazo. En niños menores de 15 años, las reacciones leprosas oscilan entre el 1 y el 30% y son principalmente reacciones de tipo 1.

Las **reacciones de tipo 1** (conocidas también como **reacciones inversas**) se dan en una tercera parte de los pacientes con enfermedad limítrofe. Estas reacciones se caracterizan por edema agudo y aumento de eritema, calor e inflamación dolorosa de placas o nódulos cutáneos preexistentes con hinchazón aguda e hipersensibilidad de nervios periféricos que pueden progresar rápidamente hasta causar abscesos y necrosis de los nervios. Puede haber linfocitosis periférica y un aumento de la respuesta citocínica, pero son infrecuentes los síntomas sistémicos y parecen estar asociados con un aumento de la reactividad mediada por Th1 ante los抗原s micobacterianos. Se han encontrado concentraciones séricas elevadas de CXCL10 en reacciones de tipo 1. Es esencial una rápida y mantenida inversión del proceso inflamatorio con empleo de corticoides para prevenir un daño nervioso continuado.

Las **reacciones de tipo 2, o eritema nodoso leproso (ENL)**, se dan en las formas limítrofes y lepromatosas, ya que estos pacientes tienen los niveles más altos de antígenos y anticuerpos de *M. leprae*, sobre todo en los primeros 2 años después del comienzo del tratamiento. El ENL se diferencia de las reacciones inversas por el desarrollo de nuevos nódulos subcutáneos dolorosos y eritematosos con una respuesta inflamatoria sistémica acompañante. El ENL se acompaña de elevadas concentraciones circulantes de TNF- α . Los pacientes tienen fiebre alta y signos de toxicidad sistémica y, en los casos graves, el ENL puede poner en peligro la vida del paciente, manifestándose con características similares a las del **shock séptico**. La sedimentación de inmunocomplejos extravasulares da lugar a infiltración de neutrófilos y activación del complemento en la piel y otros órganos. Se producen en grupos pápulas o nódulos dérmicos eritematosos dolorosos (que se asemejan al eritema nodoso), típicamente sobre las superficies de extensión de las extremidades inferiores y en la cara. La sedimentación de inmunocomplejos

contribuye también a poliartralgias migratorias, adenopatías dolorosas y esplenitis, iridociclitis, vasculitis, orquitis y, rara vez, nefritis. Los pacientes manifiestan, o una forma de episodio agudo único, una forma recidivante compuesta de múltiples episodios agudos, o una forma crónica y continua. El manejo de las reacciones de tipo 2 es normalmente más complicado debido a las recurrencias y la afectación sistémica.

El **fénomeno de Lucio (eritema necrosante)** es una reacción infrecuente, pero potencialmente fatal, distinta de las reacciones de tipos 1 o 2 y se da en pacientes con lepra lepromatosa no tratada, en pacientes de ascendencia mexicana. Se trata de una vasculitis necrosante causada por *M. leprae* que invade directamente el endotelio. Clínicamente, los pacientes desarrollan placas violáceas o hemorrágicas, seguidas de úlceras en ausencia de síntomas sistémicos. Son comunes las infecciones bacterianas secundarias.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la EH requiere una elevada sospecha clínica y debe considerarse en cualquier paciente con una erupción cutánea hipoestésica o anestésica que no responde al tratamiento estándar, especialmente si ha residido o viajado a una región endémica o si tiene antecedentes de contacto con pacientes leprosos o con armadillos. No hay pruebas fiables para diagnosticar la lepra subclínica. La biopsia de piel de grosor completo y la PCR son las principales pruebas de laboratorio para ayudar en el diagnóstico. Se considera que los pacientes tienen EH si tienen uno o más de tres signos cardinales: pérdida de sensibilidad en una lesión cutánea localizada, engrosamiento de un nervio periférico con pérdida de sensibilidad o debilidad de los músculos inervados por dicho nervio, o presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en la biopsia. El valor predictivo positivo para el diagnóstico de lepra en pacientes que cumplen los tres criterios es del 98%.

Para confirmar el diagnóstico y determinar el grado de afectación nerviosa y el tipo de infiltración, se debe obtener una biopsia de piel de grosor completo de la lesión cutánea más activa. El mejor modo de identificar *M. leprae* es utilizando la **tinción de Fite** en el tejido. Las lesiones de pacientes con la forma lepromatosa revelan numerosos BAAR en conglomerados (globis), mientras que en los pacientes con la forma tuberculoide rara vez se identifican micobacterias, pero el diagnóstico puede realizarse mediante la demostración de granulomas no caseificantes bien formados y afectación nerviosa. La presencia de **inflamación neural** diferencia la lepra de otros trastornos granulomatosos. Se debe llevar a cabo el cultivo micobacteriano de las lesiones para excluir *M. tuberculosis* y las infecciones cutáneas no tuberculosas. Si no hay recursos disponibles, las biopsias de hendidura cutánea (*slit-skin*) representan una alternativa. Las extensiones realizadas de la hendidura cutánea tienen una alta especificidad, pero su sensibilidad es baja, ya que solo el 30% de los adultos y 10-30% de los niños dan positivo en la extensión (por lo general, pacientes con la forma lepromatosa). El índice bacteriano puede variar entre 0 (ausencia de bacilos por 100 campos de inmersión), como se observa generalmente en la enfermedad paucibacilar, y 6 (más de 1.000 bacilos/campo), como puede observarse en la enfermedad multibacilar.

En Estados Unidos se puede obtener una consulta diagnóstica e histopatológica a través del **National Hansen's Disease Program (NHDP)**; <http://www.hrsa.gov/hansens> u 800-642-2477). Se pueden remitir muestras (incluidas en formalina o parafina) al NHDP para su análisis anatomopatológico sin

cargo. En la práctica clínica no se dispone de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la investigación de *M. leprae*, pero puede llevarse a cabo en el NHDP. En áreas no endémicas, la PCR puede ser de utilidad diagnóstica cuando se distinguen BAAR en el tejido, pero no son típicas las características clínicas y anatomopatológicas. Es detectable el ADN de *M. leprae* por PCR en el 95% de los casos de enfermedad lepromatosa (sensibilidad mayor del 90%) y en el 55% de los casos de lepra tuberculoide (sensibilidad del 34-80%). La PCR ha permitido también la detección del microorganismo en las secreciones nasales de personas asintomáticas. En el NHDP se dispone también de pruebas moleculares para mutaciones causantes de resistencia farmacológica y se utilizan generalmente en el contexto de una recaída.

Los anticuerpos contra *M. leprae* están presentes en el 90% de los pacientes con enfermedad lepromatosa no tratada, en el 40-50% de los pacientes con enfermedad paucibacilar y en el 1-5% de los controles sanos. Sin embargo, las pruebas serológicas son insensibles y no se utilizan para el diagnóstico.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es instaurar una terapia antimicrobiana precoz para prevenir una neuropatía permanente. La lepra es curable. El tratamiento eficaz requiere un tratamiento multifarmacológico (TMF) con **dapsona, clofazimina y rifampicina**. Se emplea el tratamiento de combinación para prevenir la resistencia antimicrobiana. En Estados Unidos, los clínicos que consideran un diagnóstico y tratamiento de un paciente con EH deben obtener una consulta en el NHDP. Se puede obtener sin cargo la combinación de TMF recomendada en el NHDP ([tabla 243.1](#)) y en otros países a través de la OMS ([tabla 243.2](#)). En comparación con la OMS, el NHDP aboga por una mayor duración del tratamiento y por la administración diaria en lugar de mensual de rifampicina, ya que los regímenes antimicrobianos más cortos se han asociado con un mayor riesgo de recaída. La duración recomendada por la OMS para la enfermedad tuberculoide es de 6 meses y para la enfermedad lepromatosa de 12 meses.

Antes de comenzar una combinación de TMF, se debe analizar a los pacientes en busca de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, se les debe realizar un hemograma completo y pruebas de función hepática y han de evaluarse para comprobar si presentan tuberculosis activa, en la que debe evitarse la monoterapia con rifampicina. La respuesta al tratamiento se observa clínicamente como un aplanamiento o desaparición de las lesiones cutáneas y una mejora en la función nerviosa, por lo general 1-2 meses después de haber comenzado el TMF. Una mejoría o resolución completa puede llevar 6-12 meses, dependiendo de la gravedad de la infección. La mayoría de las lesiones cutáneas se curan sin formación cicatricial.

Son fármacos alternativos para tratar EH la minociclina, la claritromicina y algunas fluoroquinolonas (levofloxacino, ofloxacino, moxifloxacino). Dada la escasez de datos, estos antimicrobianos alternativos se utilizan en casos seleccionados de intolerancia a la combinación rutinaria de TMF o por resistencia documentada. Es importante tener en cuenta que algunos pacientes que han recibido un tratamiento adecuado para la EH pueden mostrar posteriormente pruebas de reacciones crónicas de reincidencia y neuropatías tardías, pero estas son negativas para el bacilo y, por tanto, no se deben considerar recaídas. La neuritis debe ser tratada de forma precoz

Tabla 243.1 Regímenes de tratamiento multifarmacológico recomendados por el NHDP en la enfermedad de Hansen en Estados Unidos

TIPO DE LEPROA	POBLACIÓN DE PACIENTES	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Multibacilar (LL, LLMT, LMT)	Adulta	Dapsona, 100 mg/día, y Rifampicina, 600 mg/día, y Clofazimina, 50 mg/día	24 meses
	Pediátrica*	Dapsona, 1 mg/kg/día, y Rifampicina, 10-20 mg/kg/día, y Clofazimina, 1 mg/kg/día [†]	
Paucibacilar (TT, TLMT)	Adulta	Dapsona, 100 mg/día, y Rifampicina, 600 mg/día	12 meses
	Pediátrica*	Dapsona, 1 mg/kg/día, y Rifampicina, 10-20 mg/kg/día	

LL, lepromatosa; LLMT, lepromatosa límitrofe; LMT, límitrofe; NHDP, National Hansen's Disease Program; TLMT, tuberculoide límitrofe; TT, tuberculoide.

*La dosis pediátrica diaria en mg/kg no debe exceder el máximo diario en el adulto.

[†]La clofazimina solo está disponible a través del programa Investigational New Drug (IND) del NHDP; la formulación mínima es de 50 mg y no se deben cortar las cápsulas. Una dosificación alternativa incluye: clofazimina, 2 mg/kg a días alternos, o claritromicina, 7,5 mg/kg/día.

El tratamiento multifarmacológico del NHDP es de administración diaria y de mayor duración que el régimen recomendado por la OMS. Todos los fármacos son para administración oral.

Tabla 243.2 Regímenes de tratamiento multifarmacológico recomendados por la OMS en la enfermedad de Hansen

TIPO DE LEPROZA	POBLACIÓN DE PACIENTES	TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
Multibacilar (LL, LLMT, LMT)	Adulta	Rifampicina, 600 mg una vez al mes, y Dapsone, 100 mg/día, y Clofazimina, 300 mg una vez al mes y 50 mg/día	12 meses
	Pediátrica*	Rifampicina, 450 mg una vez al mes, y Dapsone, 50 mg/día, y Clofazimina, 150 mg una vez al mes y 50 mg en días alternos	
Pacibacilar (TT, TLMT)	Adulta	Rifampicina, 600 mg una vez al mes, y Dapsone, 100 mg/día	6 meses
	Pediátrica*	Rifampicina, 450 mg una vez al mes, y Dapsone, 50 mg/día	

*En los niños menores de 10 años de edad, las dosis del tratamiento multifarmacológico deben ser en mg/kg y no exceder la dosis máxima diaria en el adulto: rifampicina, 10 mg/kg una vez al mes; dapsona, 2 mg/kg/día, y clofazimina, 1 mg/kg a días alternos.

LL, lepromatosa; LLMT, lepromatosa límitrofe; LMT, límitrofe; OMS, Organización Mundial de la Salud; TLMT, tuberculoide límitrofe; TT, tuberculoide.

para minimizar la afectación y la discapacidad nerviosa. El tratamiento con corticoides parece mejorar la función nerviosa en dos tercios de los pacientes.

Se ha descrito supresión de la médula ósea y hepatotoxicidad y se debe monitorizar cada 3 meses durante el tratamiento. Cada año se debe realizar un análisis de orina de cribado. Otras reacciones, como metahemoglobinemias y reacciones de hipersensibilidad a dapsona, son infrecuentes. Debe ser realizada una evaluación oftalmológica de forma rutinaria en todos los pacientes con EH porque pueden producirse complicaciones oculares. Dada la propensión a la invasión testicular en la lepra multibacilar con la consecuente disfunción testicular e infertilidad, los varones deben ser evaluados para detectar de forma precoz el aumento de las concentraciones de hormonas estimulantes del folículo u hormonas luteinizantes y la disminución de los niveles de testosterona.

Después de haber completado el TMF, está justificado realizar un seguimiento anual durante 5 años o más en la paucibacilar y durante 10 años o más en la multibacilar. Es rara la recidiva de la enfermedad después de haber completado el TMF (0,01-4%), y debe distinguirse de las reacciones inmunológicas de la lepra, más comunes. Los pacientes que han tenido un índice bacilar de 4 o más pre-TMF o de 3 o más habiendo completado el tratamiento tienen el mayor riesgo de recidiva (aproximadamente, el 20%). Cuando se produce una recidiva, suele darse 5-10 años después de haber completado el TMF y ser resultado de una reactivación de micobacterias sensibles a los fármacos. Por ello, los pacientes que se espera que tengan una recaída son generalmente tratados con el mismo régimen TMF.

Reacciones de la lepra

Las reacciones inmunológicas de la lepra pueden producirse antes, durante y años después del tratamiento y deben ser tratadas de forma agresiva para prevenir el daño nervioso periférico. Por lo general, los fármacos antimicrobacterianos deben continuarse. Puede haber fatiga, malestar o fiebre, y la inflamación asociada con estas reacciones puede causar lesiones nerviosas graves. Un tratamiento temprano con corticoides junto con otros antiinflamatorios o no, una analgesia adecuada y soporte físico en los pacientes con neuritis activa son esenciales para prevenir el daño nervioso. Si los corticoides están indicados durante un tiempo prolongado, la frecuencia de administración de rifampicina debe disminuir de la administración diaria a la administración mensual (para evitar la interacción con otros medicamentos).

En las **reacciones de tipo 1** se recomienda prednisona, 1 mg/kg/día v.o. (40-60 mg), con una lenta disminución gradual (disminución de 5 mg cada 2-4 semanas después de la demostración de mejoría durante 3-6 meses), además del TMF estándar. Si hay datos de deterioro de nervios periféricos, pueden requerirse dosis mayores y disminuciones graduales más largas. La función nerviosa mejora después del tratamiento con corticoides en el 30-80% de los pacientes que no tenían neuritis preexistente. En pacientes que no responden a los corticoides, la ciclosporina puede utilizarse como agente de segunda línea.

En las **reacciones de tipo 2**, se utiliza de forma rutinaria prednisona, 1 mg/kg/día durante 12 semanas. Sin embargo, dada la recurrencia y la cronicidad del ENL se deben considerar los agentes ahorreadores de corticoides para evitar complicaciones asociadas a su uso prolongado. La **talidomida** (100-400 mg/día durante 48-72 h, que disminuyen en 2 semanas a 100 mg/día) es efectiva en el tratamiento de este tipo de reacciones. Dada la teratogenicidad de la talidomida (contraindicada en niños menores de 12 años y mujeres en edad fértil), el fármaco está disponible solamente a través de un programa

restrictivo de distribución aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos. Las dosis bajas de **clofazimina** (50-100 mg tres veces a la semana) sola o en combinación con corticoides (300 mg/día con disminución gradual de la dosis a menos de 100 mg/día durante 12 meses) han sido también de utilidad en el tratamiento de pacientes con ENL crónico y se utilizan generalmente hasta que todos los signos de la reacción han disminuido. Se han utilizado otros fármacos inmunosupresores para tratar las reacciones de tipo 2 con resultados inconsistentes, incluyendo ciclosporina, micofenolato y metotrexato. El manejo del fenómeno de Lucio se lleva a cabo con corticoides y con el tratamiento de las infecciones de base.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

La lepra es una causa principal de discapacidad física permanente entre las enfermedades comunicables en todo el mundo. Las principales complicaciones crónicas y deformidades de la lepra están causadas por una **lesión nerviosa**. El deterioro nervioso puede ser puramente sensitivo, motor o autónomo, o puede ser una combinación de estas variedades. El pronóstico para detener la progresión del daño tisular y nervioso es bueno si se comienza pronto el tratamiento, pero la recuperación de la función sensitiva y motora es variable y frecuentemente incompleta. Puede producirse deterioro de la función del nervio antes del diagnóstico, durante el TMF o después del TMF y puede desarrollarse durante una reacción o sin signos manifiestos de inflamación cutánea o nerviosa (neuropatía silente). Los pacientes con mayor riesgo de deterioro nervioso son aquellos con lepra multibacilar y daño nervioso preexistente. Estos pacientes deben someterse a una vigilancia mensual regular durante el tratamiento y durante al menos 2 años desde el momento del diagnóstico. En los niños pueden producirse deformidades en el 3-10% de los casos, mayormente en los niños con hipertrofia del nervio. Otros factores que contribuyen al riesgo de deformidades son una mayor edad de los niños, retraso en el acceso a la atención médica, múltiples lesiones cutáneas, enfermedad multibacilar, positividad del frotis, afectación de múltiples nervios y reacción leprosa en el momento de la presentación.

PREVENCIÓN

Además de tratar los casos de lepra activa, las medidas de control de la EH incluyen el seguimiento de los **contactos** del paciente índice. En los países endémicos, está justificada la vigilancia estrecha de los contactos en el hogar de los pacientes con EH, en particular de los pacientes con EH con enfermedad multibacilar, para garantizar un tratamiento precoz si se desarrollan pruebas de EH precoz. Estos contactos en el hogar deben ser examinados al principio y luego anualmente durante 5 años. En las zonas no endémicas, es poco frecuente que se presente la enfermedad en los contactos de los pacientes con EH. Una sola dosis de la vacuna bacilo de Calmette-Guérin (BCG) tiene una eficacia protectora variable contra la lepra, que oscila entre el 10 y el 80%; una dosis adicional logra una mayor protección. Cualquier caso sospechoso o recién diagnosticado de lepra en Estados Unidos debe ser informado a los departamentos de salud pública locales y estatales, a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y al NHD. No hay vacunas contra la lepra disponibles o recomendadas para su uso en Estados Unidos. En el ámbito hospitalario, se deben implementar las **precauciones estándar**. Se recomienda la higiene de manos para todas las personas que están en contacto con un paciente con lepra lepromatosa.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 244

Micobacterias no tuberculosas

Ericka V. Hayes

Las micobacterias no tuberculosas (MBNT), conocidas también como **micobacterias atípicas** o **micobacterias distintas de las tuberculosas** (MBDT), forman parte del género *Mycobacterium* y entre ellas se encuentran especies distintas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y de *Mycobacterium leprae*. Las MBNT constituyen un grupo de bacterias muy diverso que difieren de las bacterias del complejo *M. tuberculosis* en su patogenicidad, transmisibilidad interhumana, necesidades nutricionales, capacidad para producir pigmentos, actividad enzimática y sensibilidad a los fármacos. A diferencia del complejo *M. tuberculosis*, las MBNT se adquieren a partir de fuentes ambientales y no por diseminación entre personas, aunque esto último está en la actualidad en debate, sobre todo en pacientes con fibrosis quística. Su omnipresencia en nuestro medioambiente implica que con frecuencia no esté clara la importancia clínica de su aislamiento a partir de muestras; un cultivo positivo puede reflejar una presencia ocasional o contaminación y no una verdadera enfermedad por MBNT. En pediatría, las MBNT se asocian con linfoadenitis, otomastoiditis, infecciones pulmonares graves y, aunque muy raramente, enfermedad diseminada. El tratamiento es prolongado y engorroso, y con frecuencia requiere intervención quirúrgica adyuvante. La American Thoracic Society (ATS) y la British Thoracic Society (BTS) proporcionan las extensas directrices para el diagnóstico y el tratamiento.

ETIOLOGÍA

Las MBNT abundan en el medioambiente de todo el mundo, existen como saprofitas en el suelo y el agua (en los suministros de agua municipal, el agua del grifo, las bañeras de hidromasaje y las duchas), nichos medioambientales que se supone son fuentes de infecciones humanas. Con la introducción de métodos de identificación molecular como la secuenciación del ADN recombinante 16S, el número de especies de MBNT identificadas ha aumentado a más de 150; la importancia clínica (es decir, el porcentaje de aislados que son agentes causales de verdadera enfermedad por MBNT, y no presencia concomitante) difiere de forma significativa según las especies.

El complejo *Mycobacterium avium* (MAC, es decir, *M. avium*, *Mycobacterium intracellulare* y varias especies relacionadas, pero más raras) y *Mycobacterium kansasii* se aíslan muy a menudo de muestras clínicas, pero la frecuencia de aislamiento de estas especies difiere significativamente según las áreas geográficas. Se han aislado frecuentemente bacterias MAC de medios naturales y sintéticos y se han relacionado satisfactoriamente casos de enfermedad por MAC con exposición en el hogar al agua de la ducha y del grifo. A pesar de que la designación *M. avium* sugiere que la infección humana se adquiere de las aves (*avium* en latín), la tipificación molecular ha establecido que las cepas de *M. avium* que causan linfoadenitis pediátrica y enfermedad pulmonar del adulto representan el subgrupo *M. avium hominis*, que se encuentra fundamentalmente en los humanos y los cerdos, pero no en las aves.

Algunas MBNT tienen nichos ecológicos bien definidos que ayudan a explicar los patrones de infección. El reservorio natural de *Mycobacterium marinum* se encuentra en los peces y otros animales de sangre fría, y el **granuloma de acuario**, lesión cutánea localizada causada por *M. marinum*, sigue a la lesión cutánea en un medioambiente acuático. Las bacterias del complejo *Mycobacterium fortuitum* y *Mycobacterium chelonae* son ubicuas en el agua y han causado brotes de infecciones nosocomiales de heridas quirúrgicas y relacionadas con catéteres venosos. *Mycobacterium ulcerans* se asocia con infecciones cutáneas crónicas graves (**enfermedad de la úlcera de Buruli**) y es endémica principalmente en África occidental y en Australia, aunque existen otros focos. Su incidencia más alta se produce en niños menores de 15 años de edad. *M. ulcerans* se ha detectado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras medioambientales y solo recientemente se ha recuperado por cultivo a partir de gérridos (un insecto del género *Gerris*) de Benín.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos están expuestos a las MBNT diariamente. En los condados rurales de Estados Unidos, en los que *M. avium* se encuentra con frecuencia en los pantanos, la prevalencia de síntomas de infección por el complejo *M. avium*, determinada por la prueba de sensibilización cutánea, alcanza el 70% en la edad adulta. Sin embargo, siguen siendo en gran medida desconocidas la incidencia y la prevalencia de los diferentes tipos de enfermedad causada por las MBNT, en especial en la enfermedad pediátrica. En los niños australianos, la incidencia global de infección por MBNT es de 0,84 por 100.000, y la linfoadenitis representa dos terceras partes de los casos. En Holanda, la incidencia de enfermedad pediátrica por MBNT es de 0,77 infecciones por 100.000 niños por año, y la linfoadenitis representa el 92% de todas las infecciones.

En comparación, las estimaciones de la prevalencia de MBNT en las muestras respiratorias de los adultos son de 5-15/100.000 personas por año, con importantes diferencias entre países o regiones. Dado que la enfermedad pulmonar por MBNT progresó lentamente, durante años más que meses, y suele tardar varios años en curar, la prevalencia de la enfermedad pulmonar por MBNT es mucho más elevada de lo que las tasas de incidencia pueden sugerir.

El paradigma de que la enfermedad por MBNT es una entidad rara limitada a los países desarrollados está cambiando. En estudios recientes llevados a cabo en países africanos con una elevada prevalencia de infección por VIH se ha encontrado que las MBNT pueden desempeñar un papel mucho mayor de lo que se creía como causa de una enfermedad parecida a la tuberculosis en niños y adultos, por lo que confunden el diagnóstico de tuberculosis.

Aunque se cree generalmente que las infecciones por MBNT se contraen de fuentes medioambientales, un reciente análisis de la secuencia genómica completa de cepas de *Mycobacterium abscessus* de pacientes ingresados en una clínica de fibrosis quística (FQ) en el Reino Unido ha suscitado la posibilidad de transmisión nosocomial entre pacientes con FQ.

PATOGENIA

Los aspectos histológicos de las lesiones causadas por *M. tuberculosis* y MBNT son con frecuencia indistinguibles. La lesión anatopatológica clásica consiste en granulomas caseificados. En comparación con las infecciones por *M. tuberculosis*, las infecciones por MBNT tienden más a producir *granulomas no caseificados*, pobemente definidos (sin formación de empalizadas) e irregulares o serpiginosos o incluso ausentes, con solo cambios inflamatorios crónicos. La histología refleja probablemente el estado inmunitario del paciente.

En los pacientes con SIDA e infección diseminada por MBNT, la reacción inflamatoria suele ser escasa y los tejidos aparecen llenos con un elevado número de histiocitos repletos de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Estas infecciones diseminadas por MBNT se producen típicamente solo cuando el número de linfocitos T CD4 cae por debajo de 50/ μ l, lo que sugiere que para que haya inmunidad frente a la micobacteria se requieren productos o actividades específicos de las células T.

Los papeles fundamentales del interferón (IFN) γ , la interleucina (IL) 12 y el factor de necrosis tumoral (TNF) α en la patogenia de la enfermedad se demuestran por la elevada incidencia de enfermedad (la mayor parte diseminada) por MBNT en los niños con deficiencias de las vías del IFN- $\gamma\gamma$ y de la IL-12 y en las personas tratadas con agentes que neutralizan el TNF- α .

Las diferencias observadas en la patogenicidad, la relevancia clínica y el espectro de la enfermedad clínica asociada con las diferentes especies de MBNT subrayan la importancia de los factores bacterianos en la patogenia de la enfermedad por MBNT, aunque siguen sin conocerse en gran medida los factores de virulencia exactos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **linfoadenitis** de los ganglios linfáticos cervicales anterosuperiores o submandibulares es la manifestación más común de la infección por MBNT en niños (tabla 244.1). En ocasiones afecta a los ganglios preauriculares, cervicales posteriores, axilares e inguinales. La linfoadenitis es más habitual en niños de 1-5 años de edad y se ha relacionado con exposición al suelo (p. ej., jugar en areneros) y dentición, aunque no se han encontrado unas condiciones predisponentes exactas. Dada la constante exposición medioambiental a las MBNT, la aparición de estas infecciones podría reflejar también una respuesta inmunitaria atípica de un subgrupo de niños infectados durante o después de su primer contacto con ellas. Sin embargo, en niños sanos con linfoadenitis por MBNT aislada, la inmunodeficiencia es muy rara.

Los niños afectados no suelen presentar síntomas constitucionales y muchas veces se presentan con agrandamiento unilateral, subagudo y de progresión lenta de uno o un grupo de ganglios próximos, de tamaño superior a 1,5 cm, firmes, indoloros, no adheridos y no eritematosos (fig. 244.1).

Tabla 244.1

Principales síndromes clínicos asociados a infección por micobacterias no tuberculosas

SÍNDROME	CAUSAS MÁS FRECUENTES	CAUSAS MENOS FRECUENTES*
Enfermedad nodular crónica (adultos con bronquiectasias; fibrosis quística)	MAC (<i>M. intracellulare</i> , <i>M. avium</i>), <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i>	<i>M. xenopi</i> , <i>M. malmoense</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. smegmatis</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. asiaticum</i> , <i>M. heckeshornense</i> , <i>M. branderi</i> , <i>M. lentiflavum</i> , <i>M. triplex</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. arupense</i> , <i>M. abscessus</i> subsp. <i>bolletii</i> , <i>M. phocaicum</i> , <i>M. aubagnense</i> , <i>M. florentinum</i> , <i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> , <i>M. nebraskense</i> , <i>M. saskatchewanense</i> , <i>M. seoulense</i> , <i>M. senuense</i> , <i>M. paraseoulense</i> , <i>M. europaeum</i> , <i>M. sherrisii</i> , <i>M. kyorinense</i> , <i>M. noviomagense</i> , <i>M. mantenii</i> , <i>M. shinjukuense</i> , <i>M. koreense</i> , <i>M. heraklionense</i> , <i>M. parascrofulaceum</i> , <i>M. arosiense</i>
Linfoadenitis cervical u otras (especialmente en niños)	MAC	<i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. malmoense</i> (norte de Europa), <i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. lentiflavum</i> , <i>M. tuscae</i> , <i>M. palustre</i> , <i>M. interjectum</i> , <i>M. elephantis</i> , <i>M. heidelbergense</i> , <i>M. parvum</i> , <i>M. boemicum</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. europaeum</i> , <i>M. florentinum</i> , <i>M. triplex</i> , <i>M. asiaticum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. heckeshornense</i>
Huésped VIH seropositivo	<i>M. avium</i> , <i>M. kansasii</i>	<i>M. marinum</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. conspicuum</i> , <i>M. celatum</i> , <i>M. lentiflavum</i> , <i>M. triplex</i> , <i>M. colombiense</i> , <i>M. sherrisii</i> , <i>M. heckeshornense</i>
Huésped VIH seronegativo	<i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>	<i>M. marinum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. chimaera</i> , <i>M. conspicuum</i> , <i>M. shottsii</i> (pescado), <i>M. pseudoshottsii</i> (pescado)
Enfermedad de la piel y de tejidos blandos	Grupo de <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. ulcerans</i> (solo en Australia y países tropicales)	<i>M. kansasii</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. porcinum</i> , <i>M. smegmatis</i> , <i>M. genavense</i> , <i>M. lacus</i> , <i>M. novocastrense</i> , <i>M. houstonense</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. immunogenum</i> , <i>M. mageritense</i> , <i>M. abscessus</i> subsp. <i>massiliense</i> , <i>M. arupense</i> , <i>M. monacense</i> , <i>M. boemicum</i> , <i>M. branderi</i> , <i>M. shigaense</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. asiaticum</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. kumamotoense</i> , <i>M. setense</i> , <i>M. montefiorensis</i> (anguilas), <i>M. pseudoshottsii</i> (pescado), <i>M. shottsii</i> (pescado)
Infección relacionada con el catéter	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>	<i>M. mucogenicum</i> , <i>M. immunogenum</i> , <i>M. mageritense</i> , <i>M. septicum</i> , <i>M. porcinum</i> , <i>M. bacteremicum</i> , <i>M. brumae</i>
Infección esquelética (hueso, articulación, tendón)	<i>M. marinum</i> , MAC, <i>M. kansasii</i> , grupo <i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>	<i>M. haemophilum</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. heckeshornense</i> , <i>M. smegmatis</i> , complejo <i>M. terrae/chromogenicum</i> , <i>M. wolinskyi</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. arupense</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. triplex</i> , <i>M. lacus</i> , <i>M. arosiense</i>
Infección diseminada		<i>M. genavense</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. xenopi</i>
Neumonitis por hipersensibilidad	Metalúrgicos; bañera de hidromasaje	<i>M. immunogenum</i> , <i>M. avium</i>

*La información disponible es escasa para patógenos seleccionados como *M. xenopi*, *M. malmoense*, *M. szulgai*, *M. celatum* y *M. asiaticum* y las especies recientemente descritas.

MAC, complejo *Mycobacterium avium*; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

De Brown-Elliott BA, Wallace Jr. RJ: Infections caused by nontuberculous mycobacteria other than *Mycobacterium avium* complex. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Table 254-1).



Fig. 244.1 Adenopatía cervical con infección por el complejo *Mycobacterium avium*. El ganglio es firme, indoloro, no adherido y no eritematoso.

En ocasiones, los ganglios afectados se resuelven sin tratamiento, pero la mayoría de las veces supuran al cabo de varias semanas (fig. 244.2). El centro del ganglio se convierte en fluctuante y la piel de la superficie se adelgaza y aparece eritematoso, en ocasiones incluso violácea. Finalmente, se rompe y puede formar tractos sinusales cutáneos que pueden drenar de forma persistente, que recuerdan a la escrófula de la tuberculosis (fig. 244.3).

En Estados Unidos y en Europa occidental, el complejo *M. avium* es responsable de alrededor del 80% de las linfoadenitis por MBNT en niños. *M. kansasii* es responsable de la mayoría de los otros casos de linfoadenitis en EE.UU. Se han descrito también *Mycobacterium malmoense* y *Mycobacterium haemophilum* como causa de linfoadenitis. *M. malmoense* solo es frecuente en el noreste de Europa; en el caso de *M. haemophilum*, es probable que su importancia esté infravalorada, ya que la bacteria requiere condiciones de

cultivo específicas (medios enriquecidos con hemina, bajas temperaturas de incubación). En Holanda, según los análisis de la PCR de las muestras de ganglios linfáticos procedentes de casos de linfoadenitis, *M. haemophilum* es la segunda causa más frecuente de esta infección después del complejo *M. avium*. Un estudio sugiere que los niños con linfoadenitis por el complejo *M. avium* son significativamente más jóvenes que los infectados por *M. haemophilum*, lo que posiblemente se relaciona con exposiciones ambientales específicas de la edad. *Mycobacterium lentiflavum* es también una MBNT emergente asociada con la linfoadenitis.

La **enfermedad cutánea** causada por MBNT es rara en niños (v. tabla 244.1). La infección suele seguir a la inoculación percutánea de agua dulce o salada contaminada por *M. marinum*. Al cabo de 2-6 semanas desde la exposición se forma una pápula eritematosa en el sitio de abrasiones menores en los codos, las rodillas o los pies (**granuloma de piscina**) y en las manos y los dedos de los manipuladores de acuarios de peces, producidas principalmente durante la limpieza del tanque (**granuloma de acuario**). Estas lesiones no suelen ser dolorosas y aumentan de tamaño durante 3-5 semanas para formar placas violáceas. Pueden formarse nódulos o pústulas y, en ocasiones, estas lesiones pueden ulcerarse, lo que da lugar a una secreción serosanguinolenta. A veces, las lesiones recuerdan a las de la esporotricosis, con lesiones satélites próximas a la puerta de entrada que se extienden por la piel a lo largo de los linfáticos superficiales. No suele haber adenopatías. Aunque la mayoría de estas infecciones permanecen localizadas en la piel, las infecciones penetrantes por *M. marinum* pueden dar lugar a tenosinovitis, bursitis, osteomielitis o artritis.

La infección por *M. ulcerans* es la tercera infección micobacteriana más frecuente en pacientes inmunocompetentes, después de la infección por *M. tuberculosis* y *M. leprae*, y produce una enfermedad cutánea en niños que

viven en regiones tropicales de África, Sudamérica, Asia y partes de Australia. En algunas comunidades de África occidental, hasta el 16% de la población ha resultado infectada. Los niños menores de 15 años se ven particularmente afectados en las zonas tropicales rurales y representan el 48% de las personas infectadas en África. La infección sigue a la inoculación percutánea a partir de traumatismos menores, como pinchazos y cortes producidos por las plantas o picaduras de insectos. Después de un periodo de incubación de unos 3 meses, las lesiones se presentan como un nódulo eritematoso, normalmente en las piernas o los brazos. La lesión experimenta necrosis central y ulceración. La lesión, conocida frecuentemente como **úlcera de Buruli**, por la región de Uganda donde se describieron un gran número de casos, tiene un borde socavado característico, se expande durante varias semanas y puede dar lugar a destrucción extensa de los tejidos blandos profundos o a afectación ósea. Las lesiones suelen ser indoloras y los síntomas constitucionales son muy infrecuentes. Las lesiones pueden cicatrizar con lentitud durante 6-9 meses o continuar extendiéndose y producir deformidades, contracturas y discapacidad.

En niños rara vez se producen infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por **micobacterias de crecimiento rápido** como *M. fortuitum*, *M. cheloneae* o *M. abscessus* y suelen seguir a la inoculación percutánea a partir de heridas punzantes o quirúrgicas, a abrasiones menores o a tatuajes. Ha habido un gran brote de furunculosis por *M. fortuitum* relacionado con baños de pies en salones de uñas. La enfermedad clínica suele aparecer tras un periodo de incubación de 4-6 semanas y se manifiesta como celulitis localizada, nódulos dolorosos o un absceso con drenaje. *M. haemophilum* puede producir nódulos subcutáneos dolorosos, que muchas veces se ulceran y supuran en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo después de un trasplante de riñón.

Las MBNT son causa poco frecuente de **infecciones relacionadas con catéteres**, aunque están adquiriendo cada vez más protagonismo en estos cuadros. Las infecciones causadas por *M. fortuitum*, *M. cheloneae* o *M. abscessus* pueden manifestarse como bacteriemia o como infecciones localizadas del túnel del catéter.

La **otomastoiditis**, u otitis media crónica, es una enfermedad extra-pulmonar por MBNT infrecuente que afecta de forma específica a niños con sondas de timpanostomía y antecedentes de empleo de antibioterapia tópica o con corticoides. El agente causal más común es *M. abscessus*, seguido por el complejo *M. avium* (v. tabla 244.1). Los pacientes presentan otorrea crónica indolora resistente al tratamiento antibiótico. La TC puede revelar destrucción del hueso mastoideo con inflamación de la mucosa (fig. 244.4).

Un tratamiento retardado o fallido puede llevar a la pérdida permanente de la audición. En circunstancias infrecuentes, las MBNT causan otras infecciones óseas y articulares que son indistinguibles de las producidas por *M. tuberculosis* u otros agentes bacterianos. Tales infecciones suelen producirse por incisiones operatorias o heridas punzantes accidentales. Las infecciones por *M. fortuitum* de heridas punzantes en el pie se asemejan a las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

Las **infecciones pulmonares** son la forma más frecuente de enfermedad por MBNT en adultos, pero son raras en niños. Las bacterias del com-



Fig. 244.3 Rotura de ganglio linfático cervical infectado por el complejo *Mycobacterium avium*, que se asemeja a la clásica escrófula tuberculosa.

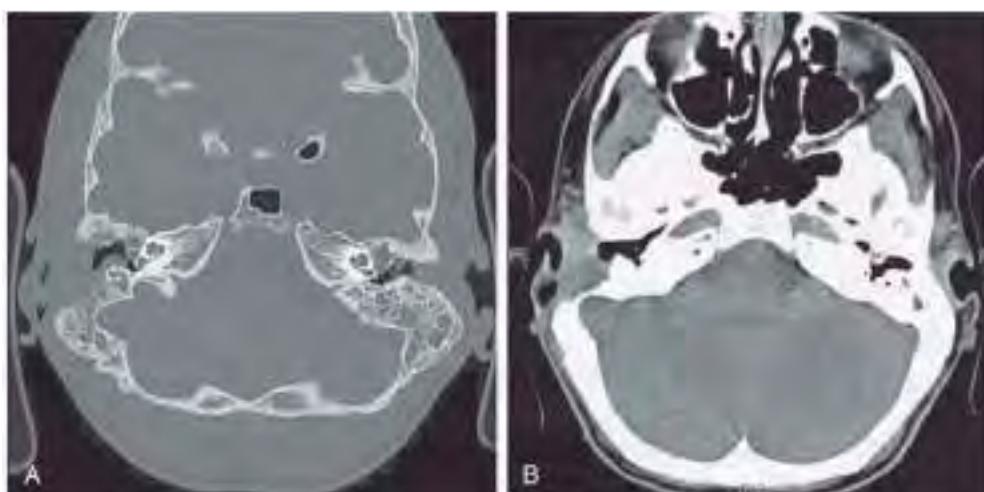


Fig. 244.4 TC del oído medio de un niño de 6 años infectado por *Mycobacterium abscessus* que muestran una extensa destrucción ósea en la mastoides derecha e inflamación asociada de la mucosa del lado derecho. **A**, Ajuste de ventana para tejido óseo. **B**, Ajuste de ventana para tejido blando.



Fig. 244.5 Radiografía de tórax de un niño de 2 años infectado por el complejo *Mycobacterium avium* que muestra un infiltrado del lóbulo superior izquierdo y una linfoadenopatía hilar izquierda.

plejo *M. avium*, el microorganismo identificado con mayor frecuencia (v. tabla 244.1), son capaces de causar neumonitis aguda, tos crónica o sibilancias, asociadas con linfoadenitis paratraqueal o peribronquial y compresión de las vías respiratorias en niños por lo demás sanos. Síntomas constitucionales asociados como fiebre, anorexia y pérdida de peso se presentan en el 60% de estos niños. Los hallazgos radiográficos torácicos son muy similares a los de la tuberculosis primaria, con infiltrados unilaterales y linfoadenopatía hilar (fig. 244.5). El derrame pleural es infrecuente. Se han publicado casos raros de progresión hasta la formación de granulomas endobronquiales.

Las infecciones pulmonares suelen producirse en adultos con neumonía crónica subyacente. El comienzo es insidioso y se caracteriza por tos y cansancio, pérdida de peso progresiva, sudoración nocturna, febrícula y malestar generalizado en los casos graves. Son características las cavidades de paredes finas, con infiltrados mínimos del parénquima adyacente, pero los hallazgos radiográficos pueden recordar a los de la tuberculosis. En las mujeres posmenopáusicas se produce una manifestación particular caracterizada radiológicamente por bronquiectasias y lesiones nodulares, que con frecuencia afectan al lóbulo medio y a la lingula.

Las **infecciones pulmonares crónicas** afectan de forma específica a los niños con FQ y están en general causadas por *M. abscessus* y el complejo *M. avium*. *M. abscessus* afecta principalmente a los niños, mientras que el complejo *M. avium* es más frecuente en los adultos. El porcentaje de pacientes con FQ con al menos un cultivo de esputo positivo para MBNT es globalmente del 6-8,1% y aumenta con la edad; se ha comunicado una prevalencia del 3,9% en los pacientes con FQ menores de 12 años. Resulta destacable la frecuencia de *M. abscessus* en estos pacientes, ya que esta bacteria es un aislado poco habitual en otras categorías de pacientes. Existen indicaciones de que las infecciones por MBNT en pacientes con FQ aceleran además el empeoramiento en la función pulmonar; el tratamiento antimicobacteriano puede producir ganancia de peso y mejoría en la función pulmonar en los pacientes afectados.

La **enfermedad diseminada** suele estar asociada con la infección por el complejo *M. avium* y se produce en niños inmunodeficientes. La primera categoría de pacientes con enfermedad diseminada comprende personas con mutaciones en los genes que codifican el receptor del interferón γ (IFNGR) o el receptor de la IL-12, o en los que codifican la producción de IL-12. Los pacientes con **deficiencia completa de IFNGR** sufren enfermedad grave de difícil tratamiento. Aquellos en los que la deficiencia de IFNGR es parcial o presentan mutaciones en la vía de la IL-12 tienen una enfermedad más leve que puede responder a la administración de IFN-γ y al tratamiento antimicobacteriano. La **osteomielitis multifocal** es particularmente frecuente en las personas con la mutación IFNGR1 818del4. Está bien documentada la posibilidad de infecciones múltiples y recurrencia incluso años después

Tabla 244.2

Criterios diagnósticos para la enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas (MBNT) de la American Thoracic Society

La evaluación mínima de un paciente para la enfermedad pulmonar por MBNT debe incluir:

1. Radiografía de tórax o, cuando no hay cavitación presente, TCAR
 2. Al menos tres muestras de esputo o respiratorias para cultivo de BAAR
 3. Exclusión de otras enfermedades, como la tuberculosis
- El **diagnóstico clínico** de MBNT se basa en los síntomas pulmonares, la presencia de nódulos o cavidades, como se observa en una radiografía de tórax o en una TCAR, con bronquiectasia multifocal con múltiples nódulos pequeños, y la exclusión de otros diagnósticos

Diagnóstico microbiológico de la MBNT:

Al menos dos esputos expectorados (o al menos un lavado bronquial) con cultivos positivos para MBNT, o biopsia transbronquial u otra biopsia pulmonar que muestre la presencia de inflamación granulomatosa o BAAR, con uno o más lavados bronquiales o esputos que sean positivos para MBNT

BAAR, bacilos ácido-alcohol resistentes; TCAR, tomografía computarizada de alta resolución.

Datos de Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases, *Am J Respir Crit Care Med* 175:367-416, 2007.

De Brown-Elliott BA, Wallace Jr. RJ: Infections caused by nontuberculous mycobacteria other than *Mycobacterium avium* complex. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier (Táble 254-3).

de un ciclo de tratamiento. La segunda categoría de pacientes afectados por la enfermedad diseminada es la de los afectados por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (**SIDA**). En estos, la enfermedad diseminada por MBNT suele aparecer cuando los recuentos de células CD4 son menores de 50 células/μl; en los niños más pequeños (especialmente los menores de 2 años) estas infecciones se producen con recuentos más elevados de células CD4. La estimación más reciente de la incidencia de enfermedad diseminada por MBNT es de 0,14-0,2 episodios por 100 persona-años, una disminución de 10 veces en su incidencia en comparación con la existente antes del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Es probable que la colonización del tracto respiratorio o del tubo digestivo preceda a la enfermedad diseminada por el complejo *M. avium*, pero los estudios de detección selectiva en las muestras de secreciones respiratorias o de heces no son útiles para predecir la diseminación. La bacteriemia continua de alto grado es común y se infectan múltiples órganos, sobre todo los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, la médula ósea y el tubo digestivo. También pueden verse afectados el tiroides, el páncreas, la glándula suprarrenal, el riñón, el músculo y el encéfalo. Los signos y síntomas más frecuentes de infección diseminada por el complejo *M. avium* en los pacientes con SIDA son fiebre, sudoración nocturna, escalofríos, anorexia, pérdida marcada de peso, emaciación, debilidad, adenopatías generalizadas y hepatosplenomegalia. Es posible que se produzcan ictericia, aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina o lactato deshidrogenasa, anemia y neutropenia. Mediante estudios de diagnóstico por imagen se suele demostrar un agrandamiento masivo de los ganglios hilares, mediastínicos, mesentéricos o retroperitoneales. En los niños con SIDA, la supervivencia ha mejorado considerablemente con la disponibilidad del TARGA.

La enfermedad diseminada en niños sin ninguna inmunodeficiencia aparente es extremadamente rara.

DIAGNÓSTICO

En las infecciones de los ganglios linfáticos, la piel, el hueso y los tejidos blandos, el aislamiento de la bacteria MBNT causal por cultivo para micobacterias, preferiblemente con confirmación histológica de inflamación granulomatosa, normalmente es suficiente para el diagnóstico (tabla 244.2). El diagnóstico diferencial de la linfoadenitis por MBNT comprende linfoadenitis bacteriana aguda, tuberculosis, enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), mononucleosis, toxoplasmosis, brucellosis, tularemia y neoplasias malignas, en especial, linfomas. La diferenciación entre MBNT y *M. tuberculosis* puede ser difícil, pero los niños con linfoadenitis por MBNT suelen tener una reacción a la prueba cutánea de Mantoux con menos de 15 mm de induración, afectación unilateral del ganglio cervical anterior, radiografía de tórax normal y ausencia de historia de exposición a tuberculosis del adulto. El diagnóstico definitivo requiere escisión de los

ganglios afectados para cultivo y estudio histológico. La aspiración con aguja fina para la PCR y cultivo puede facilitar un diagnóstico más precoz, antes de la biopsia por escisión.

El diagnóstico de la infección pulmonar por MBNT es difícil en los niños, puesto que muchas especies de MBNT, entre ellas las del complejo *M. avium*, están omnipresentes en nuestro medioambiente y pueden contaminar las muestras clínicas o estar presentes, pero no ser causa de enfermedad. Como consecuencia, el aislamiento de estas bacterias a partir de muestras no estériles (tracto respiratorio y aparato digestivo) no refleja necesariamente una verdadera enfermedad. Para determinar la importancia clínica del aislamiento de las MBNT, constituyen una ayuda importante los criterios diagnósticos de la ATS y la BTS. Estos criterios tienen en cuenta las características clínicas y radiológicas y los hallazgos anatomo-patológicos y microbiológicos. Su característica fundamental para hacer un diagnóstico definitivo de enfermedad pulmonar por MBNT es la necesidad de múltiples cultivos positivos en los que se aísle la misma especie de MBNT. En los niños, el diagnóstico definitivo con frecuencia requiere procedimientos invasivos como la broncoscopia y la biopsia pulmonar o endobronquial; en los pacientes con FQ, es necesario un pretratamiento más agresivo de las muestras para prevenir el sobrecrecimiento por otras especies, en especial, *Pseudomonas* spp. La posibilidad de que el aislamiento de MBNT sea clínicamente importante difiere de forma significativa según la especie; algunas especies tienen más probabilidades de ser agentes causales de enfermedad pulmonar verdadera (*M. avium*, *M. kansasi*, *M. abscessus*, *M. malmoense*), mientras que otras es más probable que sean contaminantes (*Mycobacterium gordonae*, *M. fortuitum*, *M. cheloneae*).

Los hemocultivos tienen una sensibilidad del 90-95% en los pacientes con SIDA e infección diseminada. Con los sistemas de hemocultivo automatizados, en casi todos los pacientes se puede detectar el complejo *M. avium* dentro de los 7-10 días siguientes a la inoculación. En algunos estudios se ha demostrado que en los adultos los cultivos y las tinciones de las biopsias hepáticas son más sensibles que los hemocultivos o las biopsias de médula ósea. Las sondas de ADN disponibles en el mercado diferencian entre MBNT y *M. tuberculosis*. Si las sondas de ADN no pueden identificar las micobacterias causantes, la secuenciación del ADN de los genes bacterianos constitutivos siempre proporcionará un dato para la identidad de estas MBNT. La identificación de histiocitos que contienen numerosos BAAR en la médula ósea y en las biopsias de otros tejidos proporciona un diagnóstico provisional rápido de infección micobacteriana diseminada.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones por MBNT es de larga duración y engorroso, por lo que se recomienda la consulta con un experto. El tratamiento conlleva intervención médica, intervención quirúrgica o ambas (v. cap. 241, tabla 241.3). Lo ideal es el aislamiento de la cepa causal, seguido de las pruebas de sensibilidad a los fármacos, ya que esto proporciona los valores iniciales de la sensibilidad a los fármacos. Existen discrepancias importantes entre la sensibilidad a fármacos *in vitro* y la respuesta *in vivo* al tratamiento, explicadas en parte por sinergias, principalmente entre los fármacos antituberculosos de primera línea. *In vitro*, las **micobacterias de crecimiento lento** (*M. kansasi*, *M. marinum*, *Mycobacterium xenopi*, *M. ulcerans* y *M. malmoense*) suelen ser sensibles a los fármacos antituberculosos de primera línea **rifampicina** y **etambutol**; las bacterias del complejo *M. avium* con frecuencia son resistentes a estos fármacos solos, pero sensibles a la combinación de ambos, y presentan sensibilidad variable a otros antibióticos, principalmente a los macrólidos. Las **micobacterias de crecimiento rápido** (*M. fortuitum*, *M. cheloneae*, *M. abscessus*) son altamente resistentes a los fármacos antituberculosos y con frecuencia tienen mecanismos de resistencia inducible a los macrólidos. Las sensibilidades a macrólidos, aminoglucósidos, carbapenemes, tetraciclinas y glicilciclinas son las más importantes para orientar el tratamiento. En todas las infecciones por MBNT, la politerapia es esencial para evitar el desarrollo de resistencias.

El tratamiento de elección para la linfoadenitis por MBNT es la escisión quirúrgica completa. Se ha demostrado en estudios clínicos que es más eficaz que el tratamiento antibiótico (v. tabla 241.3). Los ganglios deben extirparse mientras son todavía firmes y están encapsulados. La escisión resulta más difícil cuando se ha producido caseificación extensa, con extensión a los tejidos vecinos; en tales casos es más probable que se produzcan complicaciones en forma de daño del nervio facial o infección recurrente. No se aconseja la escisión quirúrgica incompleta, dada la posibilidad de que cause drenaje crónico. Si preocupa la posibilidad de infección por *M. tuberculosis*, se debe administrar tratamiento con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida hasta que los cultivos confirmen que la causa es una MBNT (v. cap. 242). Si no es posible usar cirugía para tratar la linfoadenitis por MBNT por algún motivo o si la eliminación del tejido infectado es incompleta, si se produce una recidiva

o si el drenaje se convierte en crónico, está justificado un ciclo de quimioterapia durante 3 meses. Los regímenes terapéuticos empleados con más frecuencia combinan **claritromicina** o **azitromicina** con rifabutina o etambutol (v. tabla 241.3). La supuración puede darse aún con antibioterapia. En pacientes seleccionados se puede elegir la estrategia de esperar y ver, ya que la enfermedad se puede resolver espontáneamente, aunque la resolución puede llevar varios meses.

Las lesiones cutáneas postraumáticas por MBNT en pacientes inmuno-competentes suelen cicatrizar de forma espontánea después de la incisión y el drenaje, sin más tratamiento (v. tabla 241.3). *M. marinum* es sensible a rifampicina, amikacina, etambutol, sulfamidas, trimetoprima-sulfametoxazol y tetraciclina. El tratamiento con una combinación de estos fármacos, en particular claritromicina y etambutol, se puede administrar hasta 1 mes después de que haya desaparecido la lesión. No se deben usar corticoides inyectables. Las infecciones superficiales por *M. fortuitum* o *M. cheloneae* se suelen resolver después de la incisión quirúrgica y el drenaje abierto, pero las infecciones profundas o relacionadas con catéteres exigen eliminación de las líneas centrales infectadas y tratamiento con amikacina parenteral junto con cefoxitina, ciprofloxacino o claritromicina.

Algunas formas localizadas de enfermedad cutánea por *M. ulcerans* (úlcera de Buruli) pueden cicatrizar de forma espontánea; en la mayoría de las formas se recomienda la escisión quirúrgica con cierre primario o injerto de piel. Las directrices provisionales de la Organización Mundial de la Salud recomiendan el tratamiento con rifampicina y estreptomicina, con o sin cirugía. En la actualidad, se están comprobando en estudios clínicos regímenes exclusivamente orales de rifampicina y fluoroquinolonas o macrólidos. En la experiencia clínica, un tratamiento con fármacos de 8 semanas de duración conduce, en general, a grados de recaída bajos. La **fisioterapia** es esencial después de la cirugía para prevenir contracturas y discapacidades funcionales.

Las infecciones pulmonares se deben tratar inicialmente con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida, a la espera de la identificación del cultivo y las pruebas de sensibilidad a los fármacos, especialmente si hay alta sospecha de tuberculosis. En las MBNT de crecimiento lento se recomienda una combinación de rifampicina o rifabutina, etambutol y claritromicina (o azitromicina); las excepciones son *M. kansasi*, para la que se aconseja un régimen de isoniazida, rifampicina y etambutol, y *Mycobacterium simiae*, para la que no se conoce un régimen eficaz y los regímenes se suelen estructurar a tenor de las sensibilidades *in vitro*. El tratamiento debe continuarse al menos 1 año después de la negativización del cultivo. En la enfermedad pulmonar causada por MBNT de crecimiento rápido, el tratamiento óptimo es una combinación de macrólidos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cefoxitina y carbapenemes; los regímenes de tres o cuatro fármacos se seleccionan en función de los resultados de las pruebas de sensibilidad a los fármacos. En los pacientes con FQ, los antibióticos inhalados pueden ser beneficiosos.

Los pacientes con infección diseminada por el complejo *M. avium* y defectos en la vía de la IL-12 o deficiencia de IFNGR deben tratarse, durante al menos 12 meses, con claritromicina o azitromicina combinada con rifampicina o rifabutina y etambutol. Las pruebas de sensibilidad *in vitro* para claritromicina son importantes para guiar el tratamiento. Una vez resuelta la enfermedad clínica, se aconseja la profilaxis diaria durante toda la vida con azitromicina o claritromicina para prevenir la enfermedad recurrente. El uso del tratamiento complementario con interferón dependerá del defecto genético específico.

En los niños con SIDA, está indicada la profilaxis con azitromicina o claritromicina para prevenir la infección con el complejo *M. avium*. Aunque existen pocos estudios pediátricos, el U.S. Public Health Service recomienda, o bien **azitromicina** (20 mg/kg v.o. una vez a la semana, máximo 1.200 mg/dosis, o 5 mg/kg v.o. una vez al día, con un máximo de 250 mg/dosis en pacientes que no toleren dosis mayores), o bien **claritromicina** (7,5 mg/kg dosis v.o. dos veces al día, máximo 500 mg/dosis) en los niños infectados por VIH con insuficiencia inmunitaria significativa, definida por el recuento de CD4 (niños de 6 años o mayores, recuento de CD4 menor de 50 células/ μ l; 2-6 años, recuento de CD4 menor de 75 células/ μ l; 1-2 años, recuento de CD4 menor de 500 células/ μ l; menores de 1 año, recuento de CD4 inferior a 750 células/ μ l). La profilaxis primaria puede interrumpirse con seguridad en los niños mayores de 2 años de edad que reciben TARGA de modo estable durante más de 6 meses y experimentan una recuperación mantenida (superior a 3 meses) de las células CD4 muy por encima del objetivo específico por edad para el comienzo de la profilaxis: más de 100 células/ μ l en los niños de 6 años o mayores y más de 200 células/ μ l en los niños de 2-5 años de edad. No existen recomendaciones específicas para interrumpir la profilaxis frente a MAC en los niños menores de 2 años de edad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 8

Infecciones por espiroquetas

Capítulo 245

Sífilis (*Treponema pallidum*)

Maria Jevitz Patterson y H. Dele Davies

La sífilis es una infección sistémica crónica de transmisión sexual o vertical (de madre a hijo) que puede ser fácilmente tratada si se detecta precozmente, pero que se manifiesta con síntomas clínicos proteicos y una morbilidad significativa si no se detecta.

ETIOLOGÍA

La sífilis está causada por *Treponema pallidum*, una espiroqueta delicada, móvil, que gira en espiral, con extremos finamente afilados, perteneciente a la familia Spirochaetaceae. Los miembros patógenos de este género comprenden *T. pallidum* (sífilis venérea), *T. pallidum* subespecie *pertue* (pian o frambrasía), *T. pallidum* subespecie *endemicum* (sífilis endémica) y *T. pallidum* subespecie *carateum* (pinta). Puesto que estos microorganismos se tiñen mal y se encuentran por debajo de los límites de detección de la microscopía óptica convencional, su detección en muestras clínicas requiere microscopía en campo oscuro, microscopía de contraste de fases o técnicas de tinción con inmunofluorescencia directa o tinción de plata. *T. pallidum* no se puede cultivar *in vitro*. En los últimos años, laboratorios especializados han utilizado cada vez más la detección avanzada mediante análisis de amplificación de ácidos nucleicos por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

EPIDEMIOLOGÍA

Además de en clínicas de enfermedades de transmisión sexual, los pacientes con sífilis son atendidos cada vez con mayor frecuencia por los médicos de atención primaria en clínicas privadas. En los niños y los adolescentes se producen dos formas de sífilis.

La **sífilis adquirida** se transmite casi exclusivamente por contacto sexual, incluida la exposición sexual vaginal, anal y oral. Las vías de transmisión menos frecuentes comprenden transfusión de sangre contaminada o el contacto directo con tejidos infectados. Después de un resurgimiento epidémico de la sífilis primaria y secundaria, que alcanzó un máximo en 1989 en Estados Unidos, la tasa anual disminuyó un 90%, siendo la tasa más baja hasta el año 2000. El número total de casos de sífilis primaria y secundaria aumentó de nuevo desde el año 2000, sobre todo en hombres homosexuales y en hombres y mujeres con VIH. A pesar de una disminución en las mujeres durante casi una década, las tasas han aumentado también cada año desde 2004-2008. Los casos de sífilis congénita disminuyeron de forma histórica en 2005, pero aumentaron posteriormente reflejando las tasas entre las mujeres. Desde 2012 las tasas de sífilis congénita han aumentado hasta alcanzar las tasas más elevadas desde 2001 (fig. 245.1). El aumento se produce en todas las regiones y en todas las razas y etnias.

La **sífilis congénita** se debe a la transmisión transplacentaria de espiroquetas u ocasionalmente intraparto al ponerse en contacto con lesiones contagiosas. Las mujeres con sífilis primaria y secundaria y espiroquetemia tienen mayor probabilidad de transmitir la infección al feto que las mujeres con infección latente. La transmisión se puede producir en cualquier fase del embarazo, dando lugar a abortos tempranos, lactantes pretérmino o de bajo peso, mortinatos, muertes neonatales o lactantes que nacen con enfermedad congénita. La incidencia de infección congénita en los descendientes de las mujeres infectadas no tratadas o tratadas de modo inapropiado sigue siendo más alta durante los primeros 4 años después de la adquisición de la infección primaria, la infección secundaria y la enfermedad latente precoz. Los factores maternos asociados con más frecuencia a sífilis congénita son el acceso limitado a los recursos asistenciales, una atención prenatal tardía o ausente, la drogadicción, contactos sexuales múltiples, el sexo sin protección, la encarcelación, la prostitución



Fig. 245.1 Casos de sífilis por año de nacimiento y tasas y casos informados de sífilis primaria y secundaria en mujeres de 15-44 años, Estados Unidos, 2008-2017. SC, sífilis congénita; SPyS, sífilis primaria y secundaria. (De Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted disease surveillance 2017, Atlanta, 2018. US Department of Health and Human Services. Fig. 49. Disponible en: https://www.cdc.gov/std/stats17/2017-STD-Surveillance-Report_CDC-clearance-9.10.18.pdf.)

y un tratamiento incorrecto de la sífilis durante el embarazo. La sífilis congénita puede verse en el contexto de una enfermedad no tratada, tratada inadecuadamente o con tratamiento no documentado previo o durante el embarazo. Además, la madre puede haber sido tratada apropiadamente, pero no haber tenido una respuesta serológica adecuada al tratamiento y que el lactante haya sido evaluado inadecuadamente o tener sífilis congénita documentada. Los casos confirmados de sífilis congénita o adquirida deben ser comunicados a los departamentos de salud locales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS DE LABORATORIO

Muchas personas infectadas con sífilis se encuentran asintomáticas durante años o no reconocen los signos iniciales de la enfermedad ni solicitan tratamiento. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan evaluar a todas las mujeres embarazadas y que los adolescentes se sometan a pruebas en función de la aparición de lesiones o de la presencia de factores de riesgo (aquellos con otras enfermedades de transmisión sexual como el VIH, hombres homosexuales, individuos encarcelados o personas que intercambian sexo por drogas o dinero). Los períodos de enfermedad clínicamente activa se alternan con períodos de latencia. La **sífilis primaria** se caracteriza por chancre y linfoadenitis regional. Entre 2 y 6 semanas después de la inoculación con *T. pallidum* aparece una **pápula indolora** (que puede pasarse por alto) en el sitio de entrada (por lo general, los genitales). La pápula se transforma con rapidez en una úlcera limpia, indolora, pero muy contagiosa, y con bordes elevados, conocida como **chancre**. Este contiene *T. pallidum* en abundancia. También se pueden encontrar chancros extragenitales en otras localizaciones de entrada primaria que plantean retos diagnósticos. Las lesiones orales pueden ser tomadas erróneamente por úlceras aftosas o herpes. Las lesiones en los pezones pueden confundirse con celulitis o ecema. En general, los ganglios linfáticos adyacentes están agrandados y no son dolorosos a la palpación. El chancre cicatriza de forma espontánea al cabo de 4-6 semanas y deja una cicatriz fina.

Sin tratamiento, las manifestaciones de **sífilis secundaria** aparecen 2-10 semanas después de la cicatrización del chancre, relacionadas con la espiroquetemia, y comprenden exantema maculopapular no pruriginoso generalizado y afectan de forma notable a las palmas de las manos y las plantas de los pies (fig. 245.2). También pueden aparecer lesiones pustulosas. En áreas húmedas alrededor del ano, el escroto o la vagina pueden aparecer **condilomas planos**, que consisten en placas con aspecto verrucoso, de color entre blanco grisáceo y eritematoso, y en las mucosas se pueden encontrar placas blancas, llamadas **manchas mucosas**. Muchas veces existe un **cuadro general de tipo gripal** con febrícula, cefalea, malestar general, anorexia, pérdida de peso, faringitis, mialgias, artralgias y adenopatías generalizadas. Pueden existir manifestaciones renales, hepáticas y oculares, así como meningitis, que ocurre en el 30% de los pacientes con sífilis secundaria y se manifiesta con pleocitos del líquido cefalorraquídeo (LCR) y elevación de los niveles de proteínas. Los pacientes con meningitis pueden no mostrar síntomas neurológicos. Incluso sin tratamiento, la infección secundaria se convierte en **latente** 1-2 meses después del comienzo del exantema. Durante el primer año de latencia pueden aparecer recidivas con manifestaciones secundarias (**periodo latente precoz**). Sigue la **sífilis tardía** y puede ser asintomática (**latente tardía**) o sintomática (**terciaria**). La enfermedad

terciaria se sigue en el 30% de los casos no tratados por **lesiones neurológicas, cardiovasculares y gomatosas** (granulomas no supurativos de la piel y del sistema musculosquelético, producidas por la respuesta de linfocitos T citotóxicos del huésped). En la era preantibiótica, las manifestaciones neurológicas de la sífilis terciaria (**tabes dorsalis** y **paresia**) eran muy comunes. La evolución clínica y sus manifestaciones tisulares reflejan la inmunopatobiología de las respuestas humorales y de hipersensibilidad tardía del huésped. En los pacientes inmunocomprometidos con el VIH se produce una sólida progresión a través de las etapas solapadas.

Infección congénita

La sífilis no tratada durante el embarazo tiene una tasa de transmisión vertical próxima al 100%, con profundos efectos sobre el desenlace del embarazo, presentando endoarteritis obliterante. El 40% de los lactantes afectados muere en las etapas fetal o perinatal. También puede producirse un parto prematuro. Los neonatos pueden infectarse también en el parto por contacto con una lesión genital activa. La mayoría de los lactantes infectados están asintomáticos al nacimiento, incluyendo más de un 40% con siemprevivas en LCR, y se identifican solo por un cribado prenatal de rutina. En ausencia de tratamiento se desarrollan síntomas en semanas o meses. Entre los lactantes sintomáticos al nacimiento o en los primeros meses de vida, las manifestaciones se han dividido tradicionalmente en dos fases, precoz y tardía. Todas las etapas de la sífilis congénita se caracterizan por una vasculitis, con progresión a necrosis y fibrosis. Los **signos precoces** aparecen gradualmente durante los 2 primeros años de vida, mientras que los **signos tardíos** lo hacen de forma gradual durante las 2 primeras décadas. Las manifestaciones tempranas varían y afectan a múltiples órganos y sistemas, como consecuencia de la espiroquetemia transplacentaria, y son análogas a las que se producen en la fase secundaria de la sífilis adquirida. Son frecuentes la hepatosplenomegalia, la ictericia y la elevación de los niveles de enzimas hepáticas. Desde el punto de vista histológico, la afectación del hígado comprende estasis biliar, fibrosis y hematopoyesis

extramedular. La linfoadenopatía tiende a ser difusa y a resolverse de forma espontánea, aunque pueden persistir algunos ganglios afectados.

La anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa es característica. La trombocitopenia se asocia muchas veces con secuestro de plaquetas en un bazo agrandado. Otros signos habituales son **osteochondritis** y **periostitis** características (fig. 245.3), y un exantema mucocutáneo (fig. 245.4A y B) con lesiones eritematosas maculopapulares o vesiculobullosas seguidas por descamación, que afecta a las manos y los pies (fig. 245.4C). Las manchas mucosas, la rinitis persistente (**romadizo**) y los condilomas (fig. 245.5) son manifestaciones muy típicas de la afectación de las mucosas en la sífilis congénita y contienen abundantes espiroquetas. La sangre y las lesiones húmedas abiertas de los lactantes con sífilis adquirida primaria o secundaria son contagiosas en las primeras 24 h después de un tratamiento apropiado.

Es frecuente la afectación ósea. Las anomalías radiológicas son las **líneas de Wimberger** (desmineralización de la cara interna de la metáfisis tibial proximal), múltiples lesiones de osteochondritis en las muñecas, los codos, los tobillos y las rodillas, periostitis de los huesos largos y, rara vez, del cráneo. La osteochondritis es dolorosa y muchas veces provoca irritabilidad y negación a mover la extremidad afectada (**seudoparálisis de Parrot**).



Fig. 245.2 Sífilis secundaria. Máculas palmares de color rosado en un adolescente con sífilis secundaria. (De Weston WL, Lane AT, Morelli JG: Color textbook of pediatric dermatology, ed 3, St. Louis, 2002, Mosby.)



Fig. 245.3 Osteocondritis y periostitis en un neonato con sífilis congénita.



Fig. 245.4 **A** y **B**, Placas papuloescasmosas en dos lactantes con sífilis. **C**, Descamación en la palma de la mano de un recién nacido. (**A** y **B** de Eichenfeld LF, Frieden IJ, Esterly NB, editors: Textbook of neonatal dermatology, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 196; **C**, por cortesía de la Dra. Patricia Treadwell.)

La neurosífilis congénita suele ser asintomática en el periodo neonatal, aunque pueden aparecer anomalías del LCR, incluso en lactantes asintomáticos. También pueden observarse fallo de medro, coriorretinitis, nefritis y síndrome nefrótico. Entre las manifestaciones clínicas de la afectación renal se encuentran hipertensión, hematuria, proteinuria, hipoproteinemia, hipercolesterolemia e hipocomplementemia, probablemente en relación con el depósito glomerular de inmunocomplejos circulantes. Las manifestaciones clínicas menos frecuentes de la sífilis congénita precoz comprenden gastroenteritis, peritonitis, pancreatitis, neumonía, afectación ocular (glaucoma y coriorretinitis), hidropesía no inmunológica y masas testiculares.

Las manifestaciones tardías (niños mayores de 2 años de edad) rara vez se ven en los países desarrollados. Son consecuencia principalmente de inflamación granulomatosa crónica de los huesos, los dientes y el sistema nervioso central (SNC), y se resumen en la [tabla 245.1](#). Los cambios esqueléticos se deben a periostitis persistente o recurrente, y el consiguiente engrosamiento del hueso afectado. Las anomalías dentales son frecuentes, entre ellas, los **dientes de Hutchinson** ([fig. 245.6](#)). Los defectos en la formación del esmalte

conducen a caries repetidas y, en último término, a la destrucción del diente. La **nariz en silla de montar** ([fig. 245.7](#)) es una depresión de la raíz nasal y puede asociarse con un tabique nasal perforado.

Otras manifestaciones tardías de sífilis congénita pueden manifestarse en forma de fenómenos de hipersensibilidad. Entre ellas se encuentran queratitis intersticial unilateral o bilateral y la **articulación de Clutton** (v. [tabla 245.1](#)). Otras manifestaciones oculares frecuentes comprenden coroiditis, retinitis, oclusión vascular y atrofia óptica. Las gomas de partes blandas (idénticas a las de la enfermedad adquirida) y la hemoglobinuria paroxística por frío son fenómenos de hipersensibilidad raros.

DIAGNÓSTICO

Las limitaciones más importantes de las pruebas disponibles actualmente para la sífilis son molestas, pero los resultados deben interpretarse siempre en el contexto de la anamnesis y la exploración física del paciente. Los médicos deberían ser conscientes de las tasas de prevalencia local y tratar la sífilis siempre que la sospechen en función de los datos clínicos y epidemiológicos. El diagnóstico de sífilis primaria se confirma cuando se demuestra



Fig. 245.5 Condilomas planos perianales. (De Karthikeyan K, Thappa DM: Early congenital syphilis in the new millennium, Pediatr Dermatol 19:275–276, 2002.)



Fig. 245.6 Dientes de Hutchinson como manifestación tardía de la sífilis congénita.

Tabla 245.1 Manifestaciones tardías de la sífilis congénita

SÍNTOMA/SIGNO	DESCRIPCIÓN/COMENTARIOS
Frente olímpica	Prominencia ósea en la frente debido a periostitis persistente o recurrente
Signo clavicular o de Higouménaki	Engrosamiento unilateral o bilateral del tercio esternoclavicular de la clavícula
Tibias en sable	Curvatura anterior de la porción media de la tibia
Escápula escafoidea	Convexidad a lo largo del borde interno de la escápula
Dientes de Hutchinson	Incisivos centrales superiores en forma de clavijas; la dentición se produce durante el sexto año de vida con un esmalte anormal, que da lugar a una escotadura a lo largo de la superficie de mordida
Molares en mora	Primeros molares inferiores anormales (6 años) caracterizados por una pequeña superficie de mordida y un número excesivo de cúspides
Nariz en silla de montar*	Depresión de la raíz nasal, consecuencia de rinitis sifilitica que destruye el hueso y el cartílago adyacentes
Ragadías	Cicatrices lineales que se extienden en un patrón a modo de radios de una rueda a partir de las fisuras mucocutáneas previas de la boca, el ano y los genitales
Paresia juvenil	Infección meningovascular latente; es infrecuente y típicamente se da durante la adolescencia con cambios conductuales, convulsiones focales o pérdida de la función intelectual
Tabes juvenil	Afectación infrecuente de la médula espinal y afectación cardiovascular con aortitis
Tríada de Hutchinson	Dientes de Hutchinson, queratitis intersticial y sordera del VIII par craneal
Articulación de Clutton	Hinchazón articular indolora unilateral o bilateral (por lo general con afectación de las rodillas) debida a sinovitis con líquido articular estéril; suele producirse la remisión espontánea al cabo de varias semanas
Queratitis intersticial	Se manifiesta con intensa fotofobia y lagrimeo, seguido a las pocas semanas o meses de opacificación corneal y de ceguera completa
Sordera del VIII par craneal	Puede ser unilateral o bilateral, se manifiesta a cualquier edad inicialmente en forma de vértigo y de hipoacusia de tonos altos, y progresiva a sordera permanente

*Un tabique nasal perforado puede ser una anomalía asociada.

la presencia de *T. pallidum* mediante microscopía en campo oscuro o por detección de anticuerpos por inmunofluorescencia directa en muestras de lesiones cutáneas, placenta o cordón umbilical. Las pruebas de laboratorio basadas en la amplificación de ácidos nucleicos, como la PCR, se utilizan también en algunos laboratorios especializados, pero no están todavía disponibles comercialmente. A pesar de la ausencia de un análisis serológico

de referencia verdadero, las pruebas serológicas siguen siendo el principal medio para el diagnóstico de la sífilis y típicamente implican el cribado con una prueba no treponémica seguida de una segunda prueba treponémica de confirmación (fig. 245.8).

Las pruebas Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) y reagina plasmática rápida (RPR) son pruebas no treponémicas sensibles que detectan anticuerpos frente a antígenos fosfolípidos de la superficie del treponema que reaccionan de modo cruzado con antígenos cardiolipina-lecitina-colesterol de las células del huésped dañadas. Los resultados cuantitativos de estas pruebas son útiles en el cribado y en la monitorización del tratamiento. Los títulos aumentan durante la enfermedad activa, incluidos el fracaso terapéutico o la reinfección, y disminuyen con tratamiento adecuado (fig. 245.9). Las pruebas no treponémicas suelen volverse arreactivas dentro del primer año de aplicación de un tratamiento adecuado para la sífilis primaria y dentro de los 2 primeros años con tratamiento adecuado para la enfermedad secundaria. El 15-20% de los pacientes se convierten en serofast (los títulos no treponémicos persisten a bajos niveles durante largos períodos de tiempo). En la infección congénita, estas pruebas se vuelven negativas a los pocos meses de tratamiento correcto. Ciertas enfermedades, como la mononucleosis infecciosa y otras infecciones, enfermedades autoinmunitarias y el embarazo pueden producir falsos positivos en la prueba VDRL. Los resultados falsos positivos son menos comunes si se emplea el antígeno cardiolipina-lecitina-colesterol purificado. Todas las mujeres deben someterse a un cribado precoz al comienzo del embarazo y en el parto. Todas las pruebas serológicas maternas positivas en relación con la sífilis, con independencia del título, necesitan una investigación concienzuda. Un exceso de anticuerpos puede dar lugar a una lectura falsa negativa a menos que se diluya el suero (**efecto prozona**). También puede haber resultados falsos negativos en el inicio de la sífilis primaria, en la latente de larga duración y en la congénita tardía.

Las pruebas treponémicas se utilizan tradicionalmente para confirmar el diagnóstico y miden los niveles de anticuerpos específicos frente a *T. pallidum* (inmunoglobulina [Ig] G, IgM e IgA), que aparecen antes que los anticuerpos no treponémicos. Comprenden la prueba de la hemaglutinación de *T. pallidum* (TPHA), la de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) y la hemaglutinación de partículas contra *T. pallidum*



Fig. 245.7 Nariz en silla de montar en un neonato con sífilis congénita.

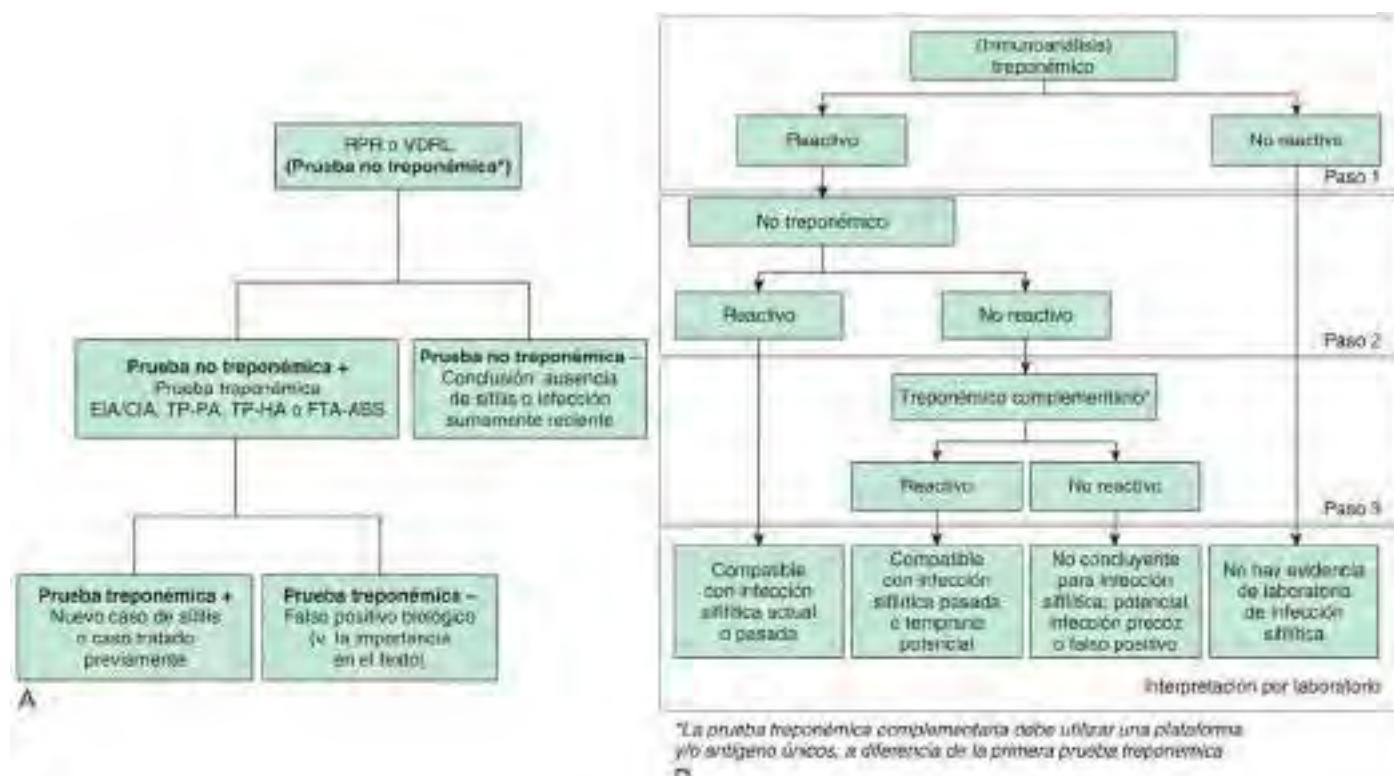


Fig. 245.8 A, Algoritmo de pruebas de laboratorio tradicionales para la sífilis. B, Algoritmo recomendado de pruebas alternantes. EIA/CIA, inmunoanálisis enzimático/inmunoanálisis de quimioluminiscencia; FTA-ABS, absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; RPR, reagina plasmática rápida; TP-HA, hemaglutinación de *Treponema pallidum*; TP-PA, aglutinación de partículas de *Treponema pallidum*; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory. *Si la prueba no treponémica es positiva cualitativamente, se cuantifica el título. (A, basado en los datos de Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep 59[RR-12]:1-110, 26-29, 2010.)

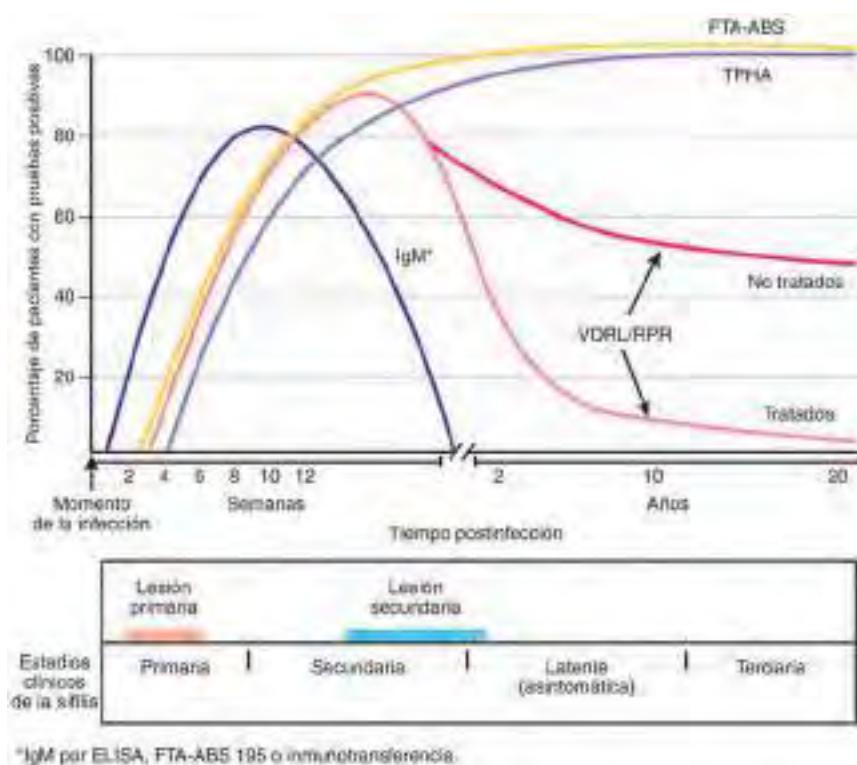


Fig. 245.9 Patrones típicos de la respuesta serológica en pacientes con sífilis. FTA-ABS, absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes; RPR, reagina plasmática rápida; TPHA, hemaglutinación de *Treponema pallidum*; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory. IgM por inmunoanálisis. (De Peeling R, Ye H: Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview. Bull World Health Organ 82(6):439-446, 2004.)

(TPPA). Los títulos de anticuerpos contra los treponemas se hacen positivos poco después de la infección inicial y se suelen mantener así durante toda la vida, incluso con tratamiento adecuado (v. fig. 245.9). Estos títulos de anticuerpos no se correlacionan con la actividad de la enfermedad. Son útiles tradicionalmente para el diagnóstico inicial de sífilis y para identificar los resultados falsos positivos de las pruebas no treponémicas, pero no identifican de modo exacto la duración del tiempo de la infección, la respuesta al tratamiento o la reinfección.

Existe una pequeña reactividad cruzada de las pruebas de anticuerpos antitreponémicos con otras espiroquetas, como los organismos causantes de la enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), frambesia o pian, sífilis endémica y pinta. En Estados Unidos solo se encuentran sífilis venérea y la enfermedad de Lyme. En esta última, las pruebas no treponémicas (VDRL, RPR) son uniformemente negativas.

Se han desarrollado varios inmunoanálisis enzimáticos, de quimioluminiscencia y de flujo múltiple para detectar IgG e IgM frente al treponema. Las pruebas rápidas en el lugar de asistencia están disponibles para permitir que en los entornos con recursos limitados se lleven a cabo programas de cribado de calidad donde de otra forma la OMS se basaría en el tratamiento sindrómico de las infecciones de transmisión sexual y donde los pacientes son tratados por todas las probables causas de su constelación de signos y síntomas. En Estados Unidos, el empleo de inmunoanálisis ha complicado el cribado, porque cambia el algoritmo tradicional: se efectúa la prueba treponémica específica antes de la no treponémica. Dado que la primera sigue siendo positiva de por vida, se requieren datos clínicos y epidemiológicos para proporcionar unas directrices claras con el fin de distinguir la enfermedad curada, la enfermedad latente, pero potencialmente activa, y las pruebas falsas positivas verdaderas. Entre los beneficios del cribado inverso está el aumento de la detección de sífilis precoz transmisible o de la sífilis latente tardía para poder monitorizar la sífilis terciaria. Aunque los CDC siguen recomendando el cribado tradicional (v. fig. 245.8A), han elaborado unas directrices para interpretar el algoritmo del cribado inverso (v. fig. 245.8B). La interpretación de las pruebas serológicas no treponémicas y treponémicas en el recién nacido puede verse confundida por los anticuerpos IgG maternos transferidos al feto. La adquisición pasiva de anticuerpos se puede sospechar cuando los títulos en el neonato son al menos cuatro veces menores (es decir, dos tubos de dilución) que el título materno. Puede comprobarse esta conclusión por el descenso gradual de los títulos en el lactante, hasta que dejan de detectarse a los 3-6 meses de edad.

La afectación neurológica puede producirse en cualquier etapa de la sífilis. El diagnóstico de neurosífilis sigue siendo difícil, pero se establece con frecuencia por la demostración de pleocitosis y de un aumento de

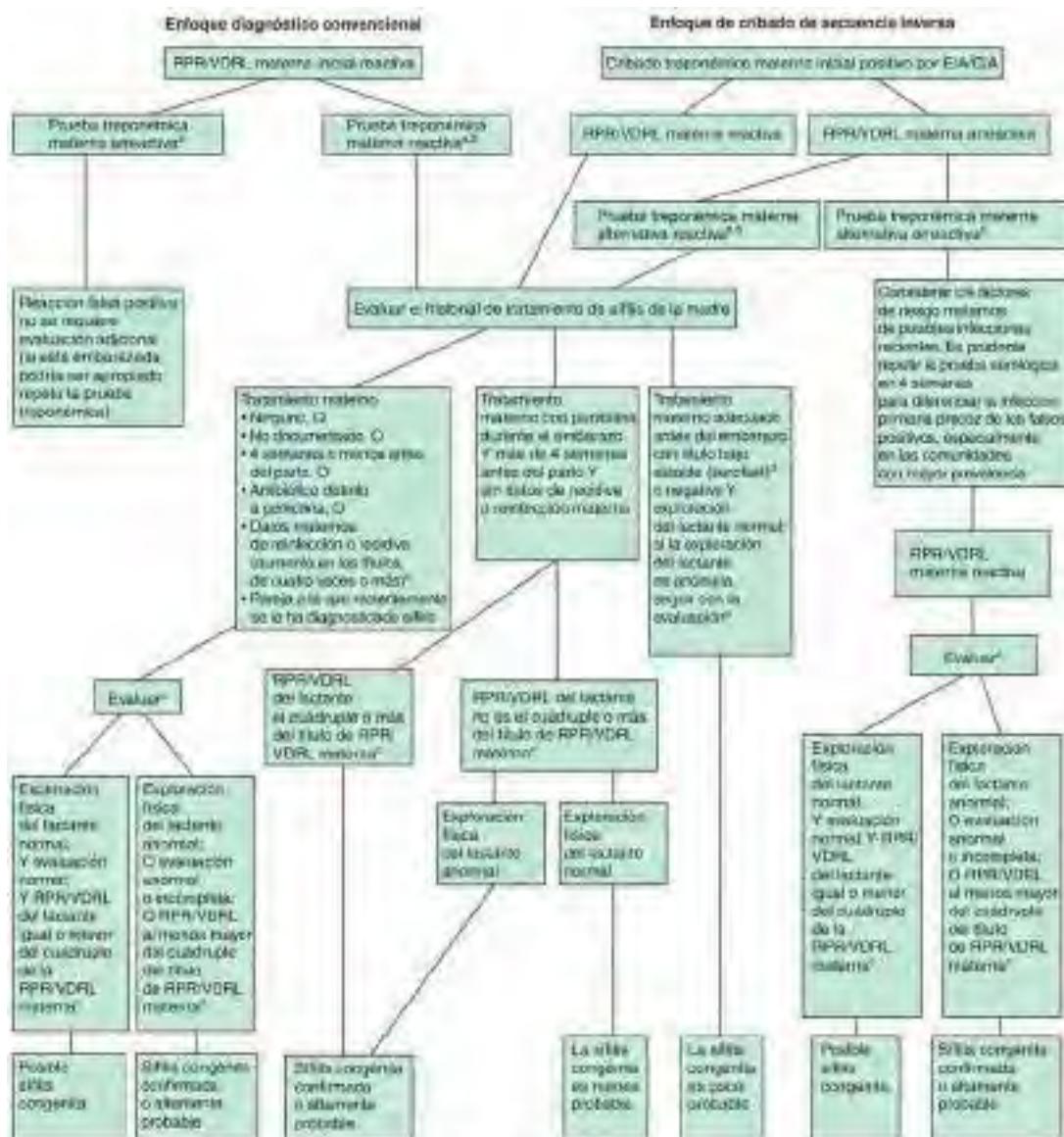
proteínas en LCR, y por la positividad del VDRL en LCR junto con síntomas neurológicos. La prueba VDRL en LCR es muy específica de neurosífilis, pero relativamente insensible (22-69%). Se hallan en investigación pruebas de PCR y de inmunotransferencia de IgM en el LCR para ayudar en el diagnóstico de la neurosífilis.

La microscopía por fluorescencia directa con anticuerpos o en campo oscuro de raspados de lesiones primarias o de lesiones congénitas o secundarias puede revelar la presencia de *T. pallidum*, con frecuencia cuando la serología todavía no es positiva; sin embargo, esta técnica no suele estar disponible en la práctica clínica. Desde 2015, muchos laboratorios han utilizado diferentes métodos de PCR, como PCR de rutina, PCR anidada, PCR con transcriptasa inversa y PCR cuantitativa dirigida a diferentes secuencias de genes de ADN, como métodos para detectar *T. pallidum* en la enfermedad primaria. No obstante, en la actualidad no existen kits de pruebas disponibles en el mercado, y cada prueba debe ser validada para su uso en cada laboratorio. Además, estas pruebas no son útiles para pacientes asintomáticos y su interpretación puede ser complicada por el hecho de que amplifican tanto a los organismos vivos como a los muertos. El examen de la placenta mediante técnicas macroscópicas y microscópicas puede ser útil para el diagnóstico de la sífilis congénita. Las placas desproporcionadamente grandes se caracterizan desde el punto de vista histológico por vilitis proliferativa focal, arteritis endovascular y perivasculares e inmadurez focal o difusa de las vellosidades placentarias.

Sífilis congénita

El diagnóstico de la sífilis congénita requiere una revisión detallada de los antecedentes de tratamiento de sífilis de la madre antes de la concepción y de las pruebas maternas, del tratamiento y la dinámica de la respuesta durante la gestación actual. Independientemente del tratamiento de la madre y de la presencia o ausencia de síntomas en el lactante, es fundamental realizar una evaluación proactiva y tratar a los neonatos expuestos (fig. 245.10 y tabla 245.2). Los lactantes sintomáticos deben ser evaluados y tratados. En la figura 245.10 se muestran las directrices para evaluar y tratar a los lactantes asintomáticos con riesgo de sífilis congénita, debido a que sus madres presentan positividad a las pruebas serológicas no treponémicas y treponémicas. También debe realizarse un cribado en los niños adoptados procedentes de otros países, refugiados e inmigrantes independientemente del historial o informe de tratamiento.

El diagnóstico de neurosífilis en recién nacidos con infección sifilítica se ve confundido por la escasa sensibilidad del VDRL en LCR en este grupo de edad y por la ausencia de anomalías en el LCR. Un resultado positivo del VDRL en el LCR de recién nacidos justifica el tratamiento



^a Ajustación de pruebas de *Treponema pallidum* (TP-PA) (que no es la prueba treponémica primaria), prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) o prueba de microhemaglutinación de anticuerpos contra *T. pallidum* (MHA-TP).

^b Prueba de detección de anticuerpos ante el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los lactantes de madres infectadas por el VIH no requieren una evaluación o tratamiento adicionales para sífilis.

^c Un cambio en el título cuadruplicado es lo mismo que un cambio de dos diluciones. Por ejemplo, un título de 1:64 se considera menor que un título de 1:16, y un título de 1:16 es cuatro veces mayor que un título de 1:16. Cuando se comparan títulos, es mejor utilizar el mismo tipo de prueba.

^d Los títulos VDRL establecidos de 1:16 o menos y/o menor cuantía media de 1: uno después de un tratamiento exitoso se consideran de bajo sentido.

^e Recuento completo de células sanguíneas y de plaquetas; evaluación en líquido cefalorraquídeo (LCR) del recuento celular, proteinas y VDRs cuantitativas; otras pruebas indicadas clínicamente (p. ej., radiografías tóraxicas, radiografías de huesos largos, exploración oftalmológica, pruebas de función hepática, exploración y respuesta auditiva del nervio vestibulocerebral, exploración plasmática rápida YDRL, Venereal Disease Research Laboratory).

Fig. 245.10 Algoritmo para evaluar y tratar a los lactantes nacidos de madres con pruebas serológicas reactivas para la sífilis. (De American Academy of Pediatrics: Red book: 2018-2021 report of the committee on infectious diseases, ed 31, Elk Grove Village, IL, 2018, American Academy of Pediatrics, Fig. 3.10, p. 779.)

para neurosífilis, a pesar de que tal positividad podría reflejar la transferencia pasiva de anticuerpos desde el suero. En la actualidad se acepta que todos los lactantes con diagnóstico de presunción de sífilis congénita deben tratarse con regímenes eficaces para la neurosífilis, porque no puede excluirse de modo fiable una afectación del SNC. El diagnóstico de sífilis pasada la lactancia inicial debe llevar a la consideración de la posibilidad de abuso infantil.

A los lactantes con enfermedad comprobada o muy probable, o con hallazgos anómalos en la exploración, se les debe realizar una completa evaluación que incluya pruebas serológicas (RPR o VDRL), hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, pruebas de función hepática, radiografías de huesos largos, exploración oftalmológica, potenciales evocados auditivos y otras pruebas que pudieran estar indicadas.

En los lactantes con un resultado positivo del VDRL o del RPR, pero exploración normal, y cuyas madres hayan recibido un tratamiento inadecuado, no es necesaria una evaluación más amplia si se administra tratamiento parenteral durante 10 días.

TRATAMIENTO

Los objetivos de la detección y el tratamiento tempranos son el tratamiento de la infección actual y la prevención tanto de la enfermedad en estado avanzado como de la transmisión sexual o vertical. *T. pallidum* sigue siendo muy sensible a la penicilina y no existen indicios de aparición de resistencia a ese antibiótico. Por tanto, la penicilina sigue siendo el fármaco de elección (tabla 245.3; v. <http://www.cdc.gov/std/treatment/>). La penicilina G parenteral es el único tratamiento eficaz documentado para la

Tabla 245.2 Claves que sugieren el diagnóstico de sífilis congénita

CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO	SÍGNOS CLÍNICOS
Sífilis precoz no tratada en la madre	Osteocondritis, periostitis
Sífilis latente no tratada en la madre	Romadizo, rinitis hemorrágica
Madre no tratada que ha tenido contacto con un sifilitico conocido durante el embarazo	Condilomas planos
Madre tratada durante menos de 30 días antes del parto	Lesiones ampollosas, exantema palmar o plantar
Madre tratada de sífilis durante el embarazo con un fármaco distinto de la penicilina	Manchas mucosas
Madre tratada de sífilis durante el embarazo sin seguimiento para demostrar una disminución cuádruple en el título	Hepatomegalia, esplenomegalia
Madre coinfectada con VIH	Ictericia
	Anasarca fetal no inmunitario
	Linfoadenopatía generalizada
	Signos en el sistema nervioso central; recuento celular elevado o proteínas elevadas en el líquido cefalorraquídeo
	Anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia
	Neumonitis
	Síndrome nefrótico
	Villitis o vasculitis placentarias (aumento no explicado del tamaño de la placenta)
	Retraso del crecimiento intrauterino

En orden decreciente de confianza diagnóstica.

Modificada de Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al., editors: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, ed 6, Philadelphia, 2006, WB Saunders, p. 556.

Tabla 245.3 Tratamiento recomendado de la sífilis para los mayores de 1 mes de edad

ESTADO	NIÑOS	ADULTOS
Sífilis congénita	Penicilina G cristalina acuosa, 200.000-300.000 U/kg/día i.v. administradas en forma de 50.000 U/kg cada 4-6 h durante 10 días*	
Sífilis primaria, secundaria y latente precoz†	Penicilina G benzatina‡, 50.000 U/kg i.m. hasta la dosis del adulto de 2,4 millones de unidades en dosis única	Penicilina G benzatina, 2,4 millones de unidades i.m. en dosis única ○ En caso de alergia a la penicilina y no gestante, doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día durante 14 días ○ Tetraciclina, 500 mg v.o. cuatro veces al día durante 14 días
Sífilis latente tardía§	Penicilina G benzatina, 50.000 U/kg i.m. hasta la dosis del adulto de 2,4 millones de unidades, administradas en forma de tres dosis únicas a intervalos de 1 semana (total, 150.000 U/kg hasta la dosis del adulto de 7,2 millones de unidades)	Penicilina G benzatina, 7,2 millones de unidades en total administradas en forma de tres dosis de 2,4 millones de unidades i.m. a intervalos de 1 semana ○ En caso de alergia a la penicilina y no gestante, doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día durante 4 semanas ○ Tetraciclina, 500 mg v.o. cuatro veces al día durante 4 semanas
Sífilis terciaria		Penicilina G benzatina, 7,2 millones de unidades en total administradas en forma de tres dosis de 2,4 millones de unidades i.m. a intervalos de 1 semana ○ En caso de alergia a la penicilina y no gestante, consulte con un experto en enfermedades infecciosas
Neurosífilis	Penicilina G cristalina acuosa, 200.000-300.000 U/kg/día i.v. cada 4-6 h durante 10-14 días en dosis que no superen las del adulto	Penicilina G cristalina acuosa, 18-24 millones de unidades/día administradas en forma de 3-4 millones de unidades i.v. cada 4 h durante 10-14 días¶ ○ Penicilina G procaína‡, 2,4 millones de unidades i.m. una vez al día, MÁS probenecid, 500 mg v.o. cuatro veces al día, ambos durante 10-14 días¶

*Si el enfermo no presenta manifestaciones clínicas de la enfermedad, es normal el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y es negativo el resultado de la prueba del Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) en el LCR, algunos expertos tratarían hasta con tres dosis por semana de penicilina G benzatina, 50.000 U/kg i.m. Algunos expertos sugieren también dar a estos pacientes una dosis única de penicilina G benzatina, 50.000 U/kg i.m., después de un ciclo de 10 días de penicilina acuosa intravenosa.

†La sífilis latente precoz se define como la adquirida en el año anterior.

‡La penicilina G benzatina y la penicilina G procaína están aprobadas únicamente para la administración intramuscular.

§La sífilis latente tardía se define como aquella de más de 1 año de duración.

||Los pacientes alérgicos a penicilina deben ser desensibilizados.

¶Algunos expertos administran penicilina G benzatina, 2,4 millones de unidades i.m. una vez a la semana durante 3 semanas después de haber completado estos regímenes de tratamiento de la neurosífilis.

i.v., intravenosa; i.m., intramuscular.

De American Academy of Pediatrics: *Red book: 2015 report of the committee on infectious diseases*, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics, Table 3.74.

sífilis congénita, la sífilis durante el embarazo y la neurosífilis. Se prefiere la penicilina G cristalina acuosa a la penicilina procaína porque consigue y mantiene mejor la concentración mínima de 0,018 µg/ml (0,03 U/ml) necesaria durante 7-10 días para alcanzar concentraciones treponemicidas prolongadas requeridas para el largo tiempo de división de *T. pallidum*. Aunque se dispone de regímenes con otros fármacos para los pacientes alérgicos a la penicilina, la desensibilización seguida por tratamiento

estándar con penicilina representa la estrategia más fiable. El éxito del tratamiento depende también de la integridad de la respuesta inmune del huésped. En el 15-20% de todos los pacientes con sífilis adquirida o congénita tratados con penicilina se produce una reacción febril sistémica aguda transitoria, la denominada **reacción de Jarisch-Herxheimer** (debida a la liberación masiva de antígenos parecidos a endotoxinas durante la lisis

bacteriana). No constituye una indicación para suspender la administración de penicilina.

Sífilis adquirida

Las formas primaria, secundaria y latente precoz se tratan con una sola dosis de penicilina G benzatina (50.000 U/kg i.m.; máximo, 2,4 millones de unidades). Las personas con sífilis latente o terciaria necesitan tres dosis a intervalos de 1 semana. Los pacientes sin neurosífilis alérgicos a la penicilina (en el caso de mujeres, las no embarazadas) pueden tratarse con doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día durante 2 semanas) o tetraciclina (500 mg v.o. cuatro veces al día durante 2 semanas). Se ha documentado *resistencia a macrólidos azalídicos* en Estados Unidos (una mutación puntual en 23S ARNr en la posición 2058) y más recientemente en todo el mundo (una mutación puntual en 23S ARNr en la posición 2059), lo que compromete el empleo eficaz de esta clase de antibióticos. Siempre es necesario un seguimiento serológico cuidadoso. La documentación de la cura serológica es una parte esencial del tratamiento de la sífilis. Un descenso en el título menor del cuádruple refleja un fracaso del tratamiento.

Los CDC recomiendan que todas las personas con sífilis se sometan a pruebas para el VIH. Los pacientes coinfecados con el VIH tienen un mayor riesgo de complicaciones neurológicas y resultan más frecuentes los fracasos terapéuticos. Las guías de los CDC recomiendan el mismo tratamiento para la sífilis primaria y secundaria que en los individuos sin infección por VIH, pero algunos expertos recomiendan tres dosis semanales de penicilina G benzatina. En los pacientes con VIH y sífilis latente tardía o latente de duración desconocida, antes del tratamiento se debe evaluar el LCR en busca de signos de neurosífilis.

Las parejas sexuales de personas infectadas en cualquier fase de la enfermedad deben ser evaluadas y tratadas. Aquellas personas expuestas al contagio durante 90 días o menos antes del diagnóstico de una pareja sexual deben ser tratadas de modo presuntivo incluso si son seronegativas. Las personas expuestas durante más de 90 días antes del diagnóstico de una pareja sexual deben ser tratadas si son seropositivas o si no se dispone de pruebas serológicas. Se debe realizar un seguimiento serológico de los pacientes tratados con el fin de establecer la eficacia del tratamiento, también se deben realizar a todos los enfermos las pruebas pertinentes para detección de otras enfermedades de transmisión sexual, entre ellas infección por VIH.

Sífilis durante el embarazo

El tratamiento está indicado cuando los hallazgos clínicos o serológicos sugieren infección activa o cuando no se puede excluir con certeza el diagnóstico de sífilis activa. Los objetivos del tratamiento en mujeres embarazadas son la erradicación de la enfermedad materna, la prevención de la transmisión de madre a hijo y el tratamiento de la infección fetal. Las pacientes deben tratarse inmediatamente con la pauta de penicilina adecuada para la fase de la sífilis. Las mujeres que han sido adecuadamente tratadas en el pasado no requieren tratamiento adicional, a menos que la serología cuantitativa sugiera evidencia de reinfección (**aumento al cuádruple del título**). Durante el embarazo *no se deben* administrar doxiciclina ni tetraciclina, y los macrólidos no previenen de modo eficaz la infección fetal. Las enfermas gestantes que sean alérgicas a la penicilina deben ser desensibilizadas y tratadas con penicilina.

Sífilis congénita

El tratamiento adecuado de la madre al menos 30 días antes del parto es probable que prevenga la sífilis congénita. Ha de realizarse un seguimiento a todos los hijos de madres con sífilis hasta que la serología no treponémica sea negativa. Debe tratarse al lactante si existe cualquier tipo de incertidumbre sobre la adecuación del tratamiento materno. El objetivo del tratamiento infantil es prevenir el daño a los órganos, la deformidad esquelética y el retraso en el desarrollo. Cualquier lactante con riesgo de sífilis congénita debe someterse a pruebas para el VIH.

La sífilis congénita se trata con penicilina G acuosa (100.000-150.000 U/kg/24 h, divididas cada 12 h i.v. durante la primera semana de vida, y cada 8 h más adelante) o penicilina G procaína (50.000 U/kg i.m. una vez al día) administrada durante 10 días. Ambos regímenes de penicilinas están reconocidos como tratamiento adecuado para la sífilis congénita, pero se consiguen concentraciones más altas de penicilina en el LCR de lactantes tratados con penicilina G acuosa intravenosa que en los tratados con penicilina procaína intramuscular. Se deben hacer serologías de seguimiento cada 2-3 meses en los lactantes tratados para confirmar al menos una disminución de cuatro veces en los títulos de anticuerpos no treponémicos. Los lactantes tratados con neurosífilis congénita deben ser sometidos a evaluación clínica y del LCR a intervalos de 6 meses hasta que el LCR sea normal. A los 2 años estos lactantes deben ser sometidos a una evaluación completa del desarrollo. En un neonato asintomático con riesgo muy escaso y cuya madre fue tratada adecuadamente, sin evidencia de recaída

ni de reinfección, pero con un título bajo y estable del VDRL (serofast), no es necesaria más evaluación. Algunos especialistas consideran necesario tratar a esos lactantes con una única dosis de penicilina G benzatina 50.000 U/kg i.m.

PREVENCIÓN

La sífilis, incluida la sífilis congénita, es una enfermedad de declaración obligatoria en todo el territorio de Estados Unidos. Está indicado realizar pruebas serológicas en cualquier momento en las personas con lesiones sospechosas, antecedentes de contacto sexual reciente con un individuo con sífilis o diagnóstico de otras enfermedades de transmisión sexual, entre ellas la infección por VIH. El resurgimiento de la sífilis obliga a los médicos a mantenerse al tanto de sus manifestaciones para evitar diagnósticos tardíos. El tratamiento en el momento oportuno reduce el riesgo de diseminación a la comunidad. A pesar de la secuenciación genómica de *T. pallidum* en 1998, sigue eludiéndonos la creación de una vacuna, dada la capacidad de los treponemas para evadir el sistema inmunitario.

Sífilis congénita

La sífilis congénita es una enfermedad evitable, un evento centinela que indica múltiples oportunidades perdidas. La prevención primaria va ligada a la prevención de la sífilis en las mujeres en edad fértil, mientras que la prevención secundaria se basa en el diagnóstico precoz y en el tratamiento oportuno de las mujeres y sus parejas. El acceso a una atención prenatal integral es clave y en cada una de las visitas se debe realizar una historia de los cuidados llevados a cabo (incluyendo parejas sexuales esporádicas). La detección selectiva prenatal sistemática para sífilis sigue siendo el factor más importante para identificar a los lactantes con riesgo de presentar esta enfermedad. El cribado de todas las mujeres al comienzo de los cuidados prenatales constituye un estándar asistencial basado en pruebas y se exige legalmente en todos los estados de Estados Unidos. En las mujeres embarazadas sin atención prenatal óptima, la detección selectiva serológica para sífilis debe realizarse en el momento de conocer el embarazo. En cualquier mujer que tenga un parto de feto muerto con 20 semanas o menos de edad gestacional, se deben hacer pruebas para sífilis. En las comunidades y las poblaciones con prevalencia elevada de esta enfermedad y en las pacientes con riesgo alto (mujeres con antecedentes de encarcelación, consumo de drogas o múltiples o simultáneas parejas), se deben realizar pruebas por lo menos en otras dos ocasiones: al comienzo del tercer trimestre (28 semanas) y en el parto. En algunos estados es obligatorio repetir las pruebas en el parto en todas las mujeres, lo que subraya la importancia del cribado preventivo. Es posible que aquellas con riesgo alto deban evaluarse con una frecuencia todavía mayor, mensualmente o, si la atención prenatal es inconsistente, en cada visita médica, puesto que pueden experimentar infecciones repetidas durante la gestación o reinfección al final del embarazo. Las pruebas serológicas de seguimiento de todas las mujeres tratadas deben efectuarse después del tratamiento para documentar el descenso de los títulos, la recaída o la reinfección.

Ningún recién nacido debe salir del hospital sin que se haya determinado el estado de la sífilis materna por lo menos una vez durante el embarazo en el parto. En las regiones donde se realiza detección selectiva para sífilis en los recién nacidos se deben conocer los resultados serológicos, tanto de la madre como del hijo, antes del alta. Además, todos los lactantes nacidos de madres infectadas y no sometidos a pruebas deben someterse a pruebas de cribado. Un fuerte vínculo entre los especialistas y los profesionales de la atención primaria sigue siendo esencial para la prevención integral de la sífilis adquirida y congénita.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 246

Infecciones treponémicas no venéreas

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

Las treponematosis no venéreas —la framibia (o pian), el bejel (o sífilis endémica) y la pinta— están causadas por diferentes subespecies de *Treponema*.

ma pallidum y se dan en áreas tropicales y subtropicales. Los patógenos etiológicos de las treponematosis no venéreas —*T. pallidum pertenue*, *T. pallidum* subespecie *endemicum* y *Treponema carateum*— no pueden ser diferenciados de subespecies de *T. pallidum* por pruebas serológicas o morfológicas.

Estas enfermedades, al igual que en la sífilis venérea, se caracterizan por una evolución clínica recidivante y una destacada afectación cutánea, pero no se observan en centros urbanos, no se transmiten por vía sexual y no se adquieren por vía congénita. Se transmiten principalmente a través del contacto corporal, una higiene deficiente, condiciones de hacinamiento y un acceso deficiente a la asistencia sanitaria. Los niños actúan como los reservorios más importantes de estos microorganismos, diseminando la infección a través del contacto de piel a piel o de piel a mucosas, y posiblemente a través de fómites.

La penicilina sigue siendo el tratamiento de elección para la sífilis y las infecciones treponémicas no venéreas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

246.1 Pian o frambesia (*Treponema pertenue*)

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

El pian o frambesia es la treponematosis no venérea más prevalente. El patógeno etiológico, *Treponema pertenue*, tiene una gran similitud genómica con *T. pallidum* subespecie *pallidum*. La similitud global de la secuencia entre los genomas de *T. pallidum pertenue* y *T. pallidum* subespecie *pallidum* es del 99,8%. El pian es una infección contagiosa recurrente crónica, que afecta a la piel y a las estructuras óseas, y está causada por la espiroqueta *T. pertenue*, que es idéntica a *T. pallidum* tanto por microscopía como por pruebas serológicas. Se da en las regiones tropicales con fuertes lluvias y temperaturas anuales de 27 °C o más. Casi todos los casos se producen en niños de países tropicales y subtropicales. Según las áreas geográficas, se conoce como «parangi», «bouba», «pian» o «framboesia». Un alto porcentaje de la población está infectado en las áreas endémicas.

T. pertenue se transmite por contacto directo con una lesión infectada por medio de una abrasión cutánea o una laceración. La transmisión se ve facilitada por las condiciones de hacinamiento y mala higiene personal en áreas de selva pluvial de todo el mundo. Afecta predominantemente a los niños, y casi el 75% de los casos se diagnostican en niños menores de 15 años. Esta población también constituye el reservorio para la transmisión de la enfermedad. La lesión papular inicial, la **buba madre**, que constituye la **frambesia primaria**, aparece 2-8 semanas después de la inoculación. La lesión aparece típicamente en las nalgas o las extremidades inferiores. La pápula se transforma en un papiloma elevado, similar a una frambuesa, acompañado a menudo por adenopatía regional. La anatomía patológica

cutánea es muy parecida a la de la sífilis venérea y consta de hiperplasia epidérmica y papilomatosis (fig. 246.1). La cicatrización de la buba madre deja una cicatriz hipopigmentada. Las lesiones en **estadio secundario** pueden surgir en cualquier zona del cuerpo, antes o después de la curación de la buba madre, y pueden ir acompañadas de linfoadenopatía, anorexia y malestar general. Aparecen múltiples lesiones cutáneas (bubas hijas, píonomas o frambesias), se diseminan, se ulceran y quedan cubiertas por exudados que contienen treponemas. Las lesiones secundarias curan sin dejar cicatrices. Durante los 5 años siguientes a la lesión primaria es frecuente la aparición de lesiones recidivantes.

Las lesiones se suelen asociar con dolor óseo secundario a periostitis u osteomielitis subyacente, especialmente en los dedos de la mano, la nariz y la tibia. El periodo inicial de actividad clínica va seguido por un periodo de latencia que dura 5-10 años. La aparición de lesiones en estadio terciario se desarrolla en aproximadamente el 10% de los pacientes infectados, con un comienzo que se produce típicamente en la pubertad, con lesiones solitarias y destructivas. Las lesiones se presentan como papilomas dolorosos en las manos y los pies, ulceraciones cutáneas gomatosas u osteítis. Es frecuente que haya destrucción y deformación de los huesos, así como nódulos yuxtararticulares, despigmentación e hiperqueratosis dolorosas (**bubas secas**) en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Aproximadamente el 10% de los pacientes pueden evolucionar y desarrollar lesiones en estadio terciario al cabo de 5 años o más de la infección no tratada, aunque en la actualidad es infrecuente.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en una zona endémica. La confirmación del diagnóstico se realiza por detección de los treponemas mediante examen en campo oscuro de las lesiones cutáneas y por pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada. Las pruebas de aglutinación no treponémicas, como la reagina plasmática rápida y las pruebas del Venereal Diseases Research Laboratory, son positivas en los casos no tratados y pueden usarse para comprobar la curación, ya que se vuelven negativas después del tratamiento. Sin embargo, las pruebas treponémicas (análisis de hemaglutinación para *T. pallidum*, análisis de aglutinación de partículas de *T. pallidum* y absorción fluorescente de anticuerpos treponémicos) son más específicas y siguen siendo positivas de por vida. Las nuevas tiras de prueba inmunocromatográficas que pueden aplicarse para comprobar la sangre total y el suero constituyen un método simple, barato y sencillo, y no necesitan refrigeración. Sin embargo, tienen menor sensibilidad en comparación con las pruebas de anticuerpos y parecen funcionar mejor en personas con enfermedad más activa.

El diagnóstico diferencial comprende otras afecciones con manifestaciones cutáneas similares como eczema, psoriasis, sarna crónica escoriada, tungiasis, leishmaniasis, micosis cutáneas ulceradas tropicales y verrugas. La afectación ósea puede imitar una dactilitis, que con frecuencia se asocia a drepanocitosis.

El tratamiento de la frambesia consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones de unidades i.m. para los adultos y 0,6 millones de unidades para los niños menores de 10 años) de acción larga, tanto



Fig. 246.1 Lesiones de frambesia en un paciente con *T. p. pertenue* y fracaso del tratamiento por resistencia a macrólidos. **A**, Lesión primaria (roja, úlcera de 2,5 cm) en pierna izquierda de un paciente de 11 años con pian observado en la valoración de los 30 meses. La PCR del frotis de las lesiones fue positiva para *T. p. pertenue* con 23S ARNr salvaje. **B**, Papilomas de frambesia secundarios (múltiples nódulos con superficie granular de color amarillo) vistos en la valoración de los 36 meses. Estas lesiones fueron positivas en la PCR para *T. p. pertenue* con mutación A2059G en 23S ARNr. **C**, Microfotografía de una biopsia de piel de la lesión papilomatosa más grande del panel **B** con abundantes espiroquetas teñidas de rojo brillante por la tinción inmunohistoquímica de *Treponema pallidum* (aumento $\times 400$). *T. p. pertenue*, *Treponema pallidum* subespecie *pertenue*. (De Mitja O, Godornes C, Houinei W, et al: Re-emergence of yaws after single mass azithromycin treatment followed by targeted treatment: a longitudinal study, Lancet 391:1599-1606, 2018. Fig. 2.)

para el caso índice como para los contactos. Los pacientes alérgicos a este fármaco pueden tratarse con eritromicina, doxiciclina o tetraciclina a las mismas dosis que se emplean para la sífilis venérea (v. cap. 245). Una dosis oral de azitromicina (30 mg/kg; máximo, 2 g) tiene la misma eficacia que la penicilina benzatina. Este tratamiento cura las lesiones de framboesia activa, las convierte en no contagiosas y previene las recidivas. Los miembros familiares, los contactos y los pacientes con infección latente deben recibir la misma dosis que las personas que padecen la enfermedad activa. La erradicación de esta enfermedad en las áreas endémicas se puede obtener mediante el tratamiento de toda la población (tratamiento masivo) con azitromicina, aunque se ha informado de un resurgimiento en aquellos que no recibieron tratamiento masivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

246.2 Bejel (sífilis endémica; *Treponema pallidum* subespecie *endemicum*)

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

El bejel, o sífilis endémica, afecta a los niños de comunidades rurales remotas que viven en malas condiciones de higiene. Al contrario que la framboesia, el bejel puede aparecer también en climas templados, así como en los secos y cálidos. La infección por *T. pallidum* subespecie *endemicum* sigue a la penetración de la espiroqueta a través de la piel que ha sufrido un traumatismo o de las mucosas. En las infecciones experimentales, tras un periodo de incubación de 3 semanas se forma una pápula primaria en el punto de inoculación. En las infecciones en seres humanos casi nunca se ve la lesión primaria; sin embargo, se han descrito úlceras primarias que rodean los pezones de las madres que dan el pecho a niños infectados.

Las manifestaciones clínicas de la fase secundaria se presentan típicamente 3-6 meses después de la inoculación y se limitan a la piel y las mucosas, y consisten en manchas mucosas muy contagiosas y lesiones similares a condilomas en las zonas húmedas del cuerpo, en especial en las axilas y el ano. Esas lesiones mucocutáneas se resuelven de forma espontánea a lo largo de varios meses, aunque son frecuentes las recidivas. La fase secundaria se sigue de un periodo de latencia variable, antes del bejel tardío o terciario. La fase terciaria puede presentarse pronto en 6 meses o tarde varios años después de la resolución de los síntomas iniciales. Las lesiones de la fase terciaria son idénticas a las de la framboesia y comprenden la formación de gomas en la piel, el tejido subcutáneo y el hueso, que conducen a ulceraciones destructivas dolorosas, tumefacción y deformidad.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en un área endémica y se confirma por detección de los treponemas mediante examen en campo oscuro de las lesiones cutáneas y por pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada.

La diferenciación con la sífilis venérea es muy difícil en una zona endémica. El bejel se distingue por la ausencia de chancre primario y la falta de afectación del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular durante la fase tardía.

El tratamiento de la infección consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones de unidades i.m. en adultos y 0,6 millones de unidades en niños menores de 10 años). La infección tardía se trata con tres inyecciones de la misma dosis, separadas por intervalos de 7 días. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden recibir eritromicina o tetraciclina.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

246.3 Pinta (*Treponema carateum*)

Stephen K. Obaro y H. Dele Davies

La pinta es una infección crónica no venérea causada por *Treponema pallidum* subespecie *carateum*, una espiroqueta morfológica y serológicamente indistinguible de otros treponemas humanos. Es tal vez la más leve de las treponematosis no venéreas. La enfermedad es endémica en México, América Central, Sudamérica y algunas islas de las Antillas, y afecta en gran medida a los niños menores de 15 años.

La infección sigue a la inoculación directa del treponema a través de la piel erosionada. Después de un periodo de incubación variable, de días, aparece la lesión primaria en el sitio de inoculación, como una pequeña pápula eritematosa asintomática, que recuerda a la psoriasis o el eczema localizado. Los ganglios linfáticos regionales a menudo están agrandados. Se pueden ver espiroquetas en el examen con campo oscuro de los raspados cutáneos o de biopsias de los ganglios linfáticos afectados. Después de un periodo de agrandamiento, la lesión primaria desaparece. A diferencia de la pinta primaria, la lesión no se ulcerá, pero puede expandirse con producción de resolución despigmentada central. Las lesiones secundarias, en 6-8 meses, consisten en pequeñas máculas y pápulas localizadas en la cara, el cuero cabelludo y otras regiones expuestas del cuerpo. Estas lesiones pigmentadas, muy contagiosas, son escamosas y no pruriginosas, y pueden confluir para formar grandes elevaciones similares a placas, que recuerdan a la psoriasis. En la fase tardía o terciaria se desarrollan lesiones atróficas y despigmentadas sobre las manos, las muñecas, los tobillos, los pies, la cara y el cuero cabelludo. La hiperqueratosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies es infrecuente.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en un área endémica. Para confirmar el diagnóstico se emplean el examen en campo oscuro y pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada.

El tratamiento consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones de unidades i.m. en adultos y 0,6 millones de unidades en niños menores de 10 años de edad). La tetraciclina y la eritromicina proporcionan alternativas para los pacientes alérgicos a la penicilina. Para reducir y eliminar la enfermedad son necesarias campañas de tratamiento y de mejora de las condiciones de vida.

Capítulo 247

Leptospira

H. Dele Davies y Kari A. Simonsen

La leptospirosis es una zoonosis frecuente y generalizada en el mundo causada por espiroquetas móviles y aerobias del género *Leptospira*.

ETIOLOGÍA

Las *Leptospira* spp. forman parte del filo espiroquetas finas y en forma de hélice. Hay 22 especies identificadas dentro del género *Leptospira* y se dividen en más de 300 serovariedades. Hay al menos 10 especies patógenas de *Leptospira*, con serovariedades que presentan preferencia por un huésped específico.

EPIDEMIOLOGÍA

La leptospirosis tiene una distribución mundial, pero la mayoría de los casos se producen en países tropicales y subtropicales, con una carga de morbilidad que afecta desproporcionadamente a las poblaciones con escasos recursos. Las leptospirosis sobreviven de días a semanas en condiciones ambientales cálidas y húmedas, como el agua y los terrenos húmedos. En Estados Unidos, los CDC estiman que se producen entre 100 y 200 casos anuales; aproximadamente el 50% de los casos se notifican en Hawái, y los estados ribereños del Pacífico y del sudeste son los que tienen la incidencia más elevada del país. Las leptospirosis infectan a muchas especies de animales; entre ellos, ratas, ratones, topos, ganado (vacas, cabras, ovejas, caballos y cerdos), animales salvajes como mapaches o zarigüeyas, y perros domésticos. Los animales infectados eliminan espiroquetas por la orina durante periodos de tiempo prolongados. La mayoría de los casos humanos son consecuencia de exposición al agua o tierra contaminadas con orina de la rata; sin embargo, el reservorio más importante en Estados Unidos es el perro. Los grupos con alto riesgo de leptospirosis son las personas expuestas por motivos laborales o de ocio a tierra o agua contaminadas, a animales infectados, como agricultores, veterinarios, trabajadores de mataderos, inspectores de carne, trabajadores en el control de roedores, trabajadores de laboratorio, trabajadores de alcantarillado y personal militar. La exposición a aguas de inundación contaminadas es también una fuente documentada de infección. Son muy pocos los casos de transmisión a través de mordeduras de animales o directamente de una persona a otra.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Las leptospirosis entran en el huésped humano a través de las mucosas (sobre todo, ojos, nariz y boca) o de forma transdérmica a través de abrasiones en la piel, o mediante el consumo de agua contaminada. Después de la penetración, circulan en el torrente sanguíneo, lesionando el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos pequeños, con el consiguiente daño isquémico secundario en los órganos diana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de síntomas de la leptospirosis humana oscila desde la infección asintomática hasta una enfermedad grave (5-10% de las infecciones) con disfunción multiorgánica y muerte. La forma de presentación es generalmente abrupta y la enfermedad puede presentar un curso monofásico o, clásicamente descrito, un curso bifásico (fig. 247.1). El periodo de incubación oscila entre 2 y 30 días, después comienza la **fase inicial o septicémica**, con 2-7 días de duración, y durante este tiempo se pueden aislar leptospirosis de la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y otros tejidos. Esta fase puede dar paso a un periodo breve de bienestar antes del inicio de la segunda fase sintomática **inmunitaria o leptospírica**, que se caracteriza por la aparición de anticuerpos circulantes de tipo IgM, la desaparición de los microorganismos en la sangre y el LCR, y el desarrollo de síntomas y signos adicionales relacionados con la localización de las leptospirosis en los tejidos. A pesar de la presencia de anticuerpos circulantes, las leptospirosis pueden persistir en el riñón, la orina y el humor acuoso. La fase inmunitaria puede durar varias semanas. La infección sintomática puede ser icterica o anictérica.

Leptospirosis anictérica

La **fase septicémica** de la leptospirosis anictérica tiene un comienzo abrupto con síntomas seudogripales de fiebre, escalofríos, letargo, cefalea intensa, malestar general, náuseas, vómitos y mialgias intensas debilitantes, más notorias en las extremidades inferiores, columna lumbosacra y abdomen. Puede haber bradicardia e hipotensión, pero el *shock* circulatorio es poco frecuente. También pueden existir sufusiones conjuntivales con fotofobia y dolor orbital (en ausencia de quemosis y exudado purulento), adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. En el 10% de los casos aparece un exantema eritematoso transitorio (menos de 24 h), maculopapular, urticarial, petequial, purpúrico o con descamación. Las manifestaciones menos frecuentes son faringitis, neumonitis, artritis, carditis, colecistitis y orquitis. La **segunda fase, o fase inmunitaria**, puede seguir a un breve interludio asintomático y se caracteriza por la reaparición de fiebre y meningitis aséptica. Aunque el 80% de los niños infectados tienen perfiles anormales en el LCR, solo el 50% tienen manifestaciones meníngeas. Las anomalías del LCR consisten en una elevación moderada de la presión, pleocitosis con leucocitosis polimorfonuclear inicial seguida de predominio mononuclear que rara vez excede las 500 células/mm³, valores normales o ligeramente elevados de las proteínas y valores de glucosa normales. La encefalitis, las neuropatías craneales y periféricas, el edema de papila y las parálisis son poco habituales. Durante esta fase es posible la aparición de uveítis, que puede ser unilateral o bilateral, en general tiene carácter autolimitado y rara vez conduce a trastorno visual permanente. Los síntomas atribuibles al sistema nervioso central se resuelven de forma espontánea al cabo de 1 semana, y la mortalidad es casi nula.

Leptospirosis icterica (síndrome de Weil)

El síndrome de Weil es una forma grave de leptospirosis observada más comúnmente en adultos (mayores de 30 años) que en niños. Las manifestaciones iniciales son similares a las descritas para la leptospirosis anictérica. Sin embargo, la fase inmunitaria se caracteriza por ictericia, insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y, en los casos fulminantes, hemorragia pulmonar y *shock* cardiovascular. La afectación hepática provoca dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia directa e indirecta y elevación modesta de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas. La función hepática suele volver a la normalidad después de la recuperación. Los pacientes tienen hallazgos anormales en el análisis de orina (hematuria, proteinuria y cilindros) y es común la uremia, con frecuencia asociada a oliguria o anuria. Se produce insuficiencia renal aguda en el 16-40% de los casos. En el 90% de los pacientes existen anomalías electrocardiográficas, pero la insuficiencia cardiaca congestiva es infrecuente. En más del 50% de los casos se produce trombocitopenia transitoria. Rara vez se producen manifestaciones hemorrágicas, que incluyen epistaxis, hemoptisis y hemorragias pulmonar, digestiva y suprarrenal. Los pacientes con síndrome de hemorragia pulmonar pueden presentar tasas de mortalidad superiores al 50%, aunque la tasa de mortalidad en la enfermedad grave es más baja, del 5-15%.

DIAGNÓSTICO

La leptospirosis se debe considerar en el diagnóstico diferencial de cualquier enfermedad febril seudogripal aguda con antecedentes de contacto directo con animales o con tierra o agua contaminadas con orina de animales. Puede resultar difícil distinguir clínicamente esta enfermedad del dengue o el paludismo en áreas endémicas.

La mayoría de las veces se diagnostica mediante pruebas serológicas y se confirma con menos frecuencia al aislar los microorganismos en muestras clínicas. La técnica diagnóstica de referencia es la prueba de aglutinación microscópica, un método específico de serogrupo que utiliza suspensiones de抗ígenos de serovarietades de leptospirosis vivas y la microscopía de campo oscuro para aglutinación. Un aumento de al menos cuatro veces en los títulos en sueros pareados confirma el diagnóstico. Las aglutininas suelen aparecer hacia el día 12 de enfermedad y alcanzan un nivel máximo en la tercera semana. Los títulos bajos pueden persistir durante años. En alrededor del 10% de las personas infectadas, las aglutininas no se pueden detectar, presumiblemente debido a que con los antisueros disponibles no se identifican todos los serotipos de *Leptospira*. También se han desarrollado métodos de análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), aglutinación en látex e inmunocromatografía, y se han diseñado pruebas diagnósticas mediante PCR. La microscopía de contraste de fases y de campo oscuro es insensible para la detección de espiroquetas, pero los microorganismos pueden identificarse mediante la tinción argéntica de Warthin-Starry o mediante la tinción fluorescente de anticuerpos de líquidos y tejidos corporales. A diferencia de otras espiroquetas patógenas, las leptospirosis se cultivan con facilidad en la sangre o el LCR durante los 10 primeros días de enfermedad y en la orina después de la segunda semana por cultivo repetido de un pequeño inóculo (es decir, una gota de sangre o LCR en 5 ml de medio) en medios comercializados. Sin embargo, el inóculo en las muestras clínicas es pequeño, y el crecimiento puede requerir hasta 16 semanas.

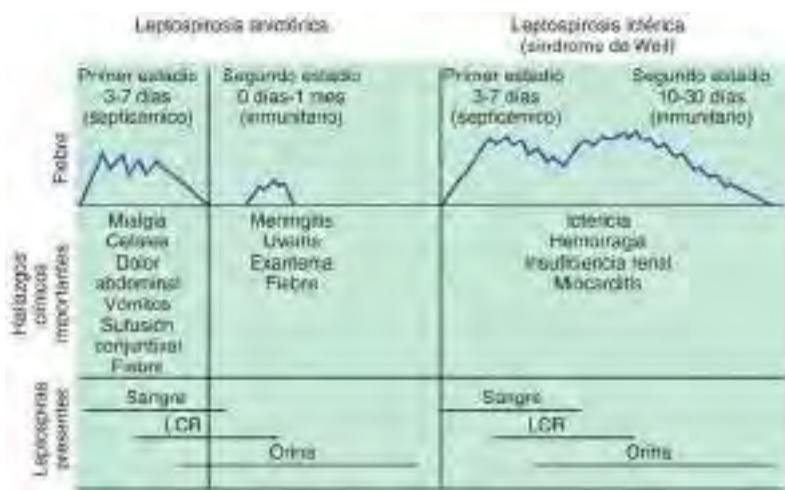


Fig. 247.1 Estadios de la leptospirosis anictérica e icterica. Correlación entre los hallazgos clínicos y la presencia de leptospirosis en líquidos orgánicos. LCR, líquido cefalorraquídeo. (Reproduced with authorization of Feigin RD, Anderson DC: Human leptospirosis, CRC Crit Rev Clin Lab Sci 5:413-467, 1975. Copyright CRC Press, Inc., Boca Raton, FL.)

TRATAMIENTO

Leptospira spp. presenta sensibilidad *in vitro* a la penicilina y la tetraciclina, pero *in vivo* la eficacia de esos antibióticos para tratar la leptospirosis humana sigue siendo controvertida debido a las tasas de recuperación espontánea naturalmente elevada. Algunos estudios sugieren que el inicio del tratamiento antes del séptimo día de enfermedad suele abreviar el curso clínico y disminuir la gravedad de la infección; por tanto, se debe instituir el tratamiento con penicilina G, cefotaxima, ceftriaxona o doxiciclina (en niños de 8 años o mayores) tan pronto como se sospeche el diagnóstico. Existen pruebas de que un ciclo corto (inferior a 2 semanas) de doxiciclina puede utilizarse de forma segura en niños de más de 2 años. Se recomienda administrar penicilina G parenteral (6-8 millones de unidades/m²/día, divididas en dosis cada 4 h i.v., durante 7 días), y la doxiciclina (2 mg/kg/día divididos en dosis con un máximo de 100 mg dos veces al día) se reserva como alternativa para los pacientes alérgicos a la penicilina. La ceftriaxona, la cefotaxima y la azitromicina se evaluaron en ensayos clínicos y han demostrado una eficacia similar a la doxiciclina. De modo que estos antibióticos pueden usarse como alternativa en los pacientes en los que está contraindicada la doxiciclina. En enfermedades leves, la doxiciclina oral, la amoxicilina y la ampicilina se han utilizado con éxito. En los casos graves están justificadas medidas sintomáticas, con especial atención al estado cardiopulmonar, la función renal, las coagulopatías y el equilibrio hidroelectrolítico.

PREVENCIÓN

La prevención de la leptospirosis humana se ve facilitada por las medidas de control de roedores y evitando el contacto con agua y tierra contaminadas. Se recomienda la inmunización del ganado y los perros domésticos como medio para eliminar los reservorios animales. El desarrollo de la vacuna para su empleo en humanos ha sido problemático debido a la diversidad de serovariantes de *Leptospira* y sus distribuciones geográficas. Las personas con riesgo de exposición laboral deben utilizar vestimentas protectoras (es decir, botas, guantes y gafas). En el ámbito hospitalario, además de las precauciones estándar, se recomiendan las precauciones para el contacto en exposiciones potenciales a orina infectada. En soldados norteamericanos destinados en los trópicos se ha realizado prevención de la leptospirosis mediante la administración profiláctica de doxiciclina (200 mg v.o. una vez a la semana). Este planteamiento también puede ser eficaz para los viajeros que permanecen en una zona fuertemente endémica durante cortos períodos de tiempo; sin embargo, no hay datos pediátricos específicos como para respaldar cualquier régimen profiláctico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

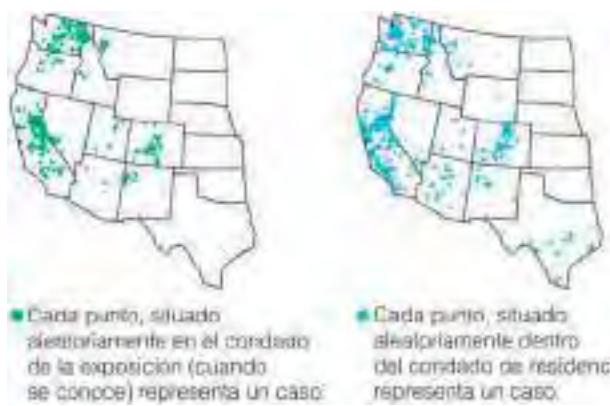


Fig. 248.1 Número de casos de fiebre recurrente transmitida por garrapatas entre 1990 y 2011. Durante el periodo 1990-2011 se publicaron 483 casos de fiebre recurrente transmitida por garrapatas en la zona occidental de Estados Unidos, y la mayoría de las infecciones se transmitieron en California, Washington y Colorado. (De Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Tick-borne relapsing fever: distribution. Disponible en: <http://www.cdc.gov/relapsing-fever/distribution/>.)

el líquido coxal o los excrementos mientras se alimenta, lo que permite la penetración de las espiroquetas a través de la piel y las mucosas.

EPIDEMIOLOGÍA

La fiebre recurrente transmitida por piojos tiende a ocurrir en forma de epidemias, en asociación con el tifus. Las epidemias guardan relación con guerras, pobreza, hambre y deficiente higiene personal. Esta forma de fiebre recurrente ya no se observa en Estados Unidos, pero sí en las zonas endémicas de África oriental. Utilizando para su detección molecular la reacción en cadena de la polimerasa del 16S ARNr, hasta un 20,5% de todas las fiebres inexplicadas en el cuerno de África, incluida la zona noroccidental de Marruecos, donde la población vive en casas de adobe, se deben a fiebre recurrente transmitida por garrapatas, siendo la causa más frecuente de infecciones bacterianas.

Las garrapatas del género *Ornithodoros* que transmiten la fiebre recurrente endémica están distribuidas por todo el mundo, incluyendo el oeste de Estados Unidos, prefieren terrenos cálidos, húmedos y de gran altura, y se encuentran en madrigueras de roedores, cuevas y otros sitios de anidamiento (fig. 248.1). Los roedores (p. ej., ardillas, ardillas listadas) son los reservorios principales. Las garrapatas infectadas obtienen acceso a las moradas humanas sobre el huésped roedor. El contacto humano pasa desapercibido con frecuencia, puesto que estas garrapatas blandas tienen una picadura indolora y se desprenden inmediatamente después de una breve ingestión de sangre.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La fiebre recurrente es de naturaleza cíclica, que se explica por la capacidad de los microorganismos *Borrelia* para experimentar variación antigenica continua (fase). Múltiples variantes evolucionan de forma simultánea durante la primera recaída y uno de los tipos se convierte en predominante. Las espiroquetas aisladas durante el episodio febril primario son antigenicamente diferentes de las recuperadas en una recaída subsiguiente. Durante los episodios febriles, las espiroquetas entran en el torrente sanguíneo, inducen el desarrollo de anticuerpos específicos del tipo inmunoglobulina M e inmunoglobulina G y experimentan aglutinación, inmovilización, lisis y fagocitosis. Durante la remisión, las espiroquetas *Borrelia* pueden en ocasiones permanecer en el torrente sanguíneo, aunque la espiroquetemia es insuficiente para producir síntomas. El número de recaídas en los pacientes no tratados depende del número de variantes antigenicas de la cepa infecciosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre recurrente se caracteriza por episodios febriles de 2-9 días de duración, separados por intervalos afebriles de 2-7 días. La enfermedad transmitida por piojos tiene un periodo de incubación de 2-14 días y presenta intervalos de pirexia, recidiva febril y remisión más prolongados que los de la enfermedad transmitida por garrapatas. El periodo de incubación de esta última suele ser de 7 días, con un abanico de 2-9 días. Ambas formas de fiebre recurrente se caracterizan por un comienzo súbito de fiebre elevada, letargo, cefalea, fotofobia, náuseas, vómitos, mialgias y artralgias. Más adelante pueden aparecer otros síntomas, entre ellos dolor abdominal, tos

Capítulo 248

Fiebre recurrente (Borrelia)

H. Dele Davies y Stephen K. Obaro

La fiebre recurrente se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre y síntomas seudogripales como cefalea, mialgia, artralgia y escalofríos.

ETILOGÍA

La fiebre recurrente es una infección que se transmite a través de artrópodos (piojos o garrapatas) y está causada por espiroquetas del género *Borrelia*.

La fiebre recurrente (epidémica) transmitida por piojos se debe a *Borrelia recurrentis* y se transmite de persona a persona por *Pediculus humanus*, el piojo del cuerpo humano. La infección humana se produce cuando se aplasta al piojo al rascarse, lo que facilita la entrada de la hemolinfa infectada a través de la piel o las mucosas erosionadas o normales.

La fiebre recurrente (endémica) transmitida por garrapatas está causada por varias especies de *Borrelia* y se transmite a los seres humanos a través de garrapatas *Ornithodoros*. *Borrelia hermsii* y *Borrelia turicatae* son las especies habituales del oeste de Estados Unidos, mientras que *Borrelia duggesi* constituye la principal causa de enfermedad en México y América Central. La infección humana ocurre cuando la garrapata libera la saliva,

productiva, dificultad respiratoria leve y manifestaciones hemorrágicas como epistaxis, hemoptisis, hematuria y hematemesis. Durante la parte final del episodio febril primario puede aparecer un exantema difuso, eritematoso, macular o petequial sobre el tronco y los hombros, que persiste durante 1-2 días. También es posible que se produzcan linfoadenopatía, neumonía y esplenomegalia. La hipersensibilidad hepática asociada con hepatomegalia es un signo frecuente y la mitad de los niños afectados presentan ictericia. Las manifestaciones del sistema nervioso central son letargo, estupor, meningismo, convulsiones, neuritis periférica, deficiencias neurológicas focales y parálisis de pares craneales, y pueden ser la principal característica de las recidivas tardías en la enfermedad vehiculada por garrapatas. Los signos graves comprenden miocarditis, insuficiencia hepática y coagulopatía intravascular diseminada.

El periodo sintomático inicial suele terminar a los 2-9 días, con una crisis marcada por diaforesis brusca, hipotermia, hipotensión, bradicardia, debilidad muscular intensa y postración. En los pacientes no tratados, la primera recidiva ocurre al cabo de 1 semana, seguida habitualmente por 3 y, en algunos casos, hasta 10 recaídas; en cada recidiva subsiguiente, los síntomas son más leves y breves, y se prolonga el periodo de remisión afebril.

DIAGNÓSTICO

Se diagnostica mediante demostración de la presencia de espiroquetas en muestras de sangre por microscopía de campo oscuro o en extensión fina o en gota gruesa, teñidas con tinción de Giemsa o de Wright, y por hemocultivo (fig. 248.2). Durante las remisiones afebriles no se encuentran espiroquetas en sangre. Las pruebas serológicas no están estandarizadas y no suelen estar disponibles. La enfermedad transmitida por garrapatas produce reacción cruzada serológica con otras espiroquetas, entre ellas *Borrelia burgdorferi*, causante de la enfermedad de Lyme. Los métodos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa o los análisis de reacción en cadena de la polimerasa 16S ARNr, se han usado para detectar fiebres recurrentes transmitidas por garrapatas o piojos y se ha observado que mejoran la sensibilidad y la especificidad, en comparación con los frotis sanguíneos. Sin embargo, estos análisis ya no están disponibles de rutina para su uso comercial.

TRATAMIENTO

La tetraciclina o la doxiciclina oral o parenteral son los fármacos de elección para tratar la fiebre recurrente transmitida tanto por piojos como por garrapatas. Para los niños mayores de 8 años de edad y los adultos jóvenes se aconseja administrar tetraciclina (500 mg v.o. cada 6 h) o doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h) durante 10 días. El tratamiento con dosis única de tetraciclina (500 mg v.o.) o eritromicina es eficaz en los adultos, pero se tiene experiencia limitada en niños. Para los enfermos menores de 8 años se recomienda la eritromicina (50 mg/kg/día v.o., divididos cada 6 h) durante un total de 10 días, aunque hay pruebas que demuestran que el tratamiento

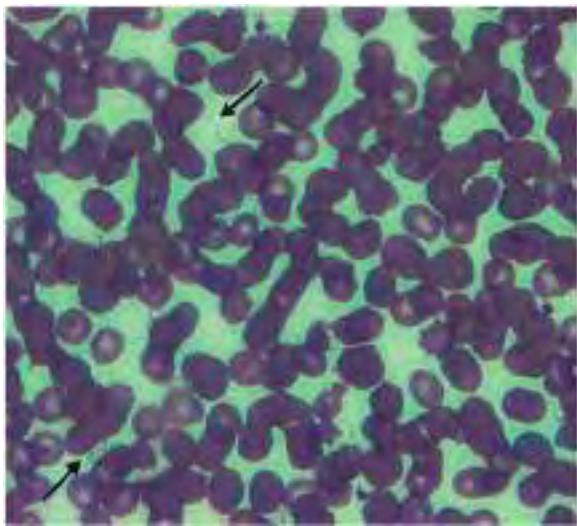


Fig. 248.2 Frotis en gota fina teñido de la sangre periférica de un recién nacido mostrando la presencia de numerosas espiroquetas (señaladas por flechas negras) con una amplificación $\times 63$; Colorado, 2011. (De Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Tickborne relapsing fever in a mother and newborn child—Colorado, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 61:174-176, 2012.)

con doxiciclina durante menos de 2 semanas es seguro en niños mayores de 2 años. También es eficaz la administración de penicilina y cloranfenicol.

La resolución de cada episodio febril, por crisis natural o como consecuencia del tratamiento antimicrobiano, se suele acompañar de la reacción de Jarisch-Herxheimer, que se debe a la eliminación masiva de antígeno. Los corticoides o el tratamiento antipirético previo no previenen la reacción.

PRONÓSTICO

Con tratamiento adecuado, la tasa de mortalidad de la fiebre recurrente es menor del 5%. La mayoría de los pacientes se recuperan de su enfermedad, con o sin tratamiento, después de la aparición de anticuerpos contra las borrelias, que aglutinan, matan u opsonizan las espiroquetas. Sin embargo, las mujeres embarazadas y sus recién nacidos tienen más riesgo de complicaciones asociadas a la fiebre recurrente transmitida por garrapatas, como síndrome de dificultad respiratoria del adulto, reacción de Jarisch-Herxheimer y parto precipitado o prematuro. La tasa de mortalidad en los recién nacidos puede llegar hasta el 33%.

PREVENCIÓN

No se dispone de vacuna. El control de la enfermedad requiere evitar o eliminar los vectores artrópodos. En las epidemias de la enfermedad transmitida por piojos, una buena higiene personal y el despliegue de las personas, las viviendas y los vestidos con insecticidas comerciales pueden prevenir la diseminación. El riesgo de la enfermedad transmitida por garrapatas se puede minimizar en las áreas endémicas si se eliminan los roedores de las viviendas. La administración profiláctica de doxiciclina durante 4 días tras una mordedura de garrapata puede prevenir la aparición de fiebre recurrente por *Borrelia persica*.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 249

Enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*)

Stephen C. Eppes y Neal D. Goldstein

La enfermedad de Lyme es la infección transmitida por vector más frecuente en Estados Unidos y se ha convertido en un importante problema de salud pública.

ETIOLOGÍA

La enfermedad de Lyme está producida por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*. En Norteamérica, *B. burgdorferi*, en sentido estricto, causa la práctica totalidad de los casos; una especie recientemente descubierta en la parte superior del medio oeste de Estados Unidos, *Borrelia mayonii* (perteneciente al grupo *B. burgdorferi sensu lato*), también produce la enfermedad de Lyme, pero la enfermedad es ligeramente diferente, con erupciones más difusas y síntomas gastrointestinales. En Europa las especies *Borrelia afzelii* y *Borrelia garinii* causan también enfermedad. Las tres proteínas principales de la superficie externa, denominadas OspA, OspB y OspC (que son proteínas básicas muy cargadas, con pesos moleculares de alrededor de 31, 34 y 23 kDa, respectivamente), así como la proteína flagelar de 41 kDa, son dianas importantes para la respuesta inmunitaria. Las diferencias en la estructura molecular de las diferentes especies se asocian con diferencias en las manifestaciones clínicas de la borreliosis en Europa y Estados Unidos, como la mayor frecuencia de radiculoneuritis en Europa.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Lyme se ha descrito en más de 50 países, distribuidos predominantemente en áreas forestales de Asia; Europa noroccidental, central y oriental, y en el noreste y medio oeste de Estados Unidos. En Europa la mayoría de los casos se producen en los países escandinavos y en Europa Central, especialmente Alemania, Austria y Suiza, mientras que en Estados Unidos el 95% de los casos se produjeron en 16 estados en 2017: Connecticut,



Fig. 249.1 Distribución geográfica de los casos de enfermedad de Lyme en Estados Unidos (De Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Reported cases of Lyme disease—United States, 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/maps-recent.html>.)

Delaware, Maine, Maryland, Massachusetts, Minnesota, Nuevo Hampshire, Nueva Jersey, Nueva York, Carolina del Norte, Pensilvania, Rhode Island, Vermont, Virginia, Virginia Occidental y Wisconsin (fig. 249.1).

En Estados Unidos, se han comunicado anualmente más de 20.000 casos confirmados a los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en la última década, y los casos comunicados tendieron al alza desde 1995, con un incremento aproximado de un 9% de casos comunicados en 2017 respecto de 2016. En 2017, el año más reciente del que se dispone de datos nacionales, se registraron más de 29.000 casos confirmados y más de 13.000 casos probables. La incidencia nacional promedio en 3 años se estima en 8,5 casos por cada 100.000 habitantes, y durante la última década la incidencia nacional ha oscilado entre un mínimo de 7 casos por cada 100.000 habitantes (2012) y un máximo de 9,8 casos por cada 100.000 habitantes (2009). En las áreas endémicas, la incidencia anual declarada va de 20 a 100 casos/100.000 habitantes, aunque esta cifra puede llegar a 600 casos/100.000 habitantes en las áreas hiperendémicas. La incidencia declarada de la enfermedad es bimodal. Hay un pico inicial en los niños de 5-14 años seguido de un segundo pico de actividad en los adultos de 55-69 años. En Estados Unidos se diagnostica la enfermedad de Lyme en los niños con una frecuencia ligeramente mayor que en las niñas, y el 94% de los pacientes son de origen europeo. La enfermedad de Lyme en su fase inicial suele producirse entre la primavera y comienzos del otoño, que corresponde con una mayor actividad de la garrapata del ciervo. La enfermedad tardía (principalmente artritis) se da todo el año. En los adultos, la profesión al aire libre y las actividades recreativas constituyen factores de riesgo; en cuanto a los niños, la localización de la residencia en un área endémica es el principal factor de riesgo de infección.

La enfermedad de Lyme está designada como una enfermedad de declaración nacional por los CDC y el Council for State and Territorial Epidemiologists. Los proveedores de atención médica, hospitales, laboratorios y otros están obligados por ley a notificar a los departamentos de salud locales cuando se produzca un caso confirmado o probable de la enfermedad de Lyme. Los departamentos de salud locales a su vez comunican los casos a los departamentos de salud estatales y territoriales; es voluntario, a su vez, que estas autoridades comuniquen los datos a los CDC y, por tanto, es probable que el número real de casos de la enfermedad de Lyme, así como su incidencia, esté infranotificado y subestimado. La enfermedad de Lyme fue la sexta enfermedad de declaración obligatoria más común reportada a los CDC en 2017.

TRANSMISIÓN

La enfermedad de Lyme es una zoonosis causada por la transmisión de *B. burgdorferi* al ser humano a través de la picadura de una garrapata del género *Ixodes* infectada. En las regiones del este y el medio oeste de Estados Unidos, el vector es *Ixodes scapularis*, la garrapata de patas negras habitualmente conocida como **garrapata del ciervo**, responsable de la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme en Estados Unidos. El vector en la costa del Pacífico es *Ixodes pacificus*, la garrapata de patas negras del oeste. Estos animales tienen un ciclo vital de 2 años que se divide en tres fases. Las

larvas nacen al principio del verano y, por lo general, no están infectadas por *B. burgdorferi*. Se pueden infectar durante cualquier fase de su ciclo vital mientras se alimentan en un huésped, normalmente un mamífero pequeño como el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*), que constituye un reservorio natural de *B. burgdorferi*. Las larvas hibernan para emergir la primavera siguiente en la fase de ninfa, durante la que es más probable la transmisión de la infección. Las ninfas mudan y se transforman en adultas durante el otoño y después estas pasan el segundo invierno pegadas al ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*). Las hembras depositan sus huevos la primavera siguiente, antes de morir, y el ciclo de 2 años comienza otra vez.

Son varios los factores asociados con aumento del riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* desde las garrapatas hasta el ser humano. La proporción de garrapatas infectadas varía con el área geográfica y la fase del ciclo vital del artrópodo. En las áreas endémicas del noreste y el medio oeste de Estados Unidos, un 15-25% de las ninfas de garrapatas y un 35-50% de las garrapatas adultas están infectadas por *B. burgdorferi*. En contraste, *I. pacificus* con frecuencia se alimenta en lagartos, que no son un reservorio competente para *B. burgdorferi*, por lo que se reduce la probabilidad de que estas garrapatas se infecten. El riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* desde garrapatas *Ixodes* infectadas guarda relación con la duración de la alimentación. En experimentos con animales se ha demostrado que las ninfas infectadas se deben alimentar durante 36-48 h y, en el caso de los adultos, durante 48-72 h, para que el riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* llegue a ser sustancial. Si se reconoce la garrapata y se retira pronto, no se produce la transmisión de *B. burgdorferi*. La mayoría de los pacientes con enfermedad de Lyme no recuerdan la picadura de la garrapata que les transmitió la infección.

Las especies de garrapata que transportan *B. burgdorferi* pueden estar en expansión geográfica en Estados Unidos. *I. scapularis* transmite también otros microorganismos, *Anaplasma phagocytophilum* y *Babesia microti*, así como la especie recientemente descrita, *Borrelia miyamotoi*. La transmisión simultánea puede dar lugar a coinfecciones con estos organismos y *B. burgdorferi*.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

De modo similar a lo que ocurre con otras infecciones por espiroquetas, la enfermedad de Lyme sin tratar se caracteriza por una infección asintomática que se produce en estadios y una propensión a manifestaciones cutáneas y neurológicas.

La piel es la localización inicial de la infección por *B. burgdorferi*. La inflamación inducida por el microbio conduce a la aparición del exantema característico, denominado **eritema migratorio**. La enfermedad de Lyme diseminada precoz se debe al paso de las espiroquetas, por el torrente sanguíneo, hacia todos los tejidos del cuerpo, donde se adhieren a la superficie de una amplia variedad de células, pero los principales órganos diana son la piel, el sistema nervioso central y periférico, las articulaciones, el corazón y los ojos. Puesto que los microorganismos pueden persistir en los tejidos durante períodos de tiempo prolongados, es posible que los síntomas aparezcan bastante tiempo después de la infección inicial.

Los síntomas de la enfermedad de Lyme diseminada, tanto precoz como tardía, se deben a la inflamación mediada por la interleucina 1 y otras linfocinas, que se produce en respuesta a la presencia del microorganismo. Es probable que sean pocos los gérmenes que en realidad invaden el huésped, pero las citocinas amplifican la respuesta inflamatoria que conduce a gran parte del daño tisular. La enfermedad de Lyme se caracteriza por lesiones inflamatorias que contienen linfocitos tanto T como B, macrófagos, células plasmáticas y mastocitos. Los síntomas refractarios de la enfermedad de Lyme tardía pueden tener una base inmunogenética. Es posible que los individuos con los alotipos HLA-DR estén genéticamente predispuestos al desarrollo de artritis de Lyme crónica. Una respuesta autoinflamatoria, aunque infrecuente, puede dar lugar a síntomas clínicos bastante después de que las bacterias hayan sido destruidas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme se dividen en las fases precoz y tardía (tabla 249.1). La precoz, a su vez, se clasifica como localizada o diseminada. Si no se trata, el paciente puede presentar progresivamente síntomas clínicos de cada fase o signos de enfermedad precoz diseminada o de enfermedad tardía, sin síntomas previos aparentes de los estadios más precoces.

Enfermedad localizada precoz

La primera manifestación clínica de la enfermedad de Lyme en la mayoría de los pacientes es el eritema migratorio (fig. 249.2). Aunque suele aparecer 7-14 días después de la picadura, se han publicado casos en los que la aparición del exantema ha oscilado entre 3 y 30 días. La lesión inicial aparece en el sitio de la mordedura. Por lo general, el exantema es uniformemente eritematoso o tiene aspecto de una lesión en diana con aclaramiento central; rara vez hay áreas vesiculares o necróticas en el centro del exantema. En ocasiones, el exantema es pruriginoso o doloroso, aunque por lo general es asintomático. La lesión puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo, aunque las localizaciones más habituales corresponden a las axilas, el área periumbilical, los muslos y las ingles. No es infrecuente que el exantema aparezca en el cuello o la cara, especialmente en los niños pequeños. Sin tratar, el exantema se expande de modo gradual (de aquí el nombre de migratorio) hasta alcanzar un diámetro medio de 15 cm y persiste por lo general 1-2 semanas. El eritema migratorio puede asociarse con rasgos sistémicos, como fiebre, migraña, cefalea o malestar general. La coinfección con *B. microti* o *A. phagocytophilum* durante la infección precoz con *B. burgdorferi* se asocia con síntomas sistémicos más intensos. Estas **coinfecciones** deben sospecharse cuando la enfermedad de Lyme presenta rasgos inusuales, una respuesta deficiente al tratamiento, y fiebre, anemia, leucopenia, enzimas hepáticas elevadas o trombocitopenia prolongadas.

Enfermedad diseminada precoz

En Estados Unidos, aproximadamente el 20% de los pacientes con infección aguda por *B. burgdorferi* desarrollan lesiones de eritema migratorio secundario (múltiple), una manifestación frecuente de la enfermedad de Lyme diseminada precoz, causado por la disseminación hematogena de los microorganismos hasta varios focos de la piel (fig. 249.3). Las lesiones secundarias, que pueden aparecer varios días o incluso semanas después de la primera lesión, suelen ser más pequeñas que las primarias y muchas veces se acompañan de síntomas constitucionales más intensos. Las manifestaciones neurológicas tempranas más comunes son la **parálisis del nervio facial periférico** y la **meningitis**. La meningitis de Lyme suele tener un comienzo indoloro, los síntomas duran de días a semanas y entre ellos se encuentran cefalea, dolor y rigidez de cervical, y cansancio. La presencia de fiebre es variable.

Los hallazgos clínicos de papiledema, neuropatía craneal (especialmente, el VII par craneal) y eritema migratorio, que se hallan presentes de modo individual o en conjunto en el 90% de los casos, ayudan a diferenciar la meningitis de Lyme de la de origen vírico; en esta rara vez se encuentran presentes los hallazgos descritos. La meningitis aséptica producida por la enfermedad de Lyme puede acompañarse de elevaciones significativas de la presión intracranal, que en ocasiones dura semanas e incluso meses. Se ha descrito la afectación de todos los pares craneales, excepto el olfatorio, en la enfermedad de Lyme, pero los más comunes son el VI y sobre todo el VII. En áreas endémicas, la enfermedad de Lyme es la causa principal de parálisis del nervio facial periférico. Con frecuencia es la manifestación inicial o la única, y en ocasiones es bilateral. Los hallazgos de laboratorio del líquido cefalorraquídeo (LCR) que indican meningitis se hallan presentes en más de la mitad de los casos de parálisis del nervio facial periférico. La parálisis facial suele durar de 2 a 8 semanas y se resuelve completamente en la mayoría de los casos. Pueden producirse radiculoneuritis y otras neuropatías periféricas, pero son más frecuentes en Europa.

Tabla 249.1 Estadios clínicos de la enfermedad de Lyme		
ESTADIO DE LA ENFERMEDAD	CALENDARIO DESPUES DE LA PICADURA DE LA GARRAPATA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS TÍPICAS
Localizada precoz	3-30 días	Eritema migratorio (único), síntomas constitucionales variables (cefalea, fiebre, mialgia, artralgia, cansancio)
Diseminada precoz	3-12 semanas	Eritema migratorio (único o múltiple), síntomas constitucionales más intensos, neuritis craneal, meningitis, carditis, oculopatía
Tardía	>2 meses	Artritis



Fig. 249.2 Manifestaciones cutáneas de la borreliosis de Lyme. **A**, Eritema migratorio en la zona proximal de la pierna, que muestra un aclaramiento central. **B**, Eritema migratorio del brazo que muestra el aspecto en «ojos de toro» característico. (A, de Stanek G, Strile F: Lyme borreliosis. Lancet 362:1639-1647, 2003.)



Fig. 249.3 Eritema migratorio múltiple en un niño con enfermedad de Lyme precoz diseminada.

La afectación cardiaca se produce en el 5-15% de los pacientes con enfermedad de Lyme diseminada precoz y, por lo general, adopta la forma de bloqueo cardíaco, que puede ser de primer, segundo o tercer grado, y el ritmo puede fluctuar rápidamente. Rara vez se produce disfunción miocárdica (miocarditis). Los pacientes con sospecha o demostración de enfermedad de Lyme precoz diseminada deben ser sometidos a exploración cardiológica cuidadosa y podrían requerir un electrocardiograma. La carditis de Lyme es una afección tratable y es la única manifestación de la enfermedad de Lyme que ha sido mortal.

De las afecciones oculares descritas en la enfermedad de Lyme, el edema papilar y la uveítis son las más comunes.

Enfermedad tardía

La **artritis**, que comienza entre semanas y meses después de la infección inicial, es la manifestación usual de la enfermedad de Lyme tardía. Sigue afectar a las articulaciones grandes, en especial a la rodilla (90% de los casos); la afectación suele ser monoarticular u oligoarticular; ocasionalmente puede ser migratoria. El signo distintivo de la artritis de Lyme es una hinchazón articular, que se debe a derrame sinovial y en ocasiones a hipertrofia de la membrana sinovial. La articulación afectada puede ser solo ligeramente sintomática o dolorosa, aunque los enfermos no experimentan habitualmente el dolor intenso y la toxicidad sistémica que son comunes en la artritis piogénica. Si no se trata, la enfermedad puede durar varias semanas, resolverse y luego seguirse de ataques recurrentes en la misma articulación o en otras.

Las manifestaciones de la enfermedad de Lyme tardía con afectación del sistema nervioso central, conocidas a veces como *neuroborreliosis tardía*, rara vez se producen en niños. En adultos se han atribuido a la enfermedad de Lyme cuadros de encefalitis crónica y polineuritis. Se ha empleado el término *encefalopatía de Lyme* para describir una encefalitis crónica (demostrable por medidas objetivas), pero otra bibliografía ha utilizado este término en referencia a pérdida de memoria y otras secuelas cognitivas después de que se haya tratado esta enfermedad. En ocasiones se ha utilizado el término vago y erróneo *enfermedad de Lyme crónica* para describir sintomatología en individuos que podrían no haber padecido nunca infección bien documentada por *B. burgdorferi*, tienen datos serológicos de infección previa, pero unos síntomas actuales no compatibles con la enfermedad de Lyme o padecen síntomas persistentes después de haber recibido un tratamiento antibiótico apropiado. El tratamiento prolongado no trata los síntomas neuropsiquiátricos crónicos y a veces ha perjudicado al paciente.

Enfermedad de Lyme congénita

En regiones endémicas puede producirse la infección durante el embarazo, aunque la infección congénita parece ser un fenómeno infrecuente. Se ha identificado *B. burgdorferi* en varios abortos y en algunos niños nacidos vivos con anomalías congénitas; sin embargo, los tejidos en los que se ha identificado la espiroqueta no han mostrado datos histológicos de inflamación. Se han descrito diversas manifestaciones cutáneas y cardíacas en unos pocos casos, pero no se ha identificado un patrón de daño fetal que sugiera un síndrome clínico de infección congénita. Además, en estudios realizados en áreas endémicas se ha indicado que no existe diferencia en la prevalencia de malformaciones congénitas entre los descendientes de mujeres con anticuerpos séricos frente a *B. burgdorferi* y los hijos de mujeres sin tales anticuerpos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Rara vez son de utilidad las pruebas estándar de laboratorio para diagnosticar la enfermedad de Lyme, porque cualquier anomalía de laboratorio asociada suele ser inespecífica. El recuento de leucocitos en sangre periférica puede ser normal o elevado. La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede estar ligeramente elevada. En ocasiones, las transaminasas hepáticas se hallan ligeramente elevadas. En la artritis de Lyme, el recuento leucocitario en el líquido articular puede variar de 25.000 a 100.000/ml, con frecuencia con predominio de células polimorfonucleares. Una VSG menor, una proteína C reactiva y un recuento de neutrófilos absoluto en sangre periférica menor de 10.000 pueden ayudar a distinguir la enfermedad de Lyme de la artritis séptica. Cuando hay meningitis, suele haber una pleocitosis de bajo grado con predominio linfocítico y monocítico. La concentración de proteínas en el LCR puede estar elevada, pero la concentración de glucosa suele ser normal. La tinción de Gram y los cultivos bacterianos de rutina son negativos. En ocasiones, las pruebas de imagen del LCR (p. ej., resonancia magnética y tomografía computarizada por emisión monofotónica) revelan anomalías, pero no hay un patrón definitivo en la enfermedad de Lyme. El principal papel de las técnicas de imagen es excluir otros diagnósticos.

DIAGNÓSTICO

En el contexto epidemiológico apropiado (área endémica, estación), el eritema migratorio es patognomónico. Puede ser difícil el diagnóstico del eritema migratorio porque el exantema puede ser confundido inicialmente con eczema numular, tiña del cuerpo, granuloma anular, picadura de insectos, enfermedades exantemáticas asociadas a garrapatas del sudeste o celulitis. La expansión relativamente rápida del eritema migratorio facilita su diferenciación de esos otros trastornos cutáneos. Las otras manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme son menos específicas y pueden confundirse con otras afecciones; la artritis monoarticular o pauciarticular se confunde en ocasiones con una articulación séptica u otras causas de artritis en niños, como la artritis idiopática juvenil o la fiebre reumática; la parálisis del nervio facial debida a enfermedad de Lyme es clínicamente indiferenciable de la parálisis de Bell idiopática, aunque es mucho más común la afectación bilateral en la enfermedad de Lyme; la meningitis de Lyme se produce generalmente en los meses más calurosos, el mismo periodo en que la enfermedad por enterovirus es prevalente. Por tanto, en relación con las manifestaciones de la enfermedad que no sean el eritema migratorio, se recomienda tener una confirmación de laboratorio de infección por *B. burgdorferi*.

Aunque se ha aislado *B. burgdorferi* de la sangre, la piel, el LCR, el miocardio y la membrana sinovial de pacientes con enfermedad de Lyme, es difícil aislar el organismo en cultivo (el cultivo queda en gran medida relegado a laboratorios de investigación). La infección suele identificarse por detección de anticuerpos en suero. Aunque algunos laboratorios ofrecen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como método diagnóstico para la enfermedad de Lyme, su sensibilidad puede ser muy baja por las escasas concentraciones de bacterias en muchos sitios, especialmente en el LCR. Otras pruebas basadas en antígenos, incluido un test para detección de antígenos de *B. burgdorferi* en orina, no han demostrado ser suficientemente fiables. Los clínicos deben ser conocedores de que algunos laboratorios emplean pruebas diagnósticas alternativas y/o criterios de interpretación alternativos que no se basan en pruebas, lo que lleva a un falso diagnóstico de enfermedad de Lyme. Los CDC y la Food and Drug Administration recomiendan no utilizar estas pruebas.

Serología

Después de la transmisión de *B. burgdorferi* a partir de una picadura de garrapata, aparecen primero anticuerpos de inmunoglobulina (Ig) M específicos, por lo general en las 2 primeras semanas, alcanzan un máximo a las 6-8 semanas y posteriormente disminuyen. En ocasiones se produce una elevación prolongada o recurrente de IgM a pesar de un tratamiento antimicrobiano eficaz. Los niveles de IgM elevados pasadas 6-8 semanas son a menudo falsos positivos. Los anticuerpos IgG específicos suelen aparecer a las 2-6 semanas, alcanzan un máximo después de 4-6 meses y pueden permanecer elevados durante años, sobre todo en pacientes con artritis. La respuesta de anticuerpos a *B. burgdorferi* puede verse mitigada en pacientes con enfermedad de Lyme precoz que son tratados con prontitud con un antimicrobiano eficaz. *El diagnóstico serológico durante las 4 primeras semanas no es sensible y en ocasiones es preciso repetirlo.*

Con mucho, el método más común utilizado para detectar anticuerpos IgG e IgM es el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). *Este método es sensible, pero no tiene una especificidad óptima.* En ocasiones, el ELISA produce resultados falsos positivos porque los anticuerpos reaccionan de modo cruzado en otras enfermedades por espiroquetas (p. ej., *B. miyamotoi*, sífilis, leptospirosis o fiebre recurrente), en ciertas infecciones víricas (p. ej., virus de Epstein-Barr) o que ocurren en ciertas enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus eritematoso sistémico). El valor pronóstico positivo del resultado por ELISA depende principalmente de la posibilidad de que el paciente tenga la enfermedad de Lyme a tenor de los antecedentes clínicos y epidemiológicos, y de los datos de la exploración física (**probabilidad previa a la prueba**). En relación con los pacientes que hayan estado en regiones endémicas con oportunidades de exposición a la garrapata *Ixodes* y que tengan las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad de Lyme, la probabilidad previa a la prueba es alta, y los resultados positivos por ELISA suelen ser verdaderos positivos. En cuanto a los pacientes que no hayan estado en regiones endémicas y/o que tengan una baja probabilidad de exposiciones a la garrapata *Ixodes* y/o tengan síntomas inespecíficos (baja probabilidad previa a la prueba), las tasas de resultados falsos positivos son altas. La infección por *B. miyamotoi* puede producir falsos positivos en los ELISA para la enfermedad de Lyme. Este síndrome de fiebre recurrente, dolor de cabeza, mialgia, pero sin erupción con neutropenia o trombocitopenia es poco común en la enfermedad de Lyme.

La **inmunotransferencia (Western blot)** está bien estandarizada y se dispone de criterios aceptados para su interpretación. Se considera un resultado positivo 5 de 10 bandas IgG y 2 de 3 bandas IgM. La inmunotransferencia no

es tan sensible como el ELISA, especialmente al comienzo de la infección, pero es muy específica. Cualquier ELISA positivo o equívoco debe confirmarse por inmunotransferencia. Los CDC recomiendan la confirmación por inmunotransferencia de IgM e IgG cuando los síntomas han estado presentes durante 30 días o menos y de IgG solo cuando los síntomas han estado presentes durante más de 30 días. En la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme se recomienda esta prueba de dos plataformas como evaluación de laboratorio y se asocia con un alto grado de sensibilidad y especificidad cuando se utiliza de modo apropiado. Hay debate para eliminar el análisis por inmunotransferencia de dos plataformas y sustituirlo por un ELISA de dos plataformas que es más fácil de realizar y de interpretar.

Los clínicos han de saber que la enfermedad de Lyme podría no ser la causa de los síntomas del paciente a pesar de la presencia de anticuerpos frente a *B. burgdorferi*. El resultado de la prueba puede ser falsamente positivo (como se describe para el ELISA) o el paciente podría haber sido infectado previamente. Los anticuerpos frente a *B. burgdorferi* que se desarrollan con la infección pueden persistir durante años a pesar de un tratamiento apropiado y de la curación clínica de la enfermedad. Además, y, dado que algunos individuos que se infectan con *B. burgdorferi* son asintomáticos, la tasa de seropositividad de fondo entre los pacientes que nunca han tenido enfermedad de Lyme clínicamente manifiesta puede ser sustancial en las regiones endémicas. Por último, y puesto que los anticuerpos frente a *B. burgdorferi* persisten después de un tratamiento satisfactorio, no hay razón para obtener pruebas serológicas durante el seguimiento.

TRATAMIENTO

En la tabla 249.2 se dan recomendaciones sobre el tratamiento. La mayoría de los pacientes pueden ser tratados con un régimen oral de tratamiento antibiótico. Por lo general se trata a los niños pequeños con amoxicilina. La doxiciclina tiene las ventajas de una buena penetración en el sistema nervioso central y es activa frente a *A. phagocytophilum*, que puede ser transmitida al mismo tiempo que *B. burgdorferi* en ciertas regiones geográficas. En general, no se debe tratar a los niños menores de 8 años de edad con doxiciclina por el riesgo de tinción permanente de los dientes (aunque por lo general, unos ciclos de 2 semanas o menos suelen ser seguros a este respecto). Los pacientes tratados con doxiciclina deben ser alertados sobre el riesgo de fotosensibilidad en las áreas corporales expuestas al sol mientras toman

el medicamento; en caso de exposición solar directa se recomienda llevar mangas largas, pantalones largos y sombrero. La única cefalosporina oral eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Lyme es la cefuroxima axetilo, que es una alternativa para los individuos que no pueden tomar doxiciclina o que son alérgicos a la penicilina. La actividad de los macrólidos, incluida la azitromicina, ha sido limitada.

Normalmente se recomienda el tratamiento parenteral en los pacientes con mayores grados de bloqueo cardíaco o afectación del sistema nervioso central, está aceptado actualmente el tratamiento oral para la meningitis en pacientes ambulatorios. Los pacientes con artritis que no se resuelve después de un ciclo inicial de tratamiento oral pueden ser tratados otra vez con un régimen oral o recibir tratamiento antibiótico por vía intravenosa. Suele elegirse la ceftriaxona por su excelente actividad antiborreliósica, su tolerancia y su régimen en una sola dosis al día, lo que puede llevarse a cabo generalmente en régimen ambulatorio.

La parálisis periférica del nervio facial puede ser tratada con un antibiótico oral. Sin embargo, estos pacientes pueden tener una meningitis simultánea. Los pacientes con meningitis pueden necesitar recibir un antibiótico parenteral. La opinión de los expertos está dividida en cuanto a si todo paciente con parálisis facial asociada a enfermedad de Lyme debe someterse a análisis del LCR, pero los clínicos deben considerar la punción lumbar en los pacientes con cefalea significativa, dolor cervical o rigidez de nuca, o edema papilar.

Los pacientes con cardiopatía sintomática, bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, o un intervalo PR significativamente prolongado deben ser hospitalizados y monitorizados estrechamente. Estos pacientes deben recibir un antibiótico parenteral. Aquellos con bloqueo cardíaco de primer grado leve pueden ser tratados con un antibiótico oral.

En algunos pacientes se produce una reacción de Jarisch-Herxheimer poco después de iniciar el tratamiento; es consecuencia de la lisis de las borrelias y se manifiesta con febrícula y mialgias. Los síntomas se resuelven de modo espontáneo en cuestión de 24-48 h, aunque suele ser beneficiosa la administración de antiinflamatorios no esteroideos. Esos fármacos también pueden ser útiles para tratar los síntomas de la enfermedad de Lyme precoz y la artritis de Lyme. La coinfección con otros patógenos transmitidos por garrapatas *Ixodes* debe ser tratada según las recomendaciones estándar.

Los criterios para el síndrome postenfermedad de Lyme han sido propuestos por la Infectious Disease Society of America. No hay datos claros de que esta afección se relacione con la persistencia del organismo. En estudios llevados a cabo con adultos se ha demostrado un escaso beneficio asociado con el tratamiento prolongado o repetido con antibióticos orales o parenterales.

PRONÓSTICO

Existe el concepto erróneo generalizado de que es difícil curar la enfermedad de Lyme y de que los síntomas crónicos y las recidivas clínicas son frecuentes. La razón más probable del fracaso aparente del tratamiento es un error diagnóstico de enfermedad de Lyme.

El pronóstico de los niños tratados por este trastorno es excelente. Los niños tratados por eritema migratorio rara vez progresan hasta la enfermedad de Lyme tardía. El pronóstico a largo plazo de los enfermos en tratamiento al comenzar la fase tardía también es excelente. Aunque la artritis crónica y recurrente puede darse, sobre todo entre los pacientes con ciertos alotipos HLA (un proceso autoinmunitario), en la mayoría de los niños tratados por artritis de Lyme la curación es permanente y no tienen secuelas. A pesar de la existencia de unos pocos informes de adultos que han desarrollado neuroborreliosis tardía, habitualmente en pacientes con enfermedad de Lyme cuyo tratamiento se retrasó meses o años, son infrecuentes los casos descritos en niños.

PREVENCIÓN

El mejor modo de evitar la enfermedad de Lyme es evitar las áreas infestadas por garrapatas. Se debe explorar a los niños en busca de garrapatas del cuello después de una exposición conocida o potencial (aunque muchas personas no son capaces de identificar la especie ni la fase de la garrapata). Si se observa que hay una garrapata del cuello adherida, se debe sujetar la garrapata en las partes bucales con unas pinzas de sujeción; si no se dispone de ellas, se debe cubrir la garrapata con una gasa. El método recomendado para retirar la garrapata es tirar de ella directamente hacia fuera sin retorcer; la infección suele ser evitable si se elimina la garrapata antes de 36 h de haberse fijado al cuerpo; en este momento las garrapatas son planas y no están hinchadas. El riesgo global de contraer la enfermedad de Lyme después de la picadura de una garrapata es bajo (1-3%) en la mayoría de las áreas endémicas. Si la garrapata está hinchada y presente durante más de 72 h (picadura de garrapata de alto riesgo), el riesgo de infección puede aumentar al 25% en las áreas hiperendémicas. Se puede aconsejar a los pacientes y las familias que vigilén el área por si aparece eritema migratorio y que busquen atención médica si se produce la erupción o síntomas constitucionales. Si se produce

Tabla 249.2

Tratamiento recomendado de la enfermedad de Lyme

FÁRMACO	DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA
Amoxicilina	50 mg/kg/día en tres dosis divididas (máx., 1.500 mg/día)
Doxiciclina	4,4 mg/kg/día en dos dosis divididas (máx., 200 mg/día) (v. texto en relación con el empleo de la doxiciclina en niños)
Cefuroxima axetilo	30 mg/kg/día en dos dosis divididas (máx., 1.000 mg/día)
Ceftriaxona (i.v.)*,†	50-75 mg/kg/día una vez al día (máx., 2.000 mg/día)
Azitromicina‡	10 mg/kg/día una vez al día durante 7 días
TRATAMIENTO RECOMENDADO EN FUNCIÓN DE LA MANIFESTACIÓN CLÍNICA	
Eritema migratorio	Doxiciclina durante 10 días Amoxicilina durante 14 días
Meningitis	Doxiciclina durante 14 días Ceftriaxona durante 14 días (14-21 para pacientes hospitalizados)
Parálisis de pares craneales§	Doxiciclina durante 14 días
Cardiopatía	Régimen oral o ceftriaxona, 14-21 días (v. texto en relación con los aspectos específicos)
Artritis	Régimen oral durante 28 días
Artritis persistente tras el tratamiento inicial	Régimen oral durante 28 días o Ceftriaxona durante 14-28 días

*La penicilina G es un fármaco parenteral alternativo, pero requiere dosificación más frecuente.

†Se pueden utilizar dosis de 100 mg/kg/día en la meningitis.

‡Para aquellos que no pueden tratarse con amoxicilina o doxiciclina.

§El tratamiento es para prevenir la enfermedad tardía no para tratar la parálisis craneal; se deben evitar los corticoides.

la infección, el tratamiento precoz de la infección es muy eficaz. La profilaxis tras picadura de garrapatas de alto riesgo con una sola dosis de doxiciclina en adultos (200 mg v.o.) o 4,4 mg/kg en niños es eficaz en la reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad de Lyme. No se recomienda el examen sistemático de las garrapatas eliminadas de seres humanos en busca de *B. burgdorferi*, puesto que se desconoce el valor pronóstico de una prueba positiva para predecir la infección del huésped humano.

Entre las medidas de protección personal que pueden ser eficaces para evitar las picaduras por garrapatas figuran el uso de prendas protectoras adecuadas (pantalones largos remetidos en los calcetines, camisas de manga larga) cuando se entra en una zona infestada por garrapatas y buscar y eliminar las posibles garrapatas adheridas después de haber permanecido algún tiempo en esas zonas, y el empleo de repelentes de garrapatas, como *N,N*-diethyl-3-metilbenzamida (DEET). Puede utilizarse con seguridad esta sustancia química en los pantalones, los calcetines y los zapatos; hay que tener cuidado con la aplicación en grandes dosis o repetidas en la piel, sobre todo en los lactantes, por el riesgo de absorción sistémica y toxicidad. El tratamiento de la ropa con permeterina es también una estrategia de prevención eficaz.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 9

Infecciones por micoplasmas

Capítulo 250

Mycoplasma pneumoniae

Asuncion Mejias y Octavio Ramilo

Entre las siete especies de *Mycoplasma* aisladas en el sistema respiratorio humano, *Mycoplasma pneumoniae* sigue siendo la especie más frecuente y constituye una causa importante de infecciones respiratorias en niños en edad escolar y adultos jóvenes.

ETIOLOGÍA

Los micoplasmas son los procariotas autorreplicativos más pequeños que causan enfermedades en los seres humanos. Su tamaño de 150-250 nm está más en el orden de los virus que en el de las bacterias. *Mycoplasma pneumoniae* es una bacteria exigente con ADN bicatenario que se distingue por un genoma pequeño (~80.000 pares de bases) y un tiempo de duplicación largo, lo que condiciona que su cultivo sea un proceso lento (5-20 días) comparado con el de otras bacterias. Los aislamientos de *M. pneumoniae* pueden clasificarse en dos grupos genéticos principales (subtipos 1 y 2) basados en la proteína de adhesión P1. La distinción de estos dos subtipos es importante para fines epidemiológicos y clínicos. Al igual que otros micoplasmas, *M. pneumoniae* se distingue por la ausencia completa de pared celular, lo que condiciona: 1) su dependencia de células huésped para obtener nutrientes esenciales; 2) la resistencia intrínseca a β-lactámicos, y 3) su forma pleomórfica y la falta de visibilidad en la tinción de Gram.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *M. pneumoniae* se producen en todo el mundo y durante todo el año. Constituyen una causa frecuente de neumonía extrahospitalaria (NEH) en niños y en adultos, y son responsables de aproximadamente el 20% de todas las NEH en niños de educación primaria y secundaria y de más del 50% de NEH en estudiantes universitarios y militares. La proporción de casos aumenta junto con la edad, como mostró recientemente un estudio poblacional sobre la NEH realizado en Estados Unidos (5% en menores de 5 años; 16% a los 5-9 años y 23% a los 10-17 años).

En contraste con las epidemias agudas y de duración breve asociadas a algunos virus respiratorios, la infección por *M. pneumoniae* es endémica en todo el mundo. Las infecciones suelen producirse durante el verano o al inicio del otoño, aunque se han descrito infecciones por micoplasma a lo

largo de todo el año. Los brotes epidémicos de intensidad variable se producen cada pocos años y están probablemente relacionados con la circulación alternante de los dos subtipos de *M. pneumoniae*. La infección se transmite por vía respiratoria a través de gotitas grandes que se diseminan durante el contacto íntimo con una persona sintomática. Son posibles los brotes epidémicos en ambientes cerrados (campamentos militares, universidades, internados), y también se producen epidemias diseminadas a través de los contactos escolares. Las tasas de infecciones dentro de las familias son altas, con tasas de transmisión del 40 hasta el 80% de los contactos del hogar adultos o niños, respectivamente. A diferencia de otras infecciones respiratorias, el periodo de incubación es de 2-3 semanas; por tanto, la evolución de la infección en una población concreta (familia) puede durar varias semanas.

La ocurrencia de enfermedad por micoplasmas guarda relación, en parte, con la edad y la inmunidad previa a la exposición. La enfermedad franca es inusual antes de los 3 años de edad. Los niños menores de 5 años parecen tener una enfermedad leve asociada con afectación de las vías respiratorias altas, vómitos y diarrea. La inmunidad tras la infección no es muy duradera, como lo demuestra la frecuencia de las reinfecciones a lo largo del tiempo. Los dos subtipos de micoplasma son diferentes inmunológicamente, y la infección por un subtipo no parece proporcionar inmunidad ante el otro tipo. El *estado de portador* tras la infección puede durar hasta 4 meses a pesar del tratamiento antibiótico y puede contribuir a la aparición de brotes prolongados. Los niños son a menudo el reservorio desde el cual se propaga el micoplasma. En el ámbito clínico, todavía no hay herramientas disponibles para diferenciar el portador de la infección.

PATOGENIA

La patogenicidad de *M. pneumoniae* depende de su adhesión extracelular y del inicio de la respuesta inmunitaria de la célula huésped. Las células del epitelio respiratorio ciliado son el objetivo de la infección por *M. pneumoniae*. El microorganismo es una estructura alargada, similar a una serpiente, con una organela en un extremo que actúa de mediadora para su adhesión a los receptores de ácido siálico mediante un complejo de proteínas de adhesión (P1, P30, proteínas B y C, P116 y HMW1-3). *M. pneumoniae* rara vez invade más allá de la membrana basal del aparato respiratorio. Los microorganismos virulentos se unen a las superficies de las células epiteliales respiratorias ciliadas localizadas en los bronquios, los bronquiolos, los alveolos y posiblemente en las vías respiratorias altas, y se hunden entre las células, lo que produce ciliostasis y, en último término, desprendimiento de las células. *M. pneumoniae* causa también lesiones citolíticas de la célula huésped, en parte por la producción de peróxido de hidrógeno y posiblemente a través de una toxina de adenosina difosfato que produce ribosilación y vacuolización denominada SDREH (síndrome de dificultad respiratoria extrahospitalaria). Esta toxina se asocia a una enfermedad más grave, a veces mortal. Esta bacteria facilita la formación de biopelículas, con diferencias fenotípicas específicas de la cepa, que dificultan la penetración de los antibióticos y su reconocimiento por el sistema inmunológico.

Una vez que *M. pneumoniae* alcanza las vías respiratorias bajas, favorece la activación polyclonal de linfocitos B y linfocitos T CD4+, y amplifica la respuesta inmunitaria con la producción de varias citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y quimiocinas como el factor de necrosis tumoral α, interleucina (IL) 8, IL-1β, IL-6 e IL-10.

Aunque se ha documentado abundantemente que tanto la inmunidad celular específica como los títulos de anticuerpos frente a *M. pneumoniae* aumentan a lo largo de la vida (probablemente como consecuencia de infecciones repetidas), no se han aclarado todavía los mecanismos inmunitarios que protegen frente a la infección o la resuelven. En humanos los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) A nasales se correlacionan con la protección tras la exposición experimental. Un aspecto distintivo de *M. pneumoniae* es su capacidad para inducir la producción de aglutininas frías (anticuerpos IgM) dirigidas contra el antígeno I expresado en la superficie de los eritrocitos. Aunque las respuestas de los anticuerpos no confieren una protección completa contra las reinfecciones, la importancia de una respuesta humoral robusta es evidente, puesto que los pacientes con deficiencias de anticuerpos congénitas, así como aquellos con hipogammaglobulinemia, pueden desarrollar una enfermedad grave y prolongada y tener mayor riesgo de manifestaciones extrapulmonares. En niños con drepanocitosis, o con hemoglobinopatías asociadas a la drepanocitosis, *M. pneumoniae* es un desencadenante infeccioso frecuente de síndrome torácico agudo. Estos niños y también los niños con síndrome de Down pueden desarrollar formas más graves de neumonía por micoplasma. Por otra parte, *M. pneumoniae* no parece ser un patógeno oportunista frecuente en los pacientes con SIDA.

M. pneumoniae se ha detectado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en numerosos focos extrapulmonares, incluyendo la sangre,

el líquido pleural, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el líquido sinovial. Los mecanismos de la enfermedad extrapulmonar asociados a este patógeno no están claros y parecen ser diferentes en función de la duración de los síntomas en el momento de presentación: diseminación directa frente a un mecanismo inmunitario.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por *M. pneumoniae* son sintomáticas y la mayoría se producen en niños y en adolescentes.

Enfermedades del sistema respiratorio

La traqueobronquitis y la bronconeumonía atípica son los síndromes clínicos más frecuentemente reconocidos y que suelen asociarse con *M. pneumoniae*. Este patógeno es responsable de hasta el 20% de todos los casos de NEH. Aunque el comienzo de la enfermedad puede ser brusco, de modo habitual se caracteriza por el desarrollo gradual de cefaleas, malestar general, fiebre y faringitis, seguidos por progresión de síntomas respiratorios de las vías bajas, entre ellos ronquera y tos no productiva. La aparición gradual en niños con neumonía atípica contrasta con la aparición repentina de la neumonía lobular. El coriza y las molestias digestivas son inusuales y, por lo general, sugieren una etiología vírica. Aunque la evolución clínica en los pacientes no tratados es variable, la tos, el sello distintivo de la infección por *M. pneumoniae*, suele empeorar durante la primera semana de enfermedad y todos los síntomas suelen estar resueltos al cabo de 2 semanas. La tos puede durar hasta 4 semanas y puede acompañarse de sibilancias. Los pacientes suelen recuperarse sin secuelas, aunque algunos individuos pueden desarrollar sibilancias persistentes.

Los signos radiográficos pueden ser inespecíficos, incluso en pacientes con tos intensa. Puede que no haya datos característicos a la auscultación o la percusión, o que solamente haya una cantidad mínima de crepitantes secos. Los hallazgos clínicos suelen ser menos graves que los sugeridos por la radiografía de tórax, lo que explicaría el término «neumonía caminante» que se usa a menudo para describir la NEH causada por *M. pneumoniae*. Los datos radiológicos son variables e inespecíficos, lo cual impide la distinción con patógenos virales o bacterianos. La neumonía se suelo describir como intersticial o bronconeumónica y por lo general afecta a los lóbulos inferiores. Hasta en el 30% de los pacientes se aprecian infiltrados difusos bilaterales, neumonía lobar y adenopatías hiliares. No es habitual que se produzcan cantidades significativas de líquido pleural, pero se ha descrito la asociación de infiltrados lobares y neumonía necrosante en pacientes con drepanocitosis, inmunodeficiencias, síndrome de Down y enfermedades cardiopulmonares crónicas. La bronquiolitis obliterante también se ha descrito como una complicación de *M. pneumoniae* en niños por lo demás sanos. El recuento de leucocitos y la fórmula suelen ser normales, mientras que la velocidad de sedimentación global y la proteína C reactiva están elevadas con frecuencia. El tratamiento antibiótico apropiado acorta la duración de la enfermedad, pero no erradica de manera fiable las bacterias de las vías respiratorias.

Entre los demás trastornos respiratorios causados de modo ocasional por *M. pneumoniae* se encuentran infecciones indiferenciadas de vías respiratorias altas, tos de difícil manejo, no productiva, faringitis (habitualmente sin adenopatías marcadas), sinusitis, laringotraqueítis y bronquiolitis. *M. pneumoniae* puede ser un desencadenante frecuente de sibilancias en niños asmáticos o producir colonización crónica y disfunción pulmonar secundaria en adolescentes y adultos con asma. Se han descrito otitis media y miringitis bullosa, asociadas a menudo con otras infecciones virales o bacterianas, pero son raras y su ausencia no debe descartar el diagnóstico de *M. pneumoniae*.

Enfermedad extrapulmonar

A pesar de que son pocos los casos publicados de aislamiento de *M. pneumoniae* en focos extrapulmonares, la mejoría de la sensibilidad de la PCR para la detección de ADN de esta bacteria ha dado lugar a un incremento de la identificación de este patógeno en focos extrapulmonares, y en particular en el sistema nervioso central (SNC). Los pacientes, con o sin síntomas respiratorios, pueden tener afectación de la piel, el SNC, la sangre, el corazón, el aparato digestivo y las articulaciones. Entre las manifestaciones extrapulmonares de *M. pneumoniae* están:

1. **Afectación del SNC:** se produce en el 0,1% de los pacientes con infección por *M. pneumoniae* y en el 7-16% de aquellos que requieren hospitalización. Las manifestaciones son la encefalitis, la encefalomielitis aguda diseminada (EAD), la mielitis transversa, la ataxia cerebelosa, la meningitis aséptica, el síndrome de Guillain-Barré, la parálisis de Bell y la neuropatía periférica. Las manifestaciones de la afectación del SNC ocurren en 3-23 días (media: 10 días) desde el inicio de la enfermedad respiratoria, pero puede que no vayan precedidas de signos de infección respiratoria hasta en el 20% de los casos. Los estudios

en niños sugieren que existen dos mecanismos patogénicos para la enfermedad neurológica asociada a *M. pneumoniae*: el primer patrón se caracteriza por la casi ausencia o la ausencia completa de síntomas respiratorios prodromicos (menos de 7 días) y respuestas no reactivas de IgM. Por otro lado, el segundo patrón se caracteriza por la presencia de síntomas respiratorios (más comúnmente, tos) durante 7 días o más y de IgM reactiva en suero agudo. En el primer grupo *M. pneumoniae* suele identificarse en el LCR por PCR, pero no en el tracto respiratorio, mientras que en los niños que se presentan con 7 días o más de síntomas respiratorios ocurre lo contrario. Estos estudios sugieren que la encefalitis que aparece después de transcurridos 7 días desde el inicio de los síntomas prodromicos es más probable que se deba a una respuesta autoinmunitaria frente a *M. pneumoniae*, mientras que su aparición temprana en el curso de la enfermedad puede estar asociada con una invasión bacteriana directa del SNC. La afectación del tronco encefálico puede condicionar una distonía grave y trastornos del movimiento. El LCR puede ser normal o mostrar una pleocitosis mononuclear leve o un aumento de la concentración proteica. El diagnóstico se confirma mediante una PCR positiva del LCR, una PCR positiva de un frotis de garganta o por seroconversión. Los hallazgos en la resonancia magnética consisten en cambios isquémicos focales, ventriculomegalia, edema difuso o lesiones inflamatorias multifocales de la sustancia blanca compatibles con encefalomielitis desmielinizante postinfecciosa (EMDP). Las secuelas a largo plazo se han encontrado en el 23-64% de los casos.

2. **Afectación dermatológica:** se han asociado a *M. pneumoniae* una amplia gama de exantemas, y en particular urticaria exantemática maculopapular, y el síndrome de exantema y mucositis asociado con micoplasma anteriormente conocido como eritema multiforme o síndrome de Ste-



Fig. 250.1 Lesiones labiales observadas en mucositis relacionada con infección por *Mycoplasma pneumoniae*.



Fig. 250.2 Lesiones cutáneas clásicas observadas en exantema relacionado con infección por *Mycoplasma pneumoniae*.

vens-Johnson (SSJ). El síndrome de Gianotti-Crosti y el eritema nodoso también se asocian a infecciones por *M. pneumoniae*. Aproximadamente el 10% de los niños con NEH por *M. pneumoniae* manifestarán exantema maculopapular. El exantema y la mucositis asociados a micoplasma suelen desarrollarse 3-21 días después de los síntomas respiratorios iniciales, duran menos de 14 días y rara vez se asocian a complicaciones graves (figs. 250.1 y 250.2). *M. pneumoniae* puede también producir una mucositis oral aislada con ausencia de exantema.

3. **Anomalías hematológicas:** incluyen grados leves de hemólisis con prueba de Coombs positiva y reticulocitosis menor 2-3 semanas después del comienzo de la enfermedad. La hemólisis grave, que se asocia con títulos altos de crioaglutininas ($\geq 1:512$), es rara. Ocasionalmente se producen trombocitopenia, anemia aplásica y defectos de coagulación.
4. **Musculoesqueléticas:** la artritis parece ser menos frecuente en niños que en adultos, pero también se han descrito casos de monoartritis, poliartritis y artritis migratoria. La rabdomílisis también ha sido documentada, a menudo asociada con otras manifestaciones del sistema de órganos.
5. **Otros procesos**, como hepatitis leve, pancreatitis, glomerulonefritis aguda, iritis o uveítis y complicaciones cardíacas (miocarditis, pericarditis y un síndrome similar a la fiebre reumática, sobre todo en adultos), también se han descrito. La infección mortal por *M. pneumoniae* es poco frecuente.

DIAGNÓSTICO

No existen parámetros clínicos, epidemiológicos o analíticos específicos que permitan un diagnóstico definitivo de la infección por micoplasma. Sin embargo, la neumonía en niños en edad escolar y adultos jóvenes con inicio gradual, sobre todo si la tos es un signo sobresaliente, siempre sugiere enfermedad por *M. pneumoniae*. El mejor método diagnóstico es una combinación de PCR de muestras respiratorias y serología (aguda y convaleciente).

Los **cultivos** en medios especiales (agar SP4) de muestras de secreciones faríngeas o de espumas pueden demostrar la presencia de las colonias clásicas de *M. pneumoniae* en forma de «mora», pero para que crezcan se necesitan normalmente 2-3 semanas, y pocos laboratorios tienen la capacidad para cultivarla. Los requisitos nutricionales exigentes de *Mycoplasma* hacen que los cultivos sean lentos y poco prácticos.

Las **pruebas serológicas** (pruebas de inmunofluorescencia o inmunanálisis enzimático [IAE], o fijación del complemento) para detectar anticuerpos de IgM e IgG contra *M. pneumoniae* están disponibles en el mercado. Los anticuerpos IgM tienen una tasa elevada de resultados falsos positivos y falsos negativos. En la mayoría de los casos, los anticuerpos IgM no se detectan en la primera semana de los síntomas ni en niños con infecciones recurrentes y pueden ser positivos hasta 6-12 meses tras la infección. Un aumento de cuatro veces en el título de IgG frente a *M. pneumoniae*, entre las muestras de suero obtenidas en la fase aguda y durante la convalecencia, entre 2 y 4 semanas después del comienzo de la enfermedad, establece el diagnóstico.

Las **crioaglutininas** (anticuerpos que reaccionan al frío [IgM] contra glóbulos rojos) pueden detectarse en aproximadamente el 50% de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae*. Estos anticuerpos son inespecíficos, sobre todo en títulos inferiores a 1:64, ya que pueden observarse incrementos modestos de crioaglutininas en otras infecciones virales. Las crioaglutininas no deben usarse para el diagnóstico de infecciones por *M. pneumoniae* si se dispone de otros métodos.

Las pruebas basadas en PCR para *M. pneumoniae* han reemplazado a otras pruebas diagnósticas. La PCR en muestras nasofaringeas o faríngeas (la combinación de ambas puede aumentar la sensibilidad) para detectar ADN de *M. pneumoniae* tiene una sensibilidad y una especificidad del 80% a más del 97%. En los adultos, es más probable que las muestras de espuma produzcan resultados positivos que los hisopos nasofaringeos o de garganta. Se han usado diferentes cepadores para identificar secuencias genéticas de la proteína citoadhesina P1 o del ARN ribosómico (ARNr) 16S. La PCR permite un diagnóstico más rápido en los pacientes en estado crítico y puede volverse positiva antes en el transcurso de la infección que otras pruebas serológicas. La PCR de micoplasma de muestras respiratorias puede ser positiva en sujetos asintomáticos. Sin embargo, la identificación de *M. pneumoniae* mediante PCR (o cultivo) de un paciente con manifestaciones clínicas compatibles sugiere la causa.

Otros métodos de diagnóstico: la espectrometría de masas con desorción/ionización láser del tiempo de vuelo asistida por matriz (MALDI-TOF EM) podría representar una herramienta precisa para la identificación y subtipificación de *M. pneumoniae*. Sin embargo, la necesidad de un cultivo para poder realizar posteriormente la MALDI-TOF EM limita su aplicabilidad en el ámbito clínico. La espectroscopia de Raman mejorada en superficie por

nanopartículas con plata (NA-SERS) es un sistema de investigación que no requiere el crecimiento de la bacteria. Parece una herramienta prometedora y sensible para la detección de micoplasmas y la caracterización de cepas.

El diagnóstico de enfermedad extrapulmonar asociada a *M. pneumoniae* es un reto. Aunque se ha identificado *M. pneumoniae* mediante PCR en el LCR de niños con encefalitis, actualmente no se dispone de ninguna prueba fiable para el diagnóstico de focos extrapulmonares o en el SNC asociados a *M. pneumoniae*. Dado que las manifestaciones extrapulmonares de *M. pneumoniae* pueden tener una base inmunológica, es aconsejable medir los niveles de anticuerpos IgM e IgG en fase aguda y convaleciente.

TRATAMIENTO

En general, la enfermedad por *M. pneumoniae* es leve y la mayoría de los casos de neumonía pueden tratarse sin hospitalización. Como los micoplasmas carecen de pared celular, muestran una resistencia inherente a antibióticos β -lactámicos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular. Además, otras clases de fármacos, como la trimetoprima, la rifampicina o el linezolid, son inactivos contra *M. pneumoniae*. Los estudios sobre la efectividad del tratamiento antimicrobiano para las infecciones por *M. pneumoniae* en niños son contradictorios. Sin embargo, el tratamiento empírico se inicia a menudo sobre la base de la sospecha clínica debido a la dificultad de un diagnóstico definitivo.

Tratamiento antimicrobiano

M. pneumoniae es típicamente sensible a los macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) y a las tetraciclinas, y a las quinolonas *in vitro*. El tratamiento de micoplasma no asegura su erradicación. Los datos de estudios de observación demostraban que el tratamiento con macrólidos de los niños con NEH por *M. pneumoniae* acortaba de forma notable la evolución de la enfermedad. El tratamiento es más eficaz si se instaura en los 3-4 primeros días del inicio de la enfermedad. Aunque los macrólidos carecen de actividad bactericida, son los preferidos en niños menores de 8 años. En dos estudios multicéntricos sobre neumonía pediátrica extrahospitalaria se demostró que tanto la eritromicina como la claritromicina y la azitromicina tenían la misma eficacia clínica y bacteriológica. Sin embargo, los nuevos macrólidos se toleraban mejor. El tratamiento recomendado es la claritromicina (15 mg/kg/día divididos en dos dosis v.o. durante 10 días) o la azitromicina (10 mg/kg una vez al día v.o. el día 1 y 5 mg/kg/día una vez al día v.o. los días 2-5). Además de su efecto antibacteriano, los macrólidos podrían poseer propiedades inmunomoduladoras, si bien se desconoce la relevancia de las propiedades antiinflamatorias de los macrólidos para el tratamiento de la NEH por *M. pneumoniae*. Las tetraciclinas (doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante 7-14 días) también son eficaces y pueden usarse en niños mayores de 8 años. Las fluoroquinolonas, como el levofloxacino (750 mg una vez al día durante 7-14 días), son eficaces y bactericidas, pero tienen concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) menores que los macrólidos, y por el momento no se recomiendan como tratamiento de primera línea en los niños.

Las cepas **resistentes a macrólidos**, asociadas sobre todo a mutaciones en el 23S ARNr, se han publicado en Asia de forma creciente (más del 90% en Japón y en China), y también están presentes en Europa con una gran variabilidad de país a país (0% en Holanda frente a un 26% en Italia). En Estados Unidos y Canadá las tasas oscilan entre el 3,5 y el 13% de los casos. La identificación de las cepas resistentes macrólidos, aunque no se realiza de rutina en los laboratorios clínicos, puede llevarse a cabo mediante secuenciación e identificación de mutaciones específicas en el gen 23S ARNr. La significancia clínica de las infecciones resistentes a macrólidos no ha sido completamente dilucidada; sin embargo, los estudios en niños indicaron que la eficacia clínica de las infecciones por *M. pneumoniae* sensibles a los macrólidos es más de cuatro veces mayor en comparación con las infecciones causadas por cepas resistentes (91 frente al 22% respectivamente). Por ello, en los pacientes con infección grave que no responden a los macrólidos en las primeras 48 h de tratamiento, debe considerarse la posibilidad de cepas resistentes, y lo más prudente sería cambiar a un régimen antimicrobiano no macrólido. La doxiciclina (2-4 mg/kg en una o dos dosis divididas durante 10 días; máximo, 200 mg o 100 mg cada 12 h) para niños mayores de 8 años, o levofloxacino (10 mg/kg por dosis cada 12 h en niños menores de 5 años o una vez al día en niños mayores) después de la evaluación del riesgo y los beneficios de usar quinolonas en niños, son alternativas potenciales para las infecciones por *M. pneumoniae* resistentes a los macrólidos. Otras quinolonas como tosufloxacina o garenoxacina se usan en Japón. Hay nuevos cetólidos en desarrollo que parecen prometedores.

Tratamiento complementario

No hay pruebas de que el tratamiento de la enfermedad de las vías respiratorias altas y de otros focos con antimicrobianos modifique la evolución de la enfermedad. Sin embargo, los pacientes con manifestaciones graves de focos extrapulmonares pueden beneficiarse del tratamiento antimicrobiano, ya que no puede excluirse la implicación directa de la bacteria. A menudo se administran antibióticos en combinación con terapia immunomoduladora. A este respecto, los corticoides, con o sin inmunoglobulinas intravenosas, son los fármacos usados con más frecuencia para el tratamiento de las manifestaciones extrapulmonares graves por *M. pneumoniae*, sobre todo en el caso de pacientes con afectación del SNC o exantema y mucositis. Aunque no hay datos definitivos, los estudios de casos sugieren el beneficio que aportan los corticoides en el tratamiento de la enfermedad pulmonar grave, el SSJ y la anemia hemolítica.

PREVENCIÓN

Se han llevado a cabo ensayos con vacunas inactivadas y vivas atenuadas para *M. pneumoniae* con resultados desalentadores. En los pacientes hospitalizados se recomienda adoptar las precauciones estándar y de transmisión de gotas mientras duren los síntomas. Es importante recalcar que la infección por *Mycoplasma* sigue siendo contagiosa mientras persista la tos y a pesar de un tratamiento antibiótico satisfactorio. La profilaxis con tetraciclina o azitromicina reduce sustancialmente la tasa de crisis secundarias en los brotes institucionales y en los contactos familiares. La profilaxis antimicrobiana no se recomienda de forma sistemática, pero podría considerarse en pacientes de alto riesgo en casos de enfermedad grave, como los niños con drepanocitosis.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 251

Micoplasmas genitales (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* y *Ureaplasma urealyticum*)

Rosa Rodríguez-Fernández
y Asuncion Mejias

ETIOLOGÍA

Las especies de *Mycoplasma* son bacterias pleomórficas pequeñas que carecen típicamente de pared celular y están unidas por una membrana celular. Muchas de las propiedades biológicas de los micoplasmas se deben de hecho a la ausencia de una pared celular rígida, incluyendo la resistencia a los antibióticos β-lactámicos. Estos microorganismos ubicuos son difíciles de cultivar y pertenecen a la familia Mycoplasmataceae de la clase Mollicutes, y representan los microorganismos autorreplicantes más pequeños conocidos hasta la fecha. El genoma completo de muchas de las especies de *Mycoplasma* se encuentra entre los genomas procarióticos más pequeños. La familia Mycoplasmataceae consta de dos géneros responsables de infección en seres humanos: *Mycoplasma* y *Ureaplasma*. De ellos, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* y especies de *Ureaplasma*, como *Ureaplasma urealyticum* (biovariante 2) y *Ureaplasma parvum* (biovariante 1), son patógenos urogenitales humanos que revisaremos en este capítulo.

Los micoplasmas genitales suelen asociarse a infecciones de transmisión sexual, como cervicitis y uretritis no gonocócica (UNG), o a infecciones puerperales como la endometritis. *M. hominis* y especies de *Ureaplasma* colonizan con frecuencia el aparato genital femenino y pueden causar

corioamnionitis, colonización de los recién nacidos e infecciones perinatales. Otras dos especies de *Mycoplasma* genitales, *Mycoplasma fermentans* y *Mycoplasma penetrans*, se observan en secreciones respiratorias o genitourinarias, más a menudo entre los pacientes infectados por VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

M. hominis y especies de *Ureaplasma* son microorganismos comensales de las vías urogenitales bajas de mujeres y hombres más allá de la pubertad. La prevalencia de colonización por esta bacteria tiene una relación directa con un estatus socioeconómico bajo, cambios hormonales y la etnia y aumenta proporcionalmente con la actividad sexual, siendo más elevada entre individuos con varias parejas sexuales. La colonización femenina es máxima en la vagina y menor en el endocervix, la uretra y el endometrio, con tasas entre el 40 y el 80% para las especies de *Ureaplasma* y del 21-50% para *M. hominis* en mujeres asintomáticas sexualmente activas. El *Ureaplasma* se aísla con menos frecuencia de la orina que del cuello uterino, pero *M. hominis* está presente en la orina y en el cuello uterino con aproximadamente la misma frecuencia. La colonización masculina es menos frecuente y se produce principalmente en la uretra. Entre los niños prepúberes y los adultos sexualmente inactivos, las tasas de colonización son inferiores al 10%. *M. genitalium* está implicado en cerca del 15-20% de los casos de UNG en los hombres y también desempeña cierto papel en la cervicitis y en la enfermedad inflamatoria pélvica en las mujeres. Estudios con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) demuestran que la colonización del aparato urogenital femenino inferior con *M. genitalium* es menos frecuente que con *M. hominis* o con especies de *Ureaplasma*.

TRANSMISIÓN

Los micoplasmas genitales se transmiten por contacto sexual o por transmisión vertical desde la madre a sus hijos. Al igual que con otras infecciones perinatales, la transmisión vertical puede producirse a través de una infección intrauterina ascendente, por diseminación hematogena desde una infección placentaria, o a través de un canal del parto colonizado en el momento del parto. Las tasas de transmisión entre los neonatos nacidos de mujeres colonizadas con *Ureaplasma* son del 18-88%. Las tasas de colonización son más elevadas en los lactantes con peso inferior a 1.000 g, en nacidos en presencia de corioamnionitis y en los recién nacidos hijos de madres pertenecientes al nivel socioeconómico más bajo. La colonización neonatal es transitoria y disminuye proporcionalmente con la edad. Los microorganismos se recuperan en muestras de faringe, vagina, recto y, en ocasiones, de los ojos de los recién nacidos hasta 3 meses después del parto.

PATOGENIA

Los micoplasmas genitales pueden producir inflamación crónica del aparato genitourinario y las membranas del líquido amniótico. Estas bacterias generalmente viven en un estado de adherencia al tracto respiratorio o urogenital, pero se pueden diseminar a otros órganos cuando hay una alteración de la mucosa o un sistema inmunológico debilitado o inmaduro, como en los bebés prematuros. *Ureaplasma* puede infectar el saco amniótico en fases tempranas de la gestación, sin rotura de las membranas amnióticas, lo que origina corioamnionitis crónica, clínicamente silente, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria intensa. La adherencia al epitelio traqueal humano fetal puede producir desorganización ciliar, apiñamiento y pérdida de células epiteliales. En estudios *in vitro* se ha demostrado que *Ureaplasma* estimula un aumento de la producción de interleucina (IL) 6 y factor de necrosis tumoral α por los macrófagos. Además, se han detectado concentraciones altas de citocinas proinflamatorias, asociadas posiblemente con el desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP) de la prematuridad, como proteína-1 quimioatrayente de los monocitos e IL-8, en secreciones traqueales de lactantes de muy bajo peso colonizados por *Ureaplasma*. La inmunidad parece requerir anticuerpos específicos de serotipo. Así pues, la falta de anticuerpos maternos podría aumentar el riesgo de enfermedad entre los recién nacidos prematuros.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los principales síndromes asociados con *Ureaplasma* spp., *M. genitalium* y *M. hominis* se muestran en la tabla 251.1.

Infecciones intrauterinas y neonatales

Corioamnionitis e infecciones de inicio precoz

Los micoplasmas genitales se asocian a una amplia gama de infecciones fetales y neonatales. Las especies de *Ureaplasma* pueden ocasionar

Tabla 251.1

Síndromes clínicos y tratamiento antibiótico para la infección por ureaplasmas y micoplasmas

	UREAPLASMA spp.	M. HOMINIS	M. GENITALIUM
INFECCIONES INTRAUTERINAS Y NEONATALES			
Corioamnionitis	++	++	-
Parto prematuro	++	++	++
Fiebre posparto	++	+++	Desconocido
DBP	+++	+	Desconocido
Infecciones del SNC	+	+	Desconocido
ECN	+	Desconocido	Desconocido
INFECCIONES GENITOURINARIAS			
UNG (aguda/crónica)	++*	-	+++
Cervicitis	-	-	+++
EIP	+	++	+++
INFECCIONES NO NEONATALES/NO GENITOURINARIAS			
Enfermedad del SNC [†]	+	++	-
Bacteriemia	+	++	-
Infecciones de herida quirúrgica	++	++	-
Artritis	+	++	-
TRATAMIENTO			
Macrólidos	++	-	++
Quinolonas [‡]	+	++	+
Clindamicina	-	++	+
Tetraciclinas (doxiciclina)	++	+	+

*Solo *Ureaplasma urealyticum* (no *parvum*).

[†]La enfermedad del SNC comprende: meningitis, absceso cerebral, empiema subdural y derivaciones no funcionantes del SNC.

[‡]Las quinolonas más comúnmente utilizadas son ciprofloxacino y moxifloxacino.

DBP, displasia broncopulmonar; ECN, enterocolitis necrotizante; EIP, enfermedad inflamatoria pélvica; SNC, sistema nervioso central; UNG, uretritis no gonocócica.

corioamnionitis clínicamente inaparente que provoca aborto espontáneo, aumenta la tasa de mortalidad fetal o de parto prematuro. El papel de *Ureaplasma* en la corioamnionitis clínica es aún desconocido. La asociación entre el nacimiento prematuro y los ureaplasmas sigue siendo incierta. Los estudios han demostrado que las mujeres con *Ureaplasma* spp. detectadas por PCR en líquido amniótico entre las 12 y las 20 semanas de gestación tienen un mayor riesgo de parto prematuro. También pueden recuperarse especies de *Ureaplasma* de muestras traqueales, de sangre, de líquido cefalorraquídeo (LCR) o de biopsia pulmonar hasta en el 50% de los lactantes enfermos de menos de 34 semanas de gestación. En un estudio de 351 madres/lactantes se documentó el aislamiento de *U. urealyticum* o de *M. hominis* de la sangre del cordón en el 23% de los lactantes nacidos entre las 23 y las 32 semanas de gestación, y se correlacionó con el desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Displasia broncopulmonar

Sigue existiendo controversia sobre el papel de estos microorganismos como causas de insuficiencia respiratoria grave, necesidad de ventilación asistida, desarrollo de DBP o muerte. Sin embargo, dos metaanálisis de estudios publicados han mostrado que la colonización respiratoria con *Ureaplasma* spp. es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP. No obstante, en estudios de tratamiento con eritromicina en lactantes pretérmino de alto riesgo con colonización traqueobronquial por *U. urealyticum* no se demostró diferencia entre los sujetos tratados y los no tratados en lo que respecta al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica. Hasta la fecha, no existen pruebas suficientes para apoyar el uso del tratamiento antibiótico en los recién nacidos prematuros en riesgo o con infección confirmada por *Ureaplasma* spp. para prevenir el desarrollo de la DBP.

Infecciones del sistema nervioso central

M. hominis y *Ureaplasma* spp. se han aislado en el LCR de lactantes prematuros y, con escasa frecuencia, de lactantes nacidos a término. Sin

embargo, la relevancia clínica de la recuperación de estas bacterias del LCR es incierta, el aislamiento simultáneo de otros patógenos es inusual y la mayoría de los lactantes no presentan signos fracos de infección del SNC. Estas bacterias pueden representar verdaderos patógenos y pueden estar asociadas con la enfermedad del SNC en función de la susceptibilidad del huésped, la edad gestacional y la patogenicidad de las bacterias. La pleocitosis del LCR no es una observación consistente y se ha documentado aclaramiento espontáneo de los micoplasmas sin tratamiento específico. La meningitis por *Ureaplasma* spp. se ha relacionado con hemorragia intraventricular e hidrocefalia. Datos limitados sugieren que la meningitis causada por *M. hominis* puede asociarse a una morbilidad significativa. En una revisión de 29 casos descritos, 8 recién nacidos (28%) fallecieron y 8 (28%) quedaron con secuelas neurológicas. Su comienzo varía desde 1 a 196 días de vida; sin tratamiento, los microorganismos pueden persistir en el LCR durante días o semanas. La paquimeningitis puede evidenciarse en la resonancia magnética.

Otros: *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. se han descrito también como causas de conjuntivitis neonatal, linfoadenitis, faringitis, neumonitis, osteomielitis, abscesos cerebrales, pericarditis, meningoencefalitis y abscesos del cuero cabelludo.

Infecciones genitourinarias

En los adultos y los adolescentes sexualmente activos, los micoplasmas genitales se asocian a enfermedades de transmisión sexual y rara vez a infecciones focales extragenitales. *U. urealyticum* (no *parvum*) y *M. genitalium* son patógenos etiológicos conocidos de UNG, principalmente en hombres. Alrededor del 20% de las UNG en hombres pueden deberse a esos microorganismos, solos o con *Chlamydia trachomatis*. Algunas raras complicaciones de la UNG son epididimitis y prostatitis. Se han descrito en mujeres salpingitis, cervicitis, enfermedad inflamatoria pélvica y endometritis asociadas con *M. genitalium* y, en menor medida, con *M. hominis*.

Infecciones no genitales

Las infecciones por *Ureaplasma* spp. y *M. hominis* son infrecuentes fuera del período neonatal. Estas infecciones se han descrito tanto en niños inmunocompetentes como en niños inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con hipogammaglobulinemia, linfoma o trasplante de órgano sólido reciente, que parecen presentar un mayor riesgo de infección.

Se han descrito casos de neumonía, artritis, meningitis, mediastinitis, bacteriemia, infección de injertos aórticos e infecciones de las incisiones de la cesárea por *Ureaplasma* spp. Datos recientes sugieren que *Ureaplasma* spp. están asociadas con el síndrome de hiperamonemia posterior al trasplante, una complicación poco frecuente, pero potencialmente mortal.

M. hominis se notifica con mayor frecuencia en infecciones sistémicas y se ha asociado con enfermedad del SNC (incluyendo meningitis, abscesos cerebrales, empiema subdural y derivaciones no funcionantes), infección de las heridas quirúrgicas, artritis (asociada hasta en un 50% de los casos con manipulación previa del tracto genitourinario), endocarditis de válvula protésica y nativa, osteomielitis y neumonía. En pacientes sometidos a trasplantes de órganos se han comunicado casos de mediastinitis potencialmente letal, infecciones de incisión esternal, pleuritis, peritonitis y pericarditis, con tasas de mortalidad alta. Estas infecciones deben sospecharse en infecciones sistémicas o locales con cultivo negativo, cuando las muestras se hayan recogido adecuadamente y antes de iniciar la terapia antibiótica.

DIAGNÓSTICO

Todas las especies pertenecientes a la clase Mollicutes carecen de pared celular y, por tanto, no son visibles con tinción de Gram. *M. hominis* y *Ureaplasma* spp. pueden crecer en medios acelulares y necesitan esteroles para crecer, produciendo colonias características en agar. Las colonias de *M. hominis* tienen un diámetro de 200-300 µm, con un aspecto en «huevo frito», mientras que las colonias de *Ureaplasma* spp. son más pequeñas (16-60 µm de diámetro). *M. genitalium* es un microorganismo exigente que puede aislarse con dificultad en cultivos celulares. La mayoría de los laboratorios de microbiología de diagnóstico de los hospitales no están preparados para cultivar estos patógenos, y las pruebas basadas en ácidos nucleicos son el método más utilizado para el diagnóstico. Los análisis basados en PCR tienen mayor sensibilidad y proporcionan un método de detección más práctico. Los análisis serológicos tienen un valor limitado en el ámbito clínico y no están comercialmente disponibles para fines de diagnóstico.

Infección del aparato genital

La confirmación de una infección del tracto genital resulta difícil por las elevadas tasas de colonización en la vagina y la uretra. La UNG se define típicamente por un exudado uretral nuevo o disuria y en la tinción de Gram del exudado uretral hay cinco leucocitos polimorfonucleares o más por campo de inmersión en aceite y ausencia de diplococos gramnegativos (es decir, *Neisseria gonorrhoeae*). La falta de pared celular dificulta la identificación de esta bacteria mediante la tinción de Gram rutinaria. La detección de *Ureaplasma* spp. o *M. hominis* mediante PCR está disponible para una amplia gama de muestras, como orina, líquido amniótico, tejido placentario, muestras respiratorias, líquido sinovial y frotis de cuello uterino, uretra y vagina. *M. genitalium* suele identificarse por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) de muestras de la primera orina de la mañana en hombres y de frotis vaginales en mujeres.

Neonatos

Se han aislado *Ureaplasma* spp. y *M. hominis* en orina, sangre, LCR, aspirado traqueal, líquido pleural, material de abscesos y tejido pulmonar. Los recién nacidos prematuros clínicamente enfermos con neumonitis, abscesos focales o enfermedad del SNC (en particular hidrocefalia progresiva, con o sin pleocitosis) y cultivos bacterianos negativos o que no responden al tratamiento antibiótico estándar justifican la práctica de más pruebas para descartar la presencia de micoplasmas genitales. El aislamiento requiere medios especiales con urea para los ureaplasmas y arginina para *M. hominis*, y las muestras clínicas se deben cultivar de inmediato o congelarse a -70 °C para evitar la pérdida de microorganismos. Cuando la muestra se inocula en caldo que contiene arginina (para *M. hominis*) o urea (para *Ureaplasma* spp.), el crecimiento viene indicado por alcalinización del pH. La identificación de *Ureaplasma* spp. sobre agar requiere 1-2 días de crecimiento y visualización con el microscopio de disección, mientras que *M. hominis* se observa a simple vista, pero puede requerir 2-7 días para crecer. Los análisis mediante PCR están disponibles y arrojarán luz sobre la causalidad de estos patógenos cuando se analicen los lugares estériles (LCR, líquido articular, etc.).

TRATAMIENTO

Estos microorganismos carecen de pared celular y, por tanto, los β-lactámicos no son eficaces. También son resistentes a las sulfamidas y a la trimetoprima, ya que no producen ácido fólico. Las rifampicinas carecen de actividad contra la clase Mollicutes (v. tabla 251.1).

A diferencia de otros micoplasmas y ureaplasmas, *M. hominis* es resistente a macrólidos, pero por lo general es sensible a clindamicina y quinolonas. La mayoría de las especies de *Ureaplasma* son sensibles a macrólidos y a quinolonas de generaciones avanzadas, como moxifloxacino, pero a menudo muestran resistencia a ciprofloxacino y clindamicina. La sensibilidad a las tetraciclinas es variable para ambos microorganismos, y cada vez son más numerosos los casos de resistencias. *M. genitalium* es típicamente sensible a macrólidos y moxifloxacino, con resistencias variables a tetraciclinas y clindamicina.

Adolescentes y adultos

El tratamiento recomendado de la UNG debe incluir antibióticos con actividad contra *C. trachomatis*, además de doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h durante 7 días) o azitromicina (1 g v.o. en dosis única). La UNG recurrente después de haber completado el tratamiento sugiere la presencia de *M. genitalium* resistente a azitromicina o doxiciclina. Si el tratamiento empírico inicial no incluía macrólidos, se puede indicar un nuevo tratamiento con azitromicina. La azitromicina también se prefiere en niños menores de 8 años y en aquellos con alergia a las tetraciclinas. Por otro lado, si los pacientes recibieron azitromicina inicialmente, el retratamiento con moxifloxacino puede ser muy eficaz. Antes de la introducción de la azitromicina, hasta el 60% de los pacientes con UNG por *M. genitalium* desarrollaron uretritis recurrente o crónica a pesar de 1-2 semanas de tratamiento con doxiciclina.

Las parejas sexuales deben ser también tratadas para evitar la recurrencia del caso índice. Las infecciones por micoplasmas no genitales pueden requerir drenaje quirúrgico y antibioticoterapia prolongada.

Neonatos

El tratamiento de estas infecciones neonatales es un desafío. La doxiciclina y las quinolonas generalmente se evitan a esta edad debido a la toxicidad asociada. Además, la atribución de causalidad puede ser difícil. En general, el tratamiento de las infecciones neonatales por micoplasmas genitales está indicado cuando se asocian con cultivo puro del microorganismo o si el microorganismo se detecta mediante PCR a partir de un foco normalmen-

te estéril, junto con manifestaciones de la enfermedad compatibles para asegurar el tratamiento de un proceso infeccioso en lugar de una mera colonización.

El tratamiento se basa en la sensibilidad predecible a los antimicrobianos, puesto que las pruebas de susceptibilidad para aislamientos individuales no se encuentran disponibles con facilidad (v. tabla 251.1). En lactantes con infecciones sintomáticas del SNC se han descrito curaciones con cloranfenicol, doxiciclina y moxifloxacino. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de la infección asintomática del SNC por micoplasmas genitales, sobre todo en ausencia de pleocitosis. Puesto que los micoplasmas pueden desaparecer espontáneamente del LCR, el tratamiento debe conllevar riesgos mínimos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 10

Infecciones por clamidia

Capítulo 252

Chlamydia pneumoniae

Stephan A. Kohlhoff
y Margaret R. Hammerschlag

Chlamydia pneumoniae es una causa frecuente de enfermedades de las vías respiratorias bajas, entre ellas neumonía infantil y bronquitis y neumonía en adultos.

ETIOLOGÍA

Las clamidias son patógenos intracelulares estrictos que han establecido un nicho particular dentro de la célula huésped. Estos microorganismos causan una variedad de enfermedades en especies animales a casi todos los niveles filogénicos. Los patógenos humanos más significativos son *C. pneumoniae* y *Chlamydia trachomatis* (v. cap. 253). *Chlamydia psittaci* es el patógeno de la psitacosis, una zoonosis importante (v. cap. 254). En la actualidad existen nueve especies reconocidas de clamidia.

Las clamidias tienen una envoltura gramnegativa sin peptidoglucanos detectables, aunque en análisis genómicos recientes se ha revelado que tanto *C. pneumoniae* como *C. trachomatis* codifican proteínas que forman una vía casi completa para la síntesis de peptidoglucanos, incluidas proteínas de unión a la penicilina. Las clamidias también comparten un antígeno lipopolisacárido específico de grupo y el uso de adenosina trifosfato (ATP) del huésped para sintetizar proteínas microbianas. Aunque las clamidias son autótrofas para tres de cuatro trifosfatos de nucleósidos, codifican enzimas funcionales del catabolismo de la glucosa que pueden usarse para generar ATP. Como en la síntesis de peptidoglucanos, esos genes se desactivan por alguna razón. Todas las clamidias codifican también una proteína abundante expuesta en la superficie denominada *proteína mayor de la membrana externa*. La proteína mayor de la membrana externa es el determinante principal de la clasificación serológica de las cepas de *C. trachomatis* y *C. psittaci*.

EPIDEMIOLOGÍA

C. pneumoniae es fundamentalmente un patógeno respiratorio humano. El microorganismo también se ha aislado en especies no humanas, entre ellas caballos, koalas, reptiles y anfibios, en los que también produce infección respiratoria, aunque se desconoce el papel que puedan desempeñar esas infecciones en la transmisión al ser humano. *C. pneumoniae* parece afectar a individuos de todas las edades. La proporción de neumonías extrahospitalarias asociadas a infección por *C. pneumoniae* es del 2-19% y varía con la localidad geográfica, el grupo de edad examinado y los métodos diagnósticos usados. En varios estudios sobre el papel de *C. pneumoniae* en la infección de vías respiratorias bajas dentro de poblaciones pediátricas se han encontrado signos de infección entre el 0 y el 18% de los pacientes a tenor de la serología o cultivo para el diagnóstico. En un estudio, casi

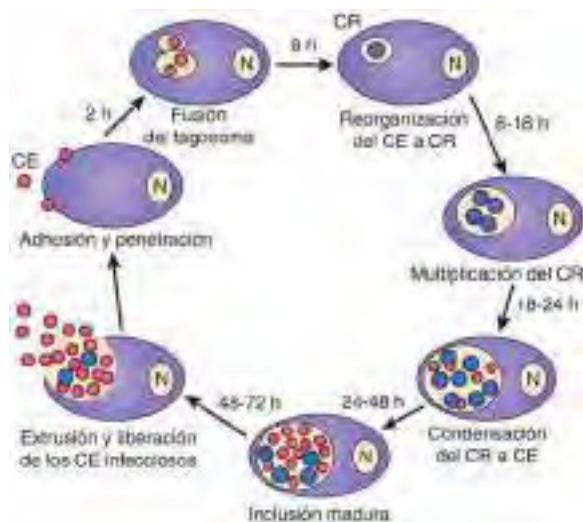


Fig. 252.1 Ciclo vital de las clamidias en las células epiteliales. CE, cuerpo elemental; CR, cuerpo reticulado. (De Hammerschlag MR: Infections due to *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae* in children and adolescents. Pediatr Rev 25:43-50, 2004.)

el 20% de los niños con infección por *C. pneumoniae* también estaban infectados por *Mycoplasma pneumoniae*. *C. pneumoniae* también puede causar el 10-20% de los episodios de síndrome torácico agudo en niños con enfermedad drepacocítica, hasta un 10% de las exacerbaciones de asma, un 10% de los episodios de bronquitis y un 5-10% de los episodios de faringitis en niños. Parece que la infección asintomática es común a tenor de los estudios epidemiológicos.

Es probable que la transmisión ocurra de persona a persona, a través de gotitas respiratorias. Parece que la diseminación de la infección se ve facilitada por una estrecha proximidad, como se pone de manifiesto en los brotes localizados en comunidades cerradas, por ejemplo, reclutas militares y centros para la tercera edad.

PATOGENIA

Las clamidias se caracterizan por un ciclo de desarrollo singular (fig. 252.1) con dos formas, reproductiva e infecciosa, bien diferenciadas: el cuerpo elemental (CE) y el cuerpo reticulado (CR). Despues del contagio, los CE infecciosos, que miden 200-400 µm de diámetro, se adhieren a la célula huésped a través de un proceso de unión electrostática y la célula los capta mediante endocitosis, que no depende del sistema de microtúbulos. En el interior celular, el CE permanece dentro de un fagosoma revestido por membrana, que no se funde con el lisosoma de la célula. La membrana de la inclusión carece de marcadores celulares del huésped, pero los marcadores lipídicos viajan a la inclusión, lo que sugiere la existencia de una interacción funcional con el aparato de Golgi. A continuación, los CE se diferencian en CR, que experimentan fisión binaria y al cabo de alrededor de 36 h se diferencian otra vez en CE. Aproximadamente a las 48 h se puede producir liberación por citólisis, o mediante un proceso de exocitosis o extrusión de la inclusión completa, que deja intacta la célula huésped. Las clamidias también pueden entrar en estado persistente después del tratamiento con ciertas citocinas, como el interferón γ, con antibióticos o tras la restricción de determinados nutrientes. Mientras las clamidias se encuentran en estado persistente se reduce su actividad metabólica. La capacidad para causar infección prolongada, con frecuencia subclínica, es una de las principales características de las clamidias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones causadas por *C. pneumoniae* no se pueden diferenciar con facilidad de las producidas por otros patógenos respiratorios, especialmente *M. pneumoniae*. La neumonía se suele manifestar con el cuadro clásico de la

neumonía atípica (no bacteriana), que se caracteriza por síntomas generales leves o moderados entre los que se encuentran fiebre, malestar, cefalea, tos y a menudo faringitis. Se ha descrito neumonía grave con derrame pleural y empiema, al igual que infecciones respiratorias más leves que se manifiestan de forma parecida a la tos ferina.

C. pneumoniae puede actuar como un desencadenante infeccioso del asma y causar exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística y producir el síndrome torácico agudo en pacientes con enfermedad drepacocítica. Este microorganismo se ha aislado en aspirados del oído medio de niños con otitis media aguda, la mayoría de las veces como coinfección con otras bacterias. Se ha documentado infección respiratoria asintomática en el 2-5% de los adultos y los niños, y muchos de esos cuadros persisten durante al menos 1 año.

DIAGNÓSTICO

No es posible diferenciar entre *C. pneumoniae* y otras causas de neumonía atípica con los datos clínicos. La auscultación revela estertores y, con frecuencia, sibilancias. El aspecto de la radiografía de tórax suele descubrir afectación más intensa de lo sugerido por la situación clínica del paciente y, en ocasiones, demuestra la presencia de alteración difusa o infiltrados lobares con pequeños derrames pleurales. El recuento de leucocitos puede estar aumentado, con desviación izquierda, pero en general de modo poco notable.

El diagnóstico específico de infección por *C. pneumoniae* se ha basado en el aislamiento del microorganismo en el cultivo tisular. Este microorganismo crece mejor en células HL y HEp-2 tratadas con cicloheximida. La muestra óptima para el cultivo es la de nasofaringe posterior, que se recoge con torundas montadas en soportes de alambre, del mismo tipo que los empleados para *C. trachomatis*. El microorganismo puede aislarse en esputo, exudado faríngeo, líquido de lavado broncoalveolar y líquido pleural, pero pocos laboratorios realizan esos cultivos por las dificultades técnicas que conllevan. Un análisis de amplificación de ácidos nucleicos multiplex (Film Array, Biofire Diagnostics, Salt Lake City, UT) recibió la aprobación de la Food and Drug Administration estadounidense en 2012 para la detección de 17 virus y algunos patógenos típicos de neumonía, como *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* y *Bordetella pertussis*. El sistema Film Array combina la extracción de ácidos nucleicos, la reacción en cadena de la polimerasa encajada, detección y análisis de datos.

El diagnóstico serológico se puede obtener mediante pruebas de microinmunofluorescencia (MIF) o de fijación del complemento (FC). Esta última técnica es específica de género y se usa también para el diagnóstico del linfogranuloma venéreo (v. cap. 253.4) y la psitacosis (v. cap. 254). Su sensibilidad es variable en pacientes hospitalizados con infección por *C. pneumoniae* y en niños. Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) han propuesto modificaciones en los criterios serológicos para el diagnóstico. Aunque la MIF se ha considerado la única prueba serológica aceptable en la actualidad, se han propuesto criterios significativamente más estrictos. La infección aguda, con la prueba MIF, se ha definido como un aumento de cuatro veces en el título de inmunoglobulina (Ig) G o como un título de IgM de al menos 16; se ha desaconsejado el empleo de un solo título elevado de IgG. Se consideró que un título de IgG de 16 o mayor indicaba exposición pasada, pero ni los títulos aumentados de IgA ni ninguno de los demás marcadores serológicos se consideraron indicadores válidos de infección persistente o crónica. Como este diagnóstico serológico exige sueros pareados, es siempre un diagnóstico retrospectivo. Los CDC no recomendaron el uso de inmunoanálisis enzimáticos para detectar anticuerpos contra *C. pneumoniae*, debido a la correlación inconsistente entre sus resultados y los de los cultivos. En estudios sobre la infección por *C. pneumoniae* en niños con neumonía y asma se demuestra que más del 50% de los pacientes pediátricos con infección documentada mediante cultivo no tienen anticuerpos detectables con MIF.

TRATAMIENTO

Siguen siendo inciertas la dosis y la duración óptimas del tratamiento antimicrobiano para la infección por *C. pneumoniae*. En la mayoría de los estudios sobre tratamiento se ha utilizado solo la serología para el diagnóstico, por lo que no se puede evaluar la eficacia microbiológica. En algunos pacientes se requiere un tratamiento prolongado durante al menos 2 semanas, puesto que se han descrito recrudescencias de los síntomas y positividad persistente

de los cultivos después de 2 semanas con eritromicina y de 30 días con tetraciclina o doxiciclina.

Las tetraciclinas, los macrólidos (eritromicina, azitromicina y claritromicina) y las quinolonas muestran actividad *in vitro*. Al igual que *C. psittaci*, *C. pneumoniae* es resistente a las sulfamidas. Los resultados de estudios sobre el tratamiento han demostrado que la eritromicina (40 mg/kg/día divididos en dos tomas v.o. durante 10 días), la claritromicina (15 mg/kg/día divididos en dos tomas v.o. durante 10 días) y la azitromicina (10 mg/kg v.o. el día 1, seguidos por 5 mg/kg/día v.o. los días 2-5) son eficaces para la erradicación de *C. pneumoniae* en la nasofaringe de los niños con neumonía en alrededor del 80% de los casos.

PRONÓSTICO

La respuesta clínica al tratamiento antibiótico varía. Es frecuente que la tos persista durante varias semanas después de este.

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

Capítulo 253

Chlamydia trachomatis

Margaret R. Hammerschlag

Chlamydia trachomatis se subdivide en dos biovariedades: linfogranuloma venéreo (LGV) y tracoma, que es el patógeno etiológico de enfermedades oculogenitales humanas distintas del LGV. Aunque las cepas de ambas biovariedades tienen una homología del ADN casi completa, difieren en las características de crecimiento y la virulencia para el cultivo tisular y para los animales. En los países desarrollados, *C. trachomatis* es la enfermedad de transmisión sexual más prevalente; causa uretritis en los hombres, cervicitis y salpingitis en las mujeres, y conjuntivitis y neumonía en los lactantes.

253.1 Tracoma

Margaret R. Hammerschlag

El tracoma es la causa prevenible de ceguera más importante en el mundo. Principalmente es producido por los serotipos A, B, Ba y C de *C. trachomatis*. La enfermedad tiene carácter endémico en Oriente Medio y el sudeste de Asia, y entre los indios navajos del sudoeste de Estados Unidos. En las áreas con tracoma endémico, como Egipto, la infección genital por clamidias está causada por los serotipos responsables de enfermedad oculogenital: D, E, F, G, H, I, J y K. La enfermedad se contagia de un ojo a otro. Las moscas son vectores comunes.

El tracoma comienza como una **conjuntivitis folicular** de aparición típica en la niñez temprana. Los folículos curan y conducen a cicatrización conjuntival, que puede causar entropión, con giro hacia dentro del párpado, de modo que las pestañas producen abrasiones en la córnea. La ulceración corneal secundaria al traumatismo constante provoca cicatrices y ceguera. La sobreinfección bacteriana puede contribuir también a las cicatrices. La ceguera se produce tras años de enfermedad activa.

El tracoma se puede diagnosticar por la clínica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere basar el diagnóstico de tracoma en al menos dos de cuatro criterios: folículos linfoides en las conjuntivas tarsales superiores, cicatrización conjuntival típica, *pannus* vascular y folículos en el limbo corneal. El diagnóstico se confirma mediante técnicas de cultivo o de tinción para *C. trachomatis* realizadas durante la fase activa de la enfermedad. Las pruebas serológicas carecen de utilidad clínica debido a la duración larga de la enfermedad y la elevada seroprevalencia en las poblaciones endémicas.

La pobreza y la falta de saneamiento son factores importantes para la difusión del tracoma. Al mejorar las condiciones socioeconómicas, disminuye en gran medida la incidencia de la enfermedad. El tracoma endémico se maneja mediante la administración masiva de fármacos (AMF) con azitromicina en las comunidades afectadas. Las comunidades endémicas deben recibir AMF hasta que los signos clínicos de la enfermedad activa en niños de 1 a 9 años caigan por debajo del 5%. La AMF con una dosis única de azitromicina a todos los residentes de un poblado redujo drásticamente la prevalencia y la intensidad de la infección. Este efecto continuó durante 2 años tras el tratamiento, probablemente por interrupción de la transmisión ocular de *C. trachomatis*.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

253.2 Infecciones del aparato genital

Margaret R. Hammerschlag

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que en Estados Unidos se producen cada año tres millones de casos nuevos de infección por clamidias transmitida sexualmente. *C. trachomatis* es una causa importante de epididimitis y produce un 23-55% de todos los cuadros de uretritis no gonocócica, aunque esta proporción ha

disminuido de forma gradual. Hasta el 50% de los hombres con gonorrea pueden sufrir coinfección por *C. trachomatis*. La prevalencia de cervicitis por clamidias en las mujeres sexualmente activas oscila entre el 2 y el 35%. Las tasas de infección entre las niñas entre 15 y 19 años de edad superan el 20% en muchas poblaciones urbanas y también pueden llegar al 15% en las suburbanas.

Los niños que han sufrido abusos sexuales pueden adquirir infección anogenital por *C. trachomatis*, por lo general asintomática. Sin embargo, puesto que las infecciones rectales y vaginales por *C. trachomatis* adquiridas durante el periodo perinatal pueden persistir hasta 3 años o más, la detección de *C. trachomatis* en la vagina o el recto de un niño pequeño no constituye prueba absoluta de abusos sexuales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La biovariante tracoma de *C. trachomatis* causa un espectro de enfermedad en adolescentes y adultos sexualmente activos. Hasta el 75% de las mujeres con *C. trachomatis* no presentan síntomas de infección. Este microorganismo puede causar uretritis (síndrome uretral agudo), epididimitis, cervicitis, salpingitis, proctitis y enfermedad inflamatoria pélvica. Los síntomas de las infecciones del aparato genital por clamidias son menos agudos que los de la gonorrea, con exudado por lo general mucoide en vez de purulento. La infección uretral asintomática es común en los hombres sexualmente activos. La autoinoculación desde el tracto genital hasta los ojos puede conducir a conjuntivitis de inclusión simultánea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección genital por clamidias se obtiene actualmente mediante la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). Estas pruebas tienen una sensibilidad alta, quizás un 10-20% mayor que la del cultivo, y al mismo tiempo ofrecen especificidad elevada. Existen en el mercado seis NAAT aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para la detección de *C. trachomatis*, incluyendo: reacción en cadena de la polimerasa (PCR; Amplicor Chlamydia test, Roche Molecular Diagnostics, Nutley, NJ); amplificación con desplazamiento de cadena (ProbeTec, BD Diagnostic Systems, Sparks, MD); amplificación mediada por transcripción (TMA; Amp CT, Histologic, San Diego, CA) y análisis GeneXpert CT/NG (Cepheid, Sunnyvale, CA). Las dos primeras son pruebas de amplificación del ADN y utilizan cebadores cuyas dianas son secuencias de genes en el plásmido criptogénico de *C. trachomatis*, presentes en cantidad aproximada de 10 copias en cada célula infectada. La TMA es una prueba de amplificación del ARN ribosomal. GeneXpert es una PCR cualitativa a demanda en tiempo real. Todas estas pruebas se encuentran también disponibles como métodos de amplificación conjunta para detección simultánea de *C. trachomatis* y de *Neisseria gonorrhoeae*.

Las NAAT comercializadas han sido aprobadas por la FDA para muestras obtenidas con torundas de cuello uterino y vaginales de niñas adolescentes y mujeres, torundas uretrales de hombres adolescentes y adultos, y orina de pacientes adolescentes y adultos de ambos性. El empleo de orina evita la necesidad de realizar una exploración ginecológica clínica y puede facilitar mucho la detección selectiva en ciertas poblaciones, en especial en adolescentes, aunque varios estudios han demostrado en la actualidad que las muestras endocervicais y las torundas vaginales son superiores a la orina en relación con las NAAT. Parece que las muestras vaginales recogidas por la propia paciente son tan fiables como las obtenidas por el personal sanitario.

Los datos sobre el uso de NAAT en muestras vaginales o de orina de niños son muy limitados e insuficientes para establecer recomendaciones. De acuerdo con los CDC, las NAAT se pueden usar como una alternativa al cultivo solo si se dispone de confirmación. Las pruebas confirmatorias deben consistir en una segunda NAAT aprobada por la FDA y dirigida a una secuencia génica distinta de la usada en la prueba inicial.

Se desconoce la etiología de la mayoría de los casos de uretritis no gonocócica no clamidiana, aunque *Ureaplasma urealyticum* y posiblemente *Mycoplasma genitalium* están implicados en hasta un tercio de los casos (v. cap. 251). Los individuos con infección rectal por una cepa LGV pueden llegar a desarrollar proctocolitis (v. cap. 253.4).

TRATAMIENTO

Los fármacos de primera línea recomendados por los CDC para tratar la infección genital no complicada por *C. trachomatis* en hombres y mujeres no embarazadas incluyen azitromicina (dosis única de 1 g v.o.) y doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h durante 7 días). Los regímenes alternativos comprenden eritromicina base (500 mg v.o. cada 6 h durante 7 días), etilsuccinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días), oflo-

xacino (300 mg v.o. cada 12 h durante 7 días) y levofloxacino (500 mg v.o. una vez al día durante 7 días). Podrían no tolerarse bien las dosis altas de eritromicina. La doxiciclina y las quinolonas están contraindicadas en mujeres embarazadas, y las quinolonas lo están en los individuos menores de 18 años de edad. Para las mujeres embarazadas se recomienda administrar azitromicina (1 g v.o. en dosis única) o amoxicilina (500 mg v.o. cada 8 h durante 7 días). Los regímenes alternativos en las mujeres embarazadas utilizan eritromicina base (250 mg v.o. cada 6 h durante 14 días) y etilsuccinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días o 400 mg v.o. cada 6 h durante 14 días).

El **tratamiento empírico** sin diagnóstico microbiológico solo se recomienda para pacientes con riesgo elevado de infección que probablemente no acudan a las visitas de seguimiento, lo que comprende a los adolescentes con varias parejas sexuales. Estos pacientes deben tratarse empíricamente contra *C. trachomatis* y la gonorrea.

Asimismo, se deben tratar las **parejas sexuales** de pacientes con uretritis no gonocócica si han tenido contacto sexual con el paciente durante los 60 días previos al comienzo de los síntomas. También debe recibir tratamiento la pareja sexual más reciente, aunque el último contacto sexual se haya producido más de 60 días antes de la aparición de los síntomas.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de las infecciones por clamidias genitales en mujeres son periperiteatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) y salpingitis. Entre las mujeres con infección por clamidias sin tratar que presentan enfermedad inflamatoria pélvica, hasta el 40% sufren secuelas significativas, alrededor del 17% experimentan dolor pélvico crónico, el 17% pierden la fertilidad y el 9% tendrán un embarazo ectópico (tubárico). El riesgo de complicaciones, sobre todo de salpingitis, puede ser mayor en las chicas adolescentes que en las mujeres de más edad. Además, la salpingitis de las adolescentes conduce con más frecuencia a fibrosis tubárica, obstrucción subsiguiente, infertilidad secundaria y riesgo aumentado de embarazo ectópico. Alrededor del 50% de los recién nacidos hijos de embarazadas con infección no tratada por clamidias se contagian (v. cap. 253.3). El riesgo de adquirir una infección por VIH aumenta de tres a cinco veces en las mujeres con infección por *C. trachomatis*.

PREVENCIÓN

Es esencial tratar a tiempo a los compañeros sexuales para disminuir el riesgo de infección repetida. Estos deben evaluarse y tratarse si han tenido relaciones sexuales durante los 60 días previos al comienzo de los síntomas en el paciente, y el compañero sexual más reciente debe recibir tratamiento, aunque el último contacto sexual se haya producido hace más de 60 días. Los pacientes y sus parejas sexuales se deben abstener de tener relaciones sexuales hasta 7 días después del tratamiento con una sola dosis de medicación o con un ciclo de 7 días.

Se recomienda someter a una exploración anual sistemática para detectar *C. trachomatis* a todas las adolescentes sexualmente activas, a todas las mujeres de 20-25 años de edad y a todas las mujeres mayores con factores de riesgo, como compañeros sexuales nuevos o diversos, o uso inconsistente de anticonceptivos de barrera. La evaluación del riesgo sexual podría aconsejar realizar exploraciones más frecuentes en algunas mujeres.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

253.3 Conjuntivitis y neumonía en recién nacidos

Margaret R. Hammerschlag

EPIDEMIOLOGÍA

El 5-30% de las embarazadas presentan infección genital por clamidias y el riesgo de transmisión al recién nacido durante el parto oscila alrededor del 50%. El lactante puede desarrollar infección en uno o más lugares, entre ellos conjuntivas, nasofaringe, recto y vagina. La transmisión es rara en caso de cesárea con membranas intactas. La introducción del cribado prenatal sistemático para detección y tratamiento de las mujeres embarazadas con infección por *C. trachomatis* ha tenido como consecuencia una importante reducción de la incidencia de infección neonatal por clamidias en Estados Unidos. Sin embargo, en aquellos países en los que no se realiza cribado prenatal, como en Holanda, *C. trachomatis* sigue siendo una causa impor-

tante de infección neonatal, responsable de más del 60% de las conjuntivitis neonatales.

Conjuntivitis con cuerpos de inclusión

Aproximadamente el 30-50% de los lactantes hijos de madres con infección activa no tratada por clamidias desarrollan conjuntivitis clínica. Los síntomas suelen aparecer 5-14 días después del parto, o antes en caso de niños nacidos después de una rotura prolongada de las membranas. La presentación es muy variable y oscila desde inyección conjuntival leve, con exudado mucoso escaso, hasta conjuntivitis grave con exudado purulento copioso, quemosis y formación de seudomembranas. La conjuntiva puede ser muy friable y podría sangrar al tocarla con una torunda. La conjuntivitis por clamidias se debe diferenciar de la oftalmia gonocócica, que pone en peligro la visión. Por lo menos el 50% de los lactantes con conjuntivitis por clamidias presentan también infección nasofaringea.

Neumonía

La neumonía por *C. trachomatis* afecta al 10-20% de los lactantes hijos de mujeres con infección por clamidias activa no tratada. Solo desarrollan neumonía alrededor del 25% de los lactantes con infección nasofaringea por clamidias. La neumonía por *C. trachomatis* tiene una presentación muy característica en la lactancia. Suele comenzar a los 1-3 meses de edad, muchas veces de forma insidiosa, con tos persistente y taquipnea, y sin fiebre. La auscultación revela estertores; las sibilancias son infrecuentes. La ausencia de fiebre y sibilancias ayuda a distinguir entre neumonía por *C. trachomatis* y por virus respiratorio sincitial. Un hallazgo de laboratorio distintivo es la presencia de eosinofilia periférica (más de 400 células/ μl). El signo más constante en la radiografía de tórax es la hiperinsuflación, acompañada de mínimos infiltrados intersticiales o alveolares.

Infecciones en otras localizaciones

Los lactantes hijos de madres con infección por *C. trachomatis* pueden presentar infección del recto o la vagina. Aunque la infección de esos lugares parece ser totalmente asintomática, puede causar confusión cuando se identifica en una fecha posterior. Las infecciones rectales, vaginales y nasofaringeas adquiridas durante el periodo perinatal pueden persistir durante 3 años o más.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se consigue mediante aislamiento de *C. trachomatis* en los cultivos de muestras obtenidas de la conjuntiva o de la nasofaringe. Se dispone de datos limitados sobre el uso de NAAT para el diagnóstico de infección por *C. trachomatis* en niños. Los resultados limitados sugieren que la PCR es equivalente al cultivo para la detección de *C. trachomatis* en la conjuntiva de los lactantes con conjuntivitis. Sin embargo, los NAAT no están actualmente aprobados por la FDA para su uso con muestras conjuntivales o nasofaringeas de lactantes. Los laboratorios pueden realizar la validación interna delineada en las guías de laboratorio de los CDC 2014 para *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*.

TRATAMIENTO

Los regímenes terapéuticos recomendados para tratar la conjuntivitis y la neumonía por *C. trachomatis* en lactantes son la eritromicina (base o etilsuccinato, 50 mg/kg/día v.o. divididos cada 6 h durante 14 días) y la azitromicina en suspensión (20 mg/kg/día una vez al día v.o. durante 3 días). El fundamento para usar el tratamiento oral contra la conjuntivitis es que el 50% o más de esos lactantes tienen infección nasofaringea simultánea o enfermedad de otros lugares, y se ha demostrado que el tratamiento tópico con gotas de sulfamida o pomada de eritromicina no es eficaz. La tasa de fracaso con eritromicina oral sigue siendo del 10-20%, y algunos lactantes requieren un segundo ciclo terapéutico. Las madres (y sus contactos sexuales) de lactantes con infección por *C. trachomatis* deben recibir tratamiento empírico para la infección genital. Se ha comunicado una asociación entre la administración de eritromicina oral y azitromicina y la aparición de estenosis pilórica hipertrófica infantil en lactantes menores de 6 semanas.

PREVENCIÓN

La profilaxis antigenocócica neonatal con pomada tópica de eritromicina no parece prevenir la oftalmia por clamidias ni la colonización nasofaringea por *C. trachomatis* o la neumonía por clamidias. *El método más eficaz para controlar la infección perinatal por clamidias parece ser la detección selectiva y el tratamiento de las mujeres embarazadas.* En 2015, la Sociedad Canadiense de Pediatría recomendó que se dejase de hacer la profilaxis ocular neonatal

en Canadá y que se mejorara la detección prenatal de la clamidiosis. El programa fue implementado en 2016. En Estados Unidos, la implementación de la evaluación prenatal y el tratamiento de las mujeres embarazadas ha producido una gran disminución de las infecciones perinatales por clamidiosis. Los CDC recomiendan en la actualidad administrar azitromicina (1 g v.o. en dosis única) o amoxicilina (500 mg v.o. tres veces al día durante 7 días) como fármacos de primera línea para tratar la infección por *C. trachomatis* en mujeres embarazadas. La eritromicina base (250 mg v.o. cada 6 h durante 14 días) y el etilsuccinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días, o 400 mg v.o. cada 6 h durante 14 días) se recogen como regímenes alternativos. Entre las razones para que el tratamiento materno no consiga prevenir en ocasiones la infección infantil por clamidiosis se encuentran cumplimiento deficiente y reinfección procedente de un compañero sexual no tratado.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

253.4 Linfogranuloma venéreo

Margaret R. Hammerschlag

El LGV es una enfermedad sistémica transmitida sexualmente y causada por los serotipos L₁, L₂ y L₃ de la biovariante LGV de *C. trachomatis*. A diferencia de las cepas de la biovariante tracoma, estas tienen predilección por el tejido linfoide. En Estados Unidos se han comunicado menos de 1.000 casos/año en adultos. Se ha observado un resurgimiento de LGV entre hombres homosexuales en Europa y en Estados Unidos. Muchos de estos hombres estaban también infectados por VIH y eran consumidores de drogas ilícitas, específicamente metanfetaminas. El único caso pediátrico que se ha publicado desde la aparición de grupos de casos nuevos asociados al VIH en 2003 ha sido el caso de un chico de 16 años que acudió con proctocolitis después de haber mantenido relaciones sexuales anales sin protección con un varón de 30 años al que había conocido por Internet. Esta historia se obtuvo después de que se comprobó que el chico era positivo para el VIH. El diagnóstico del LGV, sobre todo cuando se manifiesta con proctocolitis, se basa en un índice de sospecha alto que condicionaría una profundización sobre ciertos aspectos de la historia para solicitar las pruebas pertinentes. Puede que muchos pediatras y gastroenterólogos no estén familiarizados con esta entidad y es posible que no consideren esta posibilidad diagnóstica en la población pediátrica. El diagnóstico puede venir sugerido además por pruebas para *C. trachomatis*: frecuentemente mediante NAAT o mediante el cultivo del microorganismo si es posible. Las NAAT disponibles en la actualidad no distingúan el LGV de otras biovariantes de *C. trachomatis*. Las NAAT para *C. trachomatis* no están aprobadas por la FDA para la comprobación de muestras rectales, pero los laboratorios pueden realizar una validación interna como se recomienda en las guías de laboratorio de 2014 de los CDC de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. Las NAAT han mostrado en muchos estudios clínicos un buen funcionamiento en las muestras rectales. La tipificación de la muestra de *C. trachomatis* se puede hacer por secuenciación a partir de la muestra de NAAT en muchos laboratorios estatales. El intento de asegurar la biovariante de *C. trachomatis* para confirmar el LGV tiene implicaciones terapéuticas, ya que LGV requiere ser tratado con un ciclo de doxiciclina durante 3 semanas; una dosis única de azitromicina no erradicará la infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **primera fase** del LGV se caracteriza por aparición de la lesión primaria, una papulopústula indolora y, por lo general, transitoria, en los genitales. La **segunda fase** se caracteriza por linfadenitis femoral o inguinal, en general unilateral, con bubones dolorosos de tamaño progresivo. Los ganglios se pueden abrir y drenar, sobre todo en los hombres. En las mujeres, la linfa de la vulva drena hacia los ganglios retroperitoneales. Es frecuente que aparezcan fiebre, mialgias y cefaleas. La **tercera fase** es un síndrome genitoanorrectal, con fistulas rectovaginales, estenosis rectales y destrucción uretral. En hombres homosexuales, la localización rectal de la infección por LGV puede producir proctocolitis aguda grave que puede confundirse con enfermedad inflamatoria intestinal o tumor maligno.

DIAGNÓSTICO

El LGV puede ser diagnosticado mediante pruebas serológicas, cultivo de *C. trachomatis* o pruebas moleculares para este patógeno a partir de una muestra aspirada de una baba. La mayor parte de los pacientes con LGV

tienen títulos de anticuerpos fijadores del complemento superiores a 1:16. El chancre blando y el virus herpes simple se pueden diferenciar clínicamente del LGV por la presencia simultánea de úlceras genitales dolorosas. La sifilis se distingue por las pruebas serológicas. Sin embargo, también es posible la coinfección.

TRATAMIENTO

Se recomienda administrar doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h durante 21 días). Como alternativa se emplea eritromicina base (500 mg v.o. cada 6 h durante 21 días). También puede ser eficaz la azitromicina (1 g v.o. una vez a la semana durante 3 semanas), pero no se dispone de datos clínicos. Las parejas sexuales de los pacientes con LGV deben tratarse si han tenido contacto sexual con el paciente durante los 30 días previos al comienzo de los síntomas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 254

Psitacosis (*Chlamydia psittaci*)

Stephan A. Kohlhoff
y Margaret R. Hammerschlag

Chlamydia psittaci, el patógeno de la psitacosis (conocida también como **fiebre de los loros y ornitosis**), es principalmente un patógeno animal y solo rara vez causa enfermedad humana. En las aves, la infección por *C. psittaci* se conoce como *clamidirosis aviar*.

ETIOLOGÍA

C. psittaci afecta tanto a aves psitacinas (p. ej., loros, periquitos, guacamayos, etc.) como a otras no psitacinas (patos, pavos); el rango de huéspedes conocidos abarca 130 especies de aves. El ciclo vital de *C. psittaci* es igual que el de *C. pneumoniae* (v. cap. 252). Las cepas de *C. psittaci* se han analizado de acuerdo con los patrones de patogenicidad, la morfología de las inclusiones en cultivo de tejido, el análisis de endonucleasa de restricción del ADN y los anticuerpos monoclonales, y los resultados indican la existencia de siete serovariiedades de aves. El organismo también se ha encontrado en animales domésticos no aviarios, incluyendo ganado vacuno, ovino, porcino, caprino y felino. *C. psittaci* no aviar rara vez ha causado enfermedad en humanos. Dos de estas, la de las psitacinas y la de los pavos, tienen una importancia fundamental en la población aviar de Estados Unidos. Cada una se asocia con determinadas preferencias de huésped y características de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Entre 2005 y 2009 se comunicaron 66 casos de psitacosis en Estados Unidos. De ellos, el 85% estaban relacionados con exposición a aves, incluido un 70% por contacto con aves de jaula, usualmente psitacinas, como cacatúas, periquitos, loros y guacamayos. Entre las aves de jaula no psitacinas, la clamidirosis es más frecuente en pichones, palomas y estorninos. El grupo de individuos con mayor riesgo de contagio de psitacosis comprende criadores y propietarios de aves (43% de los casos), y empleados de pajerías (10%). Los casos descritos muy probablemente infravaloran el número de infecciones reales debido a una falta de conocimiento.

La inhalación de aerosoles con heces, polvo fecal y secreciones de animales infectados por *C. psittaci* representa la principal ruta de infección. *Las aves fuente permanecen asintomáticas o presentan anorexia, plumaje revuelto, letargo y deposiciones verdes acuosas*. Este trastorno es infrecuente en niños, debido en parte a que no suelen entrar en contacto con aves infectadas. Una actividad de alto riesgo es la limpieza de la jaula. Se han producido varias epidemias importantes de psitacosis en instalaciones de procesamiento de pavos; los trabajadores expuestos a las vísceras de esta ave experimentan el riesgo más alto de infección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección humana por *C. psittaci* oscila desde clínicamente inaparente hasta grave, que provoca neumonía y afectación multiorgánica. El periodo de incubación medio es de 15 días, con un intervalo de 5-21 días después de la exposición. El comienzo de la enfermedad suele ser brusco, con fiebre, tos, cefalea y malestar general. La fiebre es elevada y muchas veces se asocia con escalofríos y sudoración. La cefalea puede ser tan intensa como para sugerir meningitis. La tos suele ser seca. En ocasiones se describen síntomas gastrointestinales. La auscultación puede revelar crepitantes. La radiografía de tórax suele ser anormal y se caracteriza por la presencia de infiltrados variables, acompañados en ocasiones de derrames pleurales. El recuento de leucocitos suele ser normal, pero en ocasiones puede haber un ligero aumento. Es frecuente que aumenten los niveles de aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina. Las complicaciones no pulmonares incluyen pericarditis, endocarditis y miocarditis. La mortalidad se produce en el 5% de los casos.

DIAGNÓSTICO

La psitacosis puede ser difícil de diagnosticar por la presentación clínica variable. El antecedente de contacto con aves o con un caso activo puede ser un indicio importante, pero hasta el 20% de los pacientes con psitacosis no recuerda ninguno. Se ha sugerido, pero no demostrado, el contagio de persona a persona. Entre las demás infecciones que pueden causar neumonía con fiebre alta, cefalea inusualmente intensa y mialgia se encuentran las infecciones respiratorias bacterianas y víricas de rutina, así como las debidas a infección por *Coxiella burnetti* (fiebre Q), infección por *Mycoplasma pneumoniae* y *C. pneumoniae*, tularemia, tuberculosis, infecciones micóticas y legionelosis.

Se considera que un paciente padece un caso confirmado de psitacosis si la enfermedad clínica es compatible con psitacosis y el caso se confirma en el laboratorio mediante aislamiento de *C. psittaci* de secreciones respiratorias (p. ej., esputo, líquido pleural o tejidos) o de la sangre, o un aumento de al menos cuatro veces en el título de anticuerpos (inmunglobulina [Ig] G) frente a *C. psittaci* mediante fijación del complemento o microinmunofluorescencia (MIF) en una pareja de muestras de suero (de fase aguda y convaleciente) recogidas con un intervalo de por lo menos 2-4 semanas. Se considera un caso probable si la enfermedad clínica es compatible con psitacosis y existe uno de los dos resultados de laboratorio siguientes: serología compatible (p. ej., título de anticuerpos [IgM] mayor o igual a 32 en al menos una muestra de suero obtenida después del comienzo de los síntomas) o detección de ADN de *C. psittaci* en una muestra respiratoria (p. ej., esputo, líquido pleural, tejido) mediante amplificación de una diana específica mediante análisis de reacción en cadena de la polimerasa.

Aunque la microinmunofluorescencia tiene mayor especificidad para *C. psittaci* que la fijación del complemento, pueden producirse reacciones cruzadas con otras clamidias. Por tanto, deben analizarse al mismo tiempo muestras de suero de la fase aguda y de convalecencia en el mismo laboratorio. En los pacientes con enfermedad aguda los resultados de la microinmunofluorescencia pueden ser falsamente negativos. El tratamiento precoz de la psitacosis puede abolir la respuesta de anticuerpos.

Si bien *C. psittaci* crecerá en los mismos medios de cultivo usados para el aislamiento de *Chlamydia trachomatis*, muy pocos laboratorios hacen cultivos para *C. psittaci*, principalmente debido al riesgo biológico potencial. Se han diseñado análisis de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para detectar a *C. psittaci* en muestras respiratorias. Estos análisis pueden distinguir a este patógeno de otras clamidias e identificar los diferentes genotipos de *C. psittaci*. Sin embargo, las pruebas basadas en reacción en cadena de la polimerasa no cuentan con la aprobación de la Food and Drug Administration estadounidense.

TRATAMIENTO

Los fármacos recomendados para tratar la psitacosis son la doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h) o la tetraciclina (500 mg v.o. cada 6 h) durante al menos 10-14 días después de ceder la fiebre. El tratamiento inicial para los pacientes con enfermedad grave es el hidrato de doxiciclina (4,4 mg/kg/día divididos en dosis cada 12 h i.v.; máximo, 100 mg/dosis). La eritromicina (500 mg v.o. cuatro veces al día) y la azitromicina (10 mg/kg v.o. en el primer día, sin exceder 500 mg, seguidos de 5 mg/kg v.o. en los días 2-5, sin superar 250 mg) son fármacos alternativos si están contraindicadas las tetraciclinas (p. ej., niños menores de 8 años de edad y mujeres embarazadas), pero pueden ser menos eficaces. La remisión suele apreciarse antes de 48-72 h. La infección inicial no parece inducir inmunidad a largo plazo. La reinfección y la enfermedad clínica pueden aparecer dentro de los 2 primeros meses después del tratamiento.

PRONÓSTICO

La tasa de mortalidad de la psitacosis es del 15-20% sin tratamiento, pero disminuye a menos del 1% con el tratamiento adecuado. En mujeres embarazadas se ha comunicado enfermedad grave, que conduce a fracaso respiratorio y muerte fetal.

PREVENCIÓN

Se recomiendan varias medidas de control para prevenir la transmisión de *C. psittaci* desde las aves. Los aficionados a la cría de estas deben conocer el riesgo potencial. *C. psittaci* es sensible al calor y a la mayoría de los desinfectantes y detergentes, mientras que se muestra resistente a los ácidos y los álcalis. Los registros exactos de todas las transacciones relacionadas con aves facilitan la identificación de las fuentes de aves infectadas y las personas potencialmente expuestas. Las aves de adquisición reciente, incluidas las enviadas a concursos, exhibiciones y otros acontecimientos, deben permanecer aisladas durante 30-45 días y sometidas a pruebas o tratadas profilácticamente antes de agregarlas a un grupo de aves. Se debe tener cuidado para prevenir la transferencia de materia fecal, plumas, alimentos u otros materiales entre jaulas. Las aves con signos de clamidiosis (p. ej., exudado ocular o nasal, deposiciones verdes acuosas o pérdida de peso corporal) deben aislarse y no deben ser vendidas ni compradas. Sus manipuladores deben usar prendas protectoras y un gorro quirúrgico desecharable, así como un respirador con calificación de eficiencia N95 o superior (no una mascarilla quirúrgica), mientras manipulan las aves sospechosas o limpian sus jaulas. Las aves infectadas deben permanecer aisladas hasta recibir tratamiento completo, en general durante 45 días.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 11

Infecciones por rickettsias

Capítulo 255

Rickettsiosis del grupo de la fiebre manchada

J. Stephen Dumler y Megan E. Reller

Las especies de *Rickettsia* han sido divididas clásicamente en los grupos de la fiebre manchada y del tifus atendiendo a las reacciones serológicas y a la presencia o ausencia del gen de la proteína de la membrana externa (*ompA*). La secuenciación de al menos 45 genomas completos ha refinado estas diferencias. Sin embargo, sigue habiendo controversias acerca de la filogenia y ciertos datos sugieren que la diversidad y la patogenicidad son resultado de pérdidas génicas y de transferencias de genes laterales procedentes de otros procariotas o incluso de eucariotas, lo que oscurece aún más una clasificación taxonómica precisa. Una propuesta consiste en dividir las especies en los grupos de fiebre manchada y en el grupo *transicional* basándose en la relevancia genética; ambas incluyen especies patogénicas y otras que no se sabe si producen enfermedades en el ser humano (tabla 255.1). Cada vez se conoce más acerca de las bases moleculares por las que estas bacterias afectan al hombre, pero aún no se ha definido un sistema de clasificación alternativo basado en mecanismos patogénicos. La lista de patógenos y de patógenos potenciales en el grupo de la fiebre manchada se ha ampliado extraordinariamente en los últimos años. Entre ellos están los patógenos transmitidos por garrapatas como *Rickettsia rickettsii*, productor de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR); *R. conorii*, que produce la fiebre botonosa o fiebre exantemática mediterránea (FEM); *R. sibirica*, patógeno del tifus por garrapatas del norte de Asia; *R. japonica*, de la fiebre exantemática oriental; *R. honei*, patógeno de la fiebre exantemática de la isla de Flinders o tifus por

Tabla 255.1 Resumen de enfermedades por rickettsias en seres humanos, incluidos los géneros *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Neorickettsia* y *Coxiella*

GRUPO O PATÓGENO DE ENFERMEDAD	ARTRÓPODO VECTOR/ TRANSMISIÓN	HUÉSPEDES	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA	CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN*	ANOMALÍAS ANALÍTICAS FRECUENTES	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO†
GRUPO DE LA FIEBRE EXANTEMÁTICA							
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Picadura de garrapata: Perros Roedores	Hemisferio occidental	Fiebre, cefalea, exantema*, vómitos, diarrea, mialgias	AST, ALT ↓Na (ligeras) ↓Plaquetas ±Leucopenia Desviación izquierda	Inicialmente: IH, DFA, PCR Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina Cloranfenicol
Fiebre exantématica mediterránea (fiebre botonosa)	<i>R. sanguineus</i> (garrapata marrón del perro)	Picadura de garrapata: Perros Roedores	África, Mediterráneo, India, Oriente Medio	Escara indolora (mancha negra), con linfoadenopatía regional, fiebre, cerálea, exantema*, mialgias	AST, ALT ↓Na (ligeras) ↓Plaquetas ±Leucopenia Desviación izquierda	Inicialmente: IH, DFA, PCR Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina Cloranfenicol Azitromicina Clártromicina Fluoroquinolonas
Fiebre africana por picadura de garrapata	<i>Rickettsia africae</i>	Picadura de garrapata: ?	Ganado vacuno ¿Cabras?	África subsahariana, Caribe	Fiebre, escaras únicas o múltiples, linfoadenopatía regional, exantema* (puede ser vesicular) Escara (cuero cabelludo), linfoadenopatía dolorosa	PCR	Doxiciclina
Linfoadenopatía por picadura de garrapata (TIBOLA)	<i>Rickettsia slovaca</i> , <i>Rickettsia raoultii</i> , <i>Rickettsia sibirica mongolotimoniae</i>	Picadura de garrapata: Dermacentor	Europa	Europa	Escara, fiebre, céfalea, linfoadenopatía, malestar general	PCR	Doxiciclina
Necrosis y linfoadenopatía transmitida por Dermacentor (DEBONEL) <i>Rickettsia</i> sp., genotipo 364D	« <i>Rickettsia philippii</i> »	Dermacentor occidentalis (garrapata de la costa del Pacífico)	California	Escara, fiebre, céfalea, linfoadenopatía, malestar general	Escara, fiebre, céfalea, linfoadenopatía*, malestar general	PCR	Doxiciclina
Fiebre manchada transmitida por pulgas	<i>Rickettsia felis</i>	Picadura de pulga	Zarigüeyas Gatos Perros	Hemisferio Occidental, Europa	Fiebre, exantema*, céfalea	?	Inicialmente: PCR Tras 1.ª semana: IFA
GRUPO TRANSICIONAL							
Rickettsiosis pustulosa	<i>Rickettsia akari</i>	Picadura de garrapata	Ratones	Norteamérica, Rusia, Ucrania, Adriático, Corea, Sudáfrica Australia, Tasmania	Escara indolora, úlcera o pápula, linfoadenopatía regional dolorosa, fiebre, céfalea, exantema* (puede ser vesicular)	↓Leucocitos	Inicialmente: IH, DFA Tras 1.ª semana: IFA
Tifus de Queensland transmitido por garrapatas	<i>Rickettsia australis</i>	<i>Ixodes holocyclus</i> , <i>I. tasmani</i>	Bandicuts y roedores		Fiebre, escaras, céfalea, mialgias, linfoadenopatías	↓Leucocitos, ↓plaquetas	Inicialmente: PCR de la escara o torunda de la escara Tras 1.ª semana: IFA
GRUPO DEL TIFUS							
Tifus murino	<i>Rickettsia typhi</i>	Heces de pulga	Ratas Zarigüeyas	Todo el mundo	Fiebre, cefalea, exantema*, mialgias, vómitos, linfoadenopatía, hepatoesplenomegalia	AST, ALT ↓Na (ligeras) ↓Leucocitos ↓Plaquetas	Inicialmente: DFA Tras 1.ª semana: IFA
							Doxiciclina Cloranfenicol

Tifus epidémicos (por piojos) (forma rerudescente: enfermedad de Brill-Zinsser)	Rickettsia prowazekii	Heces de piojo	Humanos	Sudamérica, América Central, México, África, Asia, Europa	Fiebre, cefalea, dolor abdominal, exantema*, afectación del SNC	AST, ALT ↓Plaquetas	Inicialmente: ninguna Tras 1.ª semana: IgG/IgM, IFA	Doxiciclina Tetraciclina Cloranfenicol
Tifus de la ardilla voladora (silvestre)	Rickettsia prowazekii	¿Heces de piojo? ¿Heces o picadura de pulga?	Ardillas voladoras	Parte oriental de Estados Unidos	Igual que en el caso anterior (generalmente más leve)	AST, ALT ↓Plaquetas	Inicialmente: ninguna Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina Cloranfenicol
TIFUS DE LOS MATORRALES Tifus de los matarrales	Orientia tsutsugamushi	Picadura de niguá: Leptotrombiculidium	¿Roedores?	Sur de Asia, Japón, Indonesia, Corea, China, Rusia, Australia	Fiebre, exantema*, cefalea, escara indolora, hepatoesplenomegalia, síntomas gastrointestinales	↓Plaquetas AST, ALT	Inicialmente: ninguna Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina Cloranfenicol En caso de resistencia a doxiciclina: rifampicina Azitromicina
EHRLICHIOSIS Y ANAPLASMOSES	Ehrlichia chaffeensis	Picadura de garrapata: Amblyomma americanum (garrapata «estrella» solitaria)	Ciervos Perros	Estados Unidos ¿Europa? ¿África? ¿Asia?	Fiebre, cefalea, malestar, migajas, exantema*, hepatoesplenomegalia*, hinchazón de manos/pies*	AST, ALT ↓Leucocitos ↓Plaquetas ↓NA (lígera)	Inicialmente: PCR Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina
Anaplasmosis granulocítica humana	Anaplasma phagocytophilum	Picadura de garrapata: espécies Ixodes Haemaphysalis longicornis	Roedores Ciervos Ruminantes	Estados Unidos, Europa, Asia	Fiebre, cefalea, malestar, migajas	AST, ALT ↓Leucocitos ↓RAN ↓Plaquetas	Inicialmente: PCR, frots de sangre Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina Rifampicina
Ehrlichiosis «ewingii»	Ehrlichia ewingii	Picadura de garrapata: Amblyomma americanum (garrapata «estrella» solitaria)	Perros Ciervos	Estados Unidos (centro-sur y sudeste)	Fiebre, cefalea, malestar, migajas	AST, ALT ↓Leucocitos ↓Plaquetas	Inicialmente: PCR Serología no disponible	Doxiciclina Tetraciclina
Infección por Ehrlichia muris euclairensis	Ehrlichia muris euclairensis	Ixodes scapularis?		Minnesota, Wisconsin	Fiebre, cefalea, malestar, migajas	AST, ALT ↓Leucocitos ↓Plaquetas	Inicialmente: PCR Serología específica no disponible	Doxiciclina
Neorickettsiosis «sennetsu»	Neorickettsia sennetsu	¿Ingestión de helmintos de peces? Ingestión de pescado fermentado	Pescado, trematodos	Japón Malasia, Laos	Fiebre, síntomas de «mononucleosis», linfadenopatía retroauricular cervical posterior	Linfocitosis atípica	Inicialmente: ninguna Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina
FIEBRE Q	Coxiella burnetii	Inhalación de aerosoles infectados: contacto con animales de paro, mataderos, queso y leche contaminados, ¿garrapatas?	Ganado vacuno Ovejas Cabras Gatos Conejos	Todo el mundo	Fiebre, cefalea, artralgias, migajas, síntomas gastrointestinales, tos, neumonía, exantema (niños)	AST, ALT Leucocitos ↓Plaquetas Infiltrado intersticial	Inicialmente: PCR Tras 1.ª semana: IFA	Doxiciclina Tetraciclina Fluoroquinolonas Trimetoprima-sulfametoazol

*El exantema rara vez se halla en la presentación inicial, pero aparece durante la primera semana de la enfermedad.

†En negrita figura el tratamiento preferido.

‡Con frecuencia presente en niños, pero no en adultos.

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; DFA, inmunofluorescencia directa; IFA, inmunofluorescencia indirecta; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; IH, inmunohistoquímica; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RAN, recuento absoluto de neutrófilos; SNC, sistema nervioso central.

garrapatas de Tailandia; *R. africae*, que origina la fiebre africana por picadura de garrapata; *R. akari*, causante de la rickettsiosis pustulosa, transmitida por ácaros; *R. felis*, causa del tifus transmitido por la pulga del gato, y *R. australis*, del tifus de Queensland transmitido por garrapatas. Una propuesta ha creado la subespecie de *R. conorii*, que incluye la subespecie *conorii* (FEM clásica), la subespecie *indica* (tifus de la garrapata de India), la subespecie *caspia* (fiebre de Astrakhan) y la subespecie *israelensis* (fiebre exantemática israelí). El reconocimiento de *R. parkeri* y de «*R. philippii*» (*Rickettsia* 364D), causantes de la fiebre manchada leve en Norteamérica, y la asociación de una seroprevalencia alta del grupo de infecciones por *Rickettsia* de la fiebre exantemática en seres humanos donde las garrapatas *Amblyomma* contienen con frecuencia *R. amblyommatis*, sugieren que el amplio abanico de estos patógenos que pueden causar fiebre manchada está aún por discernir.

Las infecciones provocadas por otros miembros de este grupo de fiebres exantémicas y grupos transicionales son clínicamente similares a las de la FEM, con fiebre, erupción maculopapular y escara en el sitio de la picadura de la garrapata. La fiebre exantemática israelí generalmente tiene una evolución más grave, que incluye la muerte en niños. La fiebre africana por picadura de garrapatas es relativamente leve, puede incluir una erupción vesicular y generalmente se manifiesta con múltiples escaras. Se han identificado especies de rickettsias potencialmente patógenas, que incluyen *R. slovaca*, causante de la linfoadenopatía por picadura de garrapata o necrosis y linfoadenopatía transmitida por *Dermacentor*. *R. aeschlimannii*, *R. heilongjiangensis*, *R. helvetica*, *R. massiliae* y *R. raoultii* causan enfermedades de leves a moderadas en seres humanos, aunque se han descrito pocos casos. Afortunadamente, la inmensa mayoría de las infecciones responden bien al tratamiento con doxiciclina si se instaura pronto en el curso de la enfermedad; sin embargo, esto supone todo un reto.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

255.1 Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (*Rickettsia rickettsii*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) es la rickettsiosis identificada con mayor frecuencia y la más grave en Estados Unidos. Es también la enfermedad vehiculada por vectores más común en este país, después de la enfermedad de Lyme. Aunque considerada infrecuente, la FMMR está infradiagnosticada e infranotificada. La FMMR debe tenerse en cuenta durante el diagnóstico diferencial de fiebre, cefalea y exantema en

los meses de verano, especialmente tras picaduras de garrapatas. Dado que los retrasos en el tratamiento se acompañan de un curso fulminante de la enfermedad y la muerte, los pacientes en los que se sospeche clínicamente la enfermedad deben ser tratados con prontitud.

ETIOLOGÍA

La FMMR está causada por la infección sistémica de las células endoteliales por parte de la bacteria parásita intracelular obligada *R. rickettsii*.

EPIDEMIOLOGÍA

El término **fiebre manchada de las Montañas Rocosas** es histórico, porque el agente fue descubierto en la Bitterroot Range de las Montañas Rocosas de Montana. Son pocos los casos notificados en la actualidad en esta región. Se han notificado algunos en Estados Unidos continentales (excepto Vermont y Maine), región suroccidental de Canadá, México, América Central y América del Sur, pero no fuera del hemisferio occidental. En 2010, los criterios para la declaración de fiebre manchada de las Montañas Rocosas de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) cambiaron a **rickettsiosis del grupo de la fiebre exantemática**, ya que la serología a menudo no distingue a *R. rickettsii* de la infección por otra *Rickettsia* del grupo de las fiebres exantémicas. Además, algunos casos se definen como probables mediante inmunoanálisis enzimático. De este modo, en 2012 se declararon 2.802 casos confirmados y probables de rickettsiosis de fiebre exantemática en el Morbidity and Mortality Weekly Reports Summary of Notifiable Diseases. A diferencia de los años previos, la mayoría de los casos se notificaron en estados de la zona suroeste y central, y sobre todo en Misuri, Oklahoma y Arkansas; también se notificó un gran número de casos en Carolina del Norte, Tennessee, Virginia, Nueva Jersey, Georgia, Alabama y Arizona (fig. 255.1). La incidencia de la FMMR ha sido cíclica a intervalos de 25-35 años, pero ha aumentado generalmente en las últimas décadas; la cifra media de casos notificados cada año a los CDC ha aumentado de forma mantenida (515 durante 1993-1998, 946 durante 1999-2004, 2.068 durante 2005-2010 y 3.692 durante 2011-2016), de los cuales aproximadamente el 14% se producen en menores de 19 años. Los hábitats favorables para las garrapatas, como las zonas boscosas, los pastizales costeros y las marismas, son los que más se relacionan con la aparición de la enfermedad y, en el sudeste de Estados Unidos y México, las áreas umbrosas donde se congregan perros y adquieren garrapatas infectadas son los lugares donde los niños presentan un mayor riesgo de infección. Está bien documentada la existencia de focos de riesgo de infección intensa en zonas rurales y urbanas, más recientemente en México. El agrupamiento de casos en familias refleja probablemente unas exposiciones ambientales compartidas. En Estados Unidos, el 90% de los casos se producen entre abril y septiembre, los meses de mayor actividad de humanos en el exterior. La mayor incidencia por

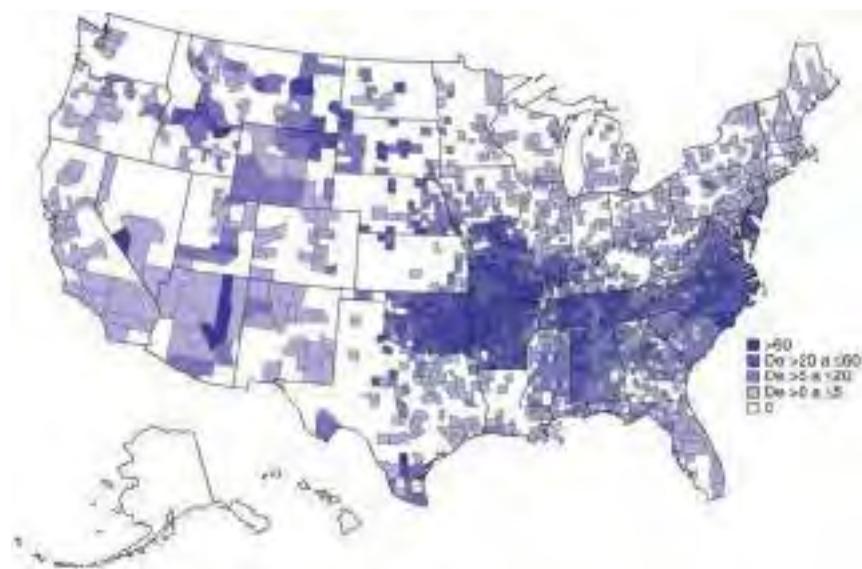


Fig. 255.1 Tasa de incidencia notificada* de rickettsiosis por fiebre manchada†, por condado, en Estados Unidos, 2000-2013. *Según se informa a través de la vigilancia nacional, por cada 1.000.000 de personas al año. Los casos se comunican por condado de residencia, que no siempre es el lugar donde se contrajo la infección. †Incluye la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) y otras rickettsiosis del grupo de la fiebre manchada. En 2010, el nombre de la categoría de notificación cambió de FMMR a rickettsiosis por fiebre manchada. (De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States, MMWR Recomm Rep 65:1-44, 2016, Fig. 1.)

edades la ostentan los niños mayores de 10 años, y los niños sobrepasan en número a las niñas. Sin embargo, la tasa más alta de mortalidad por FMMR se observa en los menores de 10 años.

TRANSMISIÓN

Las garrapatas son los huéspedes, los reservorios y los vectores naturales de *R. rickettsii*. Se infectan de forma natural mediante transmisión transovárica (paso del microorganismo desde la garrapata infectada a su progenie). Las garrapatas portadoras de rickettsias son sustancialmente menos fecundas que las garrapatas no infectadas; por tanto, la transmisión horizontal, por adquisición de las rickettsias al alimentarse de sangre de animales con rickettsemia, como pequeños mamíferos o perros, contribuye sustancialmente al mantenimiento de infecciones rickettsiósicas en las garrapatas. Las garrapatas no infectadas que se alimentan con garrapatas infectadas se infectan con facilidad, incluso si se alimentan en un huésped inmune, y también es probable que contribuyan a la transmisión y al mantenimiento natural. Las garrapatas transmiten el patógeno a los mamíferos (incluidos los humanos) por la saliva infectada mientras se alimentan. El patógeno *R. rickettsii* en las garrapatas se vuelve virulento después de la exposición a la sangre o con un aumento de temperatura; por ello, cuanto más tiempo se encuentra adherida la garrapata al huésped, más aumenta el riesgo de transmisión. Las principales garrapatas huéspedes de *R. rickettsii* son *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), en la región oriental de Estados Unidos y Canadá; *Dermacentor andersoni* (garrapata del bosque), en la región occidental de Estados Unidos y Canadá; *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marrón común del perro), en México y en el sudeste de Estados Unidos, y *Amblyomma cajennense* y *Amblyomma aureolatum* en América Central y América del Sur (fig. 255.2).

Los perros también pueden ser reservorio de *R. rickettsii*, e incluso pueden desarrollar ellos mismos FMMR, y poner en contacto las garrapatas infectadas con los seres humanos. Los estudios serológicos sugieren que muchos pacientes con FMMR probablemente contrajeron la infección a partir de las garrapatas de su propio perro.

Los seres humanos pueden infectarse al intentar retirar una garrapata adherida, porque los líquidos o las heces de la garrapata (con *R. rickettsii*) pueden penetrar en la herida abierta en el sitio de la picadura o a través de las conjuntivas al tocar los ojos con los dedos contaminados. La inhalación de rickettsias aerosolizadas ha producido infecciones graves y muertes en personal de laboratorio, lo que pone de manifiesto otro mecanismo de infección.

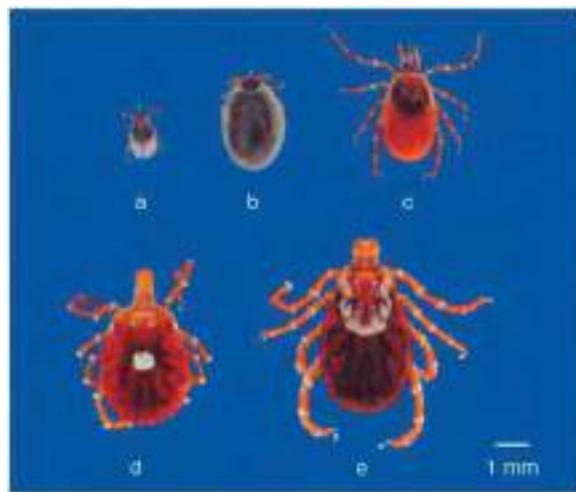


Fig. 255.2 Garrapatas vectores de los patógenos productores de rickettsiosis humanas. Ninfa no adherida (A), ninfa ingurgitada de sangre (B) y hembra adulta (C) de *Ixodes scapularis* (la garrapata del ciervo), vector de *Anaplasma phagocytophilum*, y del patógeno parecido a *Ehrlichia muris* (EMLA), patógenos causales de la anaplasmosis granulocítica humana y la ehrlichiosis EMLA, respectivamente. Hembra adulta (D) de *Amblyomma americanum* (garrapata de la «estrella solitaria»), vector de *Ehrlichia chaffeensis* y *Ehrlichia ewingii*, productores de la ehrlichiosis monocítica humana y de la ehrlichiosis «ewingii», respectivamente. Hembra adulta (E) de *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), vector de *Rickettsia rickettsii*, patógeno causal de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La infección sistémica es más evidente en la piel (exantema), pero casi todos los órganos y tejidos están afectados. Tras la inoculación en la dermis por la saliva de la garrapata, las proteínas de la superficie externa de la *Rickettsia* se unen a las proteínas de la superficie celular del endotelio vascular dando comienzo a un proceso de cambios citoesqueléticos y endocitosis. A continuación, la disolución de las membranas endosomales mediada por la fosfolipasa de la rickettsia permite que escape al citoplasma. Los miembros del grupo de las fiebres exantemáticas provocan la polimerización activa de la actina nuclear en un polo para poder desplazarse e invadir con facilidad a las células vecinas, a pesar de un daño inicial mínimo en las células del huésped. Las rickettsias proliferan y lesionan las células del huésped mediante alteraciones peroxidativas de la membrana, la activación de proteasas o la actividad mantenida de las fosfolipasas. Es probable que algunos aspectos de la infección intracelular estén mediados por efectores proteicos de la rickettsia vertidos en el interior de la célula huésped por un sistema de secreción bacteriano.

El correlato histológico del exantema macular o maculopapular inicial es la presencia de infiltrados perivasculares de células linfoides e histiocíticas con edema, pero sin daño endotelial significativo. La proliferación de las rickettsias en el interior del citoplasma de la célula endotelial provoca una vasculitis linfohistiocítica o leucocitoclástica de pequeñas vérulas y capilares, lo que permite la extravasación de eritrocitos intravasculares a la dermis que se manifiesta en forma de erupción petequial (fig. 255.3). Este proceso conduce a la larga a derrames microvasculares, hipoperfusión tisular y posiblemente lesión orgánica final por isquemia. De modo infrecuente, la inflamación lleva a la formación de trombos no oclusivos; muy raramente los vasos pequeños y grandes se obstruyen por completo por trombos, lo que lleva a infarto tisular o a necrosis hemorrágica. La neumonitis intersticial y el derrame vascular pulmonar pueden provocar edema pulmonar no cardiogénico, y la meningoencefalitis puede llegar a producir un edema cerebral notable y herniación.

La presencia del patógeno infeccioso inicia una cascada inflamatoria, incluyendo la liberación de citocinas y quimiocinas, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina 1 β , el interferón γ (IFN- γ) y linfocitos T normales expresados y secretados, activados de forma regulada (RANTES). La infección de las células endoteliales por *R. rickettsii* induce la expresión superficial de la E-selectina y una actividad procoagulante, seguida de reclutamiento por quimiocinas de linfocitos, macrófagos y, ocasionalmente, neutrófilos. Se sospecha que la inflamación local y la respuesta inmunitaria contribuyen a la lesión vascular característica de la rickettsiosis; sin embargo, los beneficios de la inflamación y la inmunidad son mayores. El bloqueo de la acción del TNF- α y el IFN- γ en modelos animales disminuye la supervivencia e incrementa la morbilidad, probablemente por intermediarios de oxígeno reactivos, por la expresión de óxido nítrico y por el secuestro de triptófano de las rickettsias, condicionando su muerte en el interior celular. El contacto directo de las células endoteliales infectadas con linfocitos T CD8 y células citolíticas naturales productoras de IFN- γ , acompañado de anticuerpos contra rickettsia, ayuda a controlar la infección. La cronología

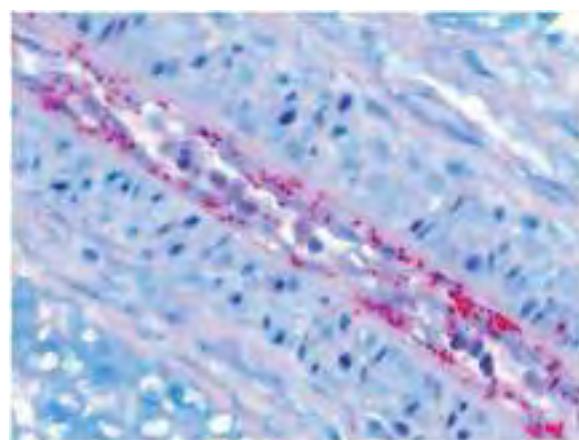


Fig. 255.3 Tinción inmunohistoquímica que muestra *Rickettsia* (rojo) en una infección de células endoteliales de un vaso sanguíneo. (De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States, MMWR Recomm Rep 65:1–44, 2016, Fig. 20.)

y el equilibrio entre los aumentos de la permeabilidad vascular mediada por las rickettsias y los beneficios de la inducción de la inmunidad innata y adaptativa probablemente sean determinantes fundamentales de la gravedad y de las consecuencias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la FMMR en niños varía entre 2 y 14 días, con una mediana de 7 días. En el 49% de los casos, los pacientes o los padres señalan el antecedente de extracción de una garrapata adherida, aunque el lugar de mordedura de la garrapata es por lo general inapreciable. Otros importantes datos epidemiológicos son la estancia en un área endémica o haber realizado una visita a una de ellas, los juegos y excursiones en áreas boscosas (especialmente durante la estación típica del año), enfermedad similar en otras personas de su entorno más cercano y un estrecho contacto con un perro. En los pacientes que acuden en busca de cuidados médicos, el cuadro es al principio inespecífico, y la mayoría de los pacientes no se diagnostican durante su primera visita al médico de atención primaria. Las manifestaciones suelen consistir (más del 50%) en fiebre, exantema (afectando frecuentemente a palmas y a plantas), náuseas y vómitos, y cefalea, y con menos frecuencia (menos del 50%) en mialgias, dolor abdominal, diarrea, quemosis, alteración del estado mental, adenopatías y edema periférico. El dolor espontáneo y a la palpación en los músculos de la pantorrilla es particularmente frecuente en los niños.

La típica **tríada clínica de fiebre, cefalea y exantema** se observa en el 58% de los pacientes, y el exantema que afecta a palmas y a plantas que aparece después del tercer día está asociado con un riesgo significativamente más elevado de muerte en niños mexicanos. La fiebre y la cefalea persisten si no se trata el cuadro. La fiebre puede sobrepasar los 40 °C y mantenerse permanentemente elevada o con bruscas fluctuaciones. La cefalea es muy intensa, sin remisiones y con escasa respuesta a los analgésicos.

El exantema suele aparecer solo después de 1-2 días de enfermedad, y aproximadamente el 3-5% de los niños nunca desarrollan una erupción que es reconocida. Inicialmente se observan discretas máculas o maculopápulas (pálidas, rosadas o rojizas, que palidecen a la presión) en extremidades, de forma característica, incluyendo tobillos, muñecas y piernas (fig. 255.4). En el 65% de los pacientes el exantema se extiende entonces rápidamente por todo el cuerpo, incluyendo plantas y palmas. Tras varios días, la erupción se hace más petequial o hemorrágica, a veces con púrpura palpable.

En la enfermedad grave, las petequias pueden evolucionar a equimosis y llegar a necrosarse (fig. 255.5). Es infrecuente la obstrucción vascular grave secundaria a la vasculitis rickettsial y la trombosis, pero puede condicionar la aparición de gangrena de los dedos, los lóbulos auriculares, el escroto, la nariz o una extremidad entera.

La infección del **sistema nervioso central** suele manifestarse como cambios del estado mental (33%) o en forma de fotofobia (18%), crisis comiciales (17%) o meningismo (16%). Además, los pacientes pueden manifestar ataxia, coma o hipoacusia. Los parámetros del líquido cefalorraquídeo (LCR) son habitualmente normales, pero un tercio de los

pacientes pueden mostrar pleocitosis (menos de 10-300 células/μl) mononuclear o, con menos frecuencia, con dominio neutrófilico. Algunos (20%) pueden tener proteínas elevadas (menos de 200 mg/dl) en el LCR; la hipoglucorraquia es poco frecuente. Los estudios de neuroimagen revelan a menudo solo sutiles anomalías. Sin embargo, en pacientes con enfermedad avanzada y signos neurológicos puede observarse una apariencia única, aunque no específica, en «cielo estrellado» en la resonancia magnética cerebral que refleja la misma vasculitis sistémica observada con las lesiones cutáneas.

Otras

La enfermedad pulmonar aparece con más frecuencia en los adultos que en los niños. Sin embargo, en el 33% de los niños examinados se diagnostica un infiltrado o una neumonía en la radiografía de tórax. En estos casos, el cuadro se manifiesta clínicamente con estertores pulmonares, infiltrados y edema pulmonar no cardiogénico. También se pueden observar otros signos como fusión conjuntival, edema periorbitario, edema del dorso de pies y manos y hepatoesplenomegalia. En casos graves pueden aparecer miocarditis, insuficiencia renal aguda e insuficiencia vascular.

Las personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) tienen mayor riesgo de FMMR fulminante, definida como infección por *R. rickettsii* que lleva a la muerte en 5 días. La evolución clínica de la FMMR fulminante se caracteriza por coagulopatía intensa y trombosis extensa, que lleva a insuficiencia renal, hepática o respiratoria. Los signos clínicos asociados a un aumento del riesgo de muerte son alteración del estado mental, ingreso en una unidad de cuidados intensivos, necesidad de apoyo inotrópico, coma y necesidad de fluidoterapia de reposición rápida.

Ocasionalmente, la infección de los vasos con rickettsias parece ser un proceso local, como apendicitis o colecistitis. Una evaluación a fondo del paciente revela habitualmente signos de un proceso sistémico y se pueden evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los resultados anómalos de las pruebas de laboratorio son frecuentes, pero inespecíficos. La trombocitopenia aparece en el 60% y el recuento de leucocitos es en su mayoría normal, con leucocitosis en el 24% y leucopenia en el 9%. Otras anomalías son una fórmula leucocitaria con desviación izquierda, anemia (33%), hiponatremia (menos de 135 mEq/ml en el 52%) y cifras elevadas de transaminasas séricas (50%).

DIAGNÓSTICO

El retraso en el diagnóstico y tratamiento de la infección por rickettsias se asocia con cuadros graves y mortales. Como no se dispone de una prueba diagnóstica fiable para la confirmación de FMMR en su fase aguda, la decisión inicial para comenzar el tratamiento debe basarse en la sospecha clínica de enfermedad con características epidemiológicas y de laboratorio compatibles. El diagnóstico de FMMR debe tenerse en cuenta en pacientes que acuden de primavera a otoño con un proceso febril agudo acompañado de cefalea y mialgia, especialmente tras la exposición a garrapatas, estancia



Fig. 255.4 Exantema maculopapular con petequias centrales asociado a fiebre manchada de las Montañas Rocosas. (De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: *Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States*, MMWR Recomm Rep 65:1-44, 2016, Fig. 21.)



Fig. 255.5 Etapa tardía de un exantema purpúrico petequial que afecta a la planta del pie en un paciente con fiebre manchada de las Montañas Rocosas. (De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: *Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States*, MMWR Recomm Rep 65:1-44, 2016, Fig. 22.)

en bosques o áreas rurales infestadas por garrapatas, o contacto con perros. Los antecedentes de exposición a garrapatas y la aparición de exantema, especialmente en palmas o plantas, junto con hallazgos de laboratorio como un recuento leucocitario normal o bajo con una acusada desviación izquierda, recuento plaquetario relativamente bajo o decreciente y una baja concentración sérica de sodio, son pistas valiosas que apoyan el diagnóstico de FMMR. En pacientes sin exantema o de piel oscura, en los que es difícil apreciarlo, el diagnóstico puede ser especialmente difícil o retrasarse. La mitad de las muertes en la infancia tiene lugar durante los primeros 9 días tras el inicio de la sintomatología. Por tanto, ante un paciente con sospecha clínica de la enfermedad, el tratamiento no debe retrasarse a la espera de los resultados definitivos de laboratorio. Además, una pronta respuesta al tratamiento precoz sirve de ayuda para el diagnóstico.

Si existe exantema, puede diagnosticarse una rickettsiosis angiotrópica, incluso en el primer o segundo día del cuadro infeccioso, con biopsia de una lesión petequial y la demostración inmunohistológica o inmunofluorescente del antígeno específico de la rickettsia en el endotelio. Aunque muy específica, la sensibilidad de este método es probablemente del 70% como mucho. Además, puede verse influido de modo adverso por tratamientos antimicrobianos previos, selección subóptima de lesiones cutáneas para biopsia o porque la cantidad de tejido sea insuficiente debido a que la lesión está muy localizada. También se pueden evaluar muestras de sangre o de tejidos para detectar ácidos nucleicos de *R. rickettsii* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en los CDC y en laboratorios de referencia o de la sanidad pública seleccionados; sin embargo, la PCR en sangre es menos sensible que en muestras tisulares y presenta una sensibilidad similar a las pruebas inmunohistológicas, probablemente porque la rickettsemia es generalmente muy baja (menos de 6 rickettsias/ml). Debido a que las escaras son raras en FMMR, el raspado de las escaras o los hisopos de piel no son especímenes útiles para la detección de rickettsemia por PCR.

El diagnóstico definitivo suele obtenerse por serología, que es retrospectiva, porque no se observa un aumento en el título hasta después de la primera semana de la enfermedad. El patrón de referencia para el diagnóstico de la FMMR es un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) G por inmunofluorescencia indirecta, en sueros pareados recogidos durante la fase aguda y la fase de convalecencia (después de 2-4 semanas), o demostración de seroconversión con un título de convalecencia mínimo superior al valor de corte positivo (p. ej., 128). Un título único no es sensible (los pacientes pueden morir antes de la seroconversión) ni específico (un título alto puede representar una infección previa). A pesar del papel histórico de las pruebas de IgM, su papel en el diagnóstico precoz ha sido recientemente motivo de debate y no puede aconsejarse. Con los métodos serológicos actuales, no puede distinguirse fiablemente la FMMR de otras infecciones por rickettsias del grupo de la fiebre manchada. También se producen reacciones cruzadas con las del grupo del tifus, pero los títulos pueden ser menores en este grupo. No se observan reacciones cruzadas en las infecciones por *Ehrlichia* o *Anaplasma*. Actualmente, los métodos serológicos ELISA solo pueden proporcionar pruebas «probables» en lugar de pruebas confirmadas de infección. No debe emplearse la reacción de Weil-Felix debido a su sensibilidad y su especificidad bajas. La FMMR y el grupo de las fiebres exantemáticas son de declaración obligatoria en Estados Unidos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras infecciones por rickettsias se confunden fácilmente con la FMMR, especialmente todas las formas de ehrlichiosis humana y el tifus murino, así como el novedoso grupo de las fiebres exantemáticas secundarias a infecciones por *R. parkeri* o «*R. philippi* str. 364D». La FMMR puede imitar también una variedad de enfermedades por otros patógenos, como meningococcemia y exantema por enterovirus. Los hemocultivos negativos pueden excluir la meningococcemia. La PCR puede diferenciar los enterovirus de *R. rickettsii* en pacientes con meningitis aséptica y provocar pleocitosis en el LCR. Otras enfermedades incluidas en ocasiones en el diagnóstico diferencial son la fiebre tifoidea, la sífilis secundaria, la enfermedad de Lyme, la leptospirosis, la fiebre por mordedura de rata, la escarlatina, el síndrome de shock tóxico, la fiebre reumática, la rubeola, la infección por parvovirus, la enfermedad de Kawasaki, la púrpura trombocitopenica idiopática, la púrpura trombocitopenica trombótica, la púrpura de Henoch-Schönlein, el síndrome hemolítico-urémico, la meningitis aséptica, los trastornos gastrointestinales agudos, el abdomen agudo, la hepatitis, la mononucleosis infecciosa, los síndromes hemofagocíticos y de activación macrofágica, el dengue y las reacciones a fármacos.

TRATAMIENTO

Los tratamientos que han probado su eficacia frente a la FMMR son las tetraciclinas y el cloranfenicol. El tratamiento de elección ante sospecha

de FMMR en un enfermo de cualquier edad, incluidos niños pequeños de menos de 8 años, es la doxiciclina (4 mg/kg/día divididos cada 12 h v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día). La tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos cada 6 h; máximo, 2 g/día) es una alternativa. El cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. divididos cada 6 h; máximo, 4 g/día) debe reservarse para los enfermos alérgicos a la doxiciclina y para las mujeres gestantes, porque se ha demostrado que el cloranfenicol es un factor de riesgo independiente de aumento de mortalidad en comparación con la tetraciclina. Si se utiliza, debe monitorizarse el cloranfenicol para mantener unas concentraciones séricas de 10-30 µg/ml. El cloranfenicol es preferible para las mujeres embarazadas por los potenciales efectos adversos de la doxiciclina sobre los dientes y los huesos en desarrollo del feto y por su mayor riesgo de producción de toxicidad hepática materna. La FMMR es una enfermedad potencialmente mortal en la que es obligatorio instaurar un tratamiento con prontitud, y múltiples estudios recientes demuestran que el riesgo de discromía dental es insignificante en niños menores de 8 años tratados con doxiciclina. El cloranfenicol rara vez se ha asociado con anemia aplásica y ya no está disponible como preparación oral en Estados Unidos. Un beneficio adicional de la doxiciclina sobre el cloranfenicol es su eficacia frente a la infección potencial concomitante por *Ehrlichia* o *Anaplasma*. No se deben emplear sulfamidas porque se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad con la FMMR. Otros antibióticos, incluidas las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos, no son eficaces. No se ha evaluado el empleo de antimicrobianos alternativos, como las fluoroquinolonas y los macrólidos (azitromicina y claritromicina).

El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 5-7 días, hasta 3 días después de que haya desaparecido la fiebre. Los pacientes tratados suelen tener una defervescencia en 48 h, de modo que el periodo de tratamiento dura habitualmente menos de 10 días.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

La mayoría de las infecciones remiten rápidamente con un tratamiento antimicrobiano apropiado y no requieren hospitalización u otro tratamiento de soporte. De los pacientes hospitalizados, el 36% precisan cuidados intensivos. Es necesaria una especial atención al estado hemodinámico de los niños con enfermedad grave, debido a que los edemas pulmonar o cerebral iatrogénicos se pueden facilitar por las lesiones microvasculares difusas preexistentes en los pulmones, las meninges y el cerebro. Algunos autores aconsejan el empleo juicioso de corticoides en la meningoencefalitis, aunque aún no se han realizado ensayos clínicos controlados.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la FMMR son el edema pulmonar no cardiogénico por derrames microvasculares pulmonares, el edema cerebral por meningocefalitis y el daño multiorgánico (hepatitis, pancreatitis, colecistitis, necrosis epidérmica y gangrena) mediado en parte por la vasculitis rickettsial y/o por los efectos acumulados de la hipoperfusión y la isquemia (insuficiencia renal aguda). Las secuelas neurológicas a largo plazo son más frecuentes en pacientes que han permanecido hospitalizados durante 2 semanas o más, y comprenden trastornos del habla y de la deglución, encefalopatía global, disfunciones cerebelosa, vestibular y motora, hipoacusia y ceguera cortical. Las secuelas neurológicas más frecuentes en los niños que sobreviven a cuadros graves de la enfermedad son discapacidades del aprendizaje y problemas de comportamiento.

PRONÓSTICO

El retraso en el diagnóstico y el tratamiento son factores que se asocian significativamente a la enfermedad grave o a la muerte. Antes de la llegada de tratamientos antimicrobianos eficaces frente a la FMMR, la tasa de mortalidad era del 10% en niños y del 30% en adultos. La tasa de mortalidad global disminuyó hasta un mínimo histórico (0,3-0,4%) durante el periodo 2003-2012. Sin embargo, varios expertos atribuyen esta disminución a la detección y notificación de otras formas emergentes menos virulentas de rickettsiosis del grupo de las fiebres manchadas que no pueden diferenciarse fácilmente de la FMMR utilizando las pruebas serológicas actuales. La tasa global de mortalidad en niños de 5-9 años fue del 2,4%, y en Texas se documentó una tasa de mortalidad del 8,5% entre 1986 y 1996, y del 11,8% en Arizona entre 1999 y 2007, y actualmente se han documentado tasas elevadas del 30-40% en brotes en México. El diagnóstico serológico por sí solo subestima la verdadera letalidad de la FMMR, porque los enfermos pueden morir antes de 14 días (antes desarrollar una respuesta serológica). A pesar de la disponibilidad de fármacos eficaces, se siguen produciendo muertes, lo que sugiere la necesidad de una vigilancia clínica que permita sospechar el diagnóstico y establecer un umbral suficientemente bajo como para instaurar un tratamiento precoz de tipo empírico. Incluso con la administración de antimicrobianos apropiados,

el retraso en el tratamiento puede dar lugar a lesiones vasculares y orgánicas irreversibles, secuelas a largo plazo o causar la muerte. El tratamiento precoz en casos no complicados conduce generalmente a una rápida remisión de la fiebre en 1-3 días y la recuperación en 7-10 días. Puede observarse una respuesta más lenta si se retrasa la instauración del tratamiento. En los enfermos que sobreviven a pesar de no ser tratados, la fiebre remite en 2-3 semanas.

PREVENCIÓN

No existen vacunas. Como mejor se previene la FMMR es evitando o tratando la infestación por garrapatas en los perros, evitando áreas donde estas residen, usando repelentes de insectos que contengan DEET (diethyltoluamida) o nuevas alternativas (<https://www.epa.gov/insect-repellents/find-repellent-right-you>), llevando ropa protectora y examinando a conciencia a los niños que hayan estado jugando en el bosque o en el prado en busca de garrapatas. La recuperación de esta enfermedad deja una sólida inmunidad de por vida.

La rápida y completa extracción de las garrapatas adheridas ayuda a reducir el riesgo de transmisión, ya que las rickettsias de las garrapatas necesitan ser activadas antes de volverse virulentas, lo que requiere, al menos, de horas a días de exposición al calor corporal o a la sangre. En contra de la creencia popular, la aplicación de vaselina, isopropil alcohol al 70%, esmalte de uñas o una cerilla encendida no es eficaz para extraer las garrapatas de personas o animales. Estas pueden extraerse con seguridad agarrando sus piezas bucales con unas pinzas y tirando de ellas de forma lenta, pero mantenida, sin giros, para poder extraer la garrapata entera, incluida la boca. Acto seguido, debe desinfectarse el sitio de la picadura. No se debe estrujar a la garrapata ni aplastarla, ya que sus fluidos pueden ser infecciosos. La garrapata extraída debe ser empapada en alcohol o arrojarse al inodoro y, a continuación, hay que proceder a lavarse las manos para evitar la inoculación accidental en las conjuntivas, membranas mucosas o brechas en la piel. No deben administrarse tratamientos antimicrobianos profilácticos debido a que las tetraciclinas y el cloranfenicol solo son bacteriostáticos para las rickettsias; sin embargo, las pruebas para respaldar esta posición son exigüas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

255.2 Fiebre exantemática mediterránea o fiebre botonosa (*Rickettsia conorii*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La FEM o fiebre botonosa está causada por *R. conorii* y sus subespecies relacionadas. Se denomina también, tifus de Kenia por garrapatas, tifus de la India por garrapatas, fiebre exantemática israelí y fiebre de Astrakhan. Se trata de una rickettsiosis angiotrópica de moderada gravedad en los adultos, pero comparativamente más leve en los niños, con linfoadenopatías más frecuentes. A menudo, la FEM está asociada a la presencia inicial de escara en el sitio de la picadura de la garrapata. Pequeñas diferencias en la presentación clínica podrían ser secundarias a la diversidad genética de distintas subespecies de rickettsias.

ETIOLOGÍA

La FEM está causada por la infección sistémica de las células endoteliales por parte de la bacteria intracelular obligada *R. conorii*. Existen especies similares de distribución mundial, como *R. sibirica*, *R. heilongjiangensis* y *R. mongolotimonae* en Rusia, China, Mongolia y Pakistán; *R. australis* y *R. honei* en Australia; *R. japonica* en Japón; *R. africae* en Sudáfrica, y *R. parkeri* y «*R. philippii* str. 364D» en América (v. tabla 255.1). El análisis de antígenos y las secuencias de ADN relacionadas muestran que todas se relacionan estrechamente con un amplio clado genético que incluye especies de *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas o exantemáticas como *R. rickettsii*, la causa de la FMMR.

EPIDEMIOLOGÍA

R. conorii se distribuye a lo largo de una extensa región que comprende India, Pakistán, Rusia, Ucrania, Georgia, Israel, Marruecos, sur de Europa, Etiopía, Kenia y Sudáfrica. Los casos notificados de FEM en el sur de Europa han aumentado de forma mantenida desde 1980, y la seroprevalencia es del 11-26% en algunas áreas. El pico en los casos notificados se da en julio y agosto en la cuenca mediterránea; en otras regiones tiene lugar durante los meses cálidos, cuando las garrapatas están activas.

TRANSMISIÓN

La transmisión tiene lugar tras la picadura de la garrapata marrón del perro, *R. sanguineus*, o por otros géneros de *Rickettsia* spp., como *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Amblyomma*, *Hyalomma* e *Ixodes*. El agrupamiento de casos humanos de fiebre botonosa, garrapatas infectadas y perros infectados implica al perro como vehículo potencial de la transmisión.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patología subyacente en la FEM es prácticamente idéntica a la de la FMMR, exceptuando que a menudo se identifican escaras en el sitio primario de la picadura de la garrapata, en donde se produce la inoculación de las rickettsias. La histopatología de la lesión resultante por picadura de garrapata incluye necrosis de los tejidos dérmico y epidérmico, que se acompaña de una costra superficial; una dermis densamente infiltrada por linfocitos, histiocitos y neutrófilos, dispersos entre capilares y vénulas dañados. Las tinciones immunohistoquímicas confirman que las lesiones contienen células endoteliales infectadas por rickettsias y potencialmente otras células como macrófagos. La necrosis es resultado de la vasculitis mediada directamente por las rickettsias y de la extensa inflamación local resultante. Las rickettsias liberadas en este sitio se encuentran con un acceso fácil al sistema linfático y a la sangre venosa, lo que provoca una diseminación que causa enfermedad sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los hallazgos típicos son fiebre (37-100%), un exantema maculopapular que aparece a los 3-5 días del inicio de la fiebre (94-100%), hepatosplenomegalia (20-83%), mialgias y artralgias (10-42%),cefalea (8-63%), náuseas, vómitos o diarrea (5-28%) y linfoadenopatía (52-54%). El 60-90% de los pacientes presentan una **escara indolora**, la **mancha negra** (*tache noire*), en el sitio inicial de la picadura de la garrapata, a menudo en el cuero cabelludo y con linfoadenopatía regional (50-60%) (fig. 255.6). La infección puede ser grave, con signos similares a los de la FMMR, aunque la morbilidad y la mortalidad en niños son menos frecuentes que en adultos. Los hallazgos pueden ser crisis convulsivas, lesiones cutáneas purpúricas, meningitis y déficit neurológico, dificultad respiratoria y/o insuficiencia renal aguda y trombocitopenia grave. Aunque la tasa de mortalidad puede llegar al 10% en los adultos y las infecciones graves aparecen en cerca del 9% de los niños, los fallecimientos pediátricos son infrecuentes. Igual que en la FMMR, existe una forma especialmente grave en pacientes con déficit de G6PD y en pacientes con otras enfermedades subyacentes, como hepatopatía alcohólica o diabetes mellitus.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de laboratorio de la FEM y de las rickettsiosis relacionadas con el grupo de la fiebre manchada se hace de igual forma que el de la FMMR. Los casos pueden confirmarse por la detección inmunohistológica o inmunofluorescente, o la demostración o la amplificación de ácidos nucleicos de rickettsias en biopsias cutáneas, el cultivo tisular en *shell vial* con centrifugación o la demostración de seroconversión o de un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos séricos frente a las rickettsias del grupo de la fiebre manchada entre los sueros agudo y de convalecencia. Los anticuerpos frente a los antígenos del grupo de la fiebre manchada reaccionan de modo cruzado, de modo que la FMMR o las rickettsiosis relacionadas con el grupo de la fiebre manchada en Estados Unidos o la FEM en Europa, África y Asia no pueden distinguirse por estos métodos. Cuando las escaras están presentes, la biopsia de la escara con

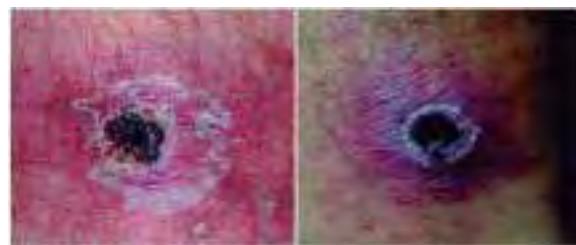


Fig. 255.6 Varias escaras asociadas con la rickettsiosis por *Rickettsia parkeri*. (De Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States, MMWR Recomm Rep 65:1-44, 2016, Fig. 24.)

la presentación del tejido o un hisopo de la base para la PCR proporciona una sensibilidad considerablemente mayor que la PCR en la sangre y se recomienda, si está disponible. No se debe suspender el tratamiento mientras se esperan los resultados de las pruebas de diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye afecciones asociadas también con escaras solitarias como el carbunclo, el ectima bacteriano, la picadura de araña reclusa parda, la fiebre por mordedura de rata (producida por *Spirillum minus*) y otras rickettsiosis, como la rickettsiosis pustulosa, la fiebre africana por picadura de garrapata, rickettsiosis por *R. parkeri* o *R. philippi* str. 364D, o el tifus de los matorrales. *R. africae*, del grupo de la fiebre manchada, causa el tifus por garrapata africana, enfermedad más leve que la FEM que con frecuencia se asocia con escaras múltiples y, en ocasiones, con un exantema vesiculoso. El tifus por garrapata africana puede contraerse en el norte de África, en donde también existe FEM, y es una infección adquirida con frecuencia por personas que viajan al África subsahariana para realizar safaris en zonas boscosas o de sabana con hierba alta. La rickettsiosis por *R. parkeri* y *R. philippi* str. 364D son infecciones emergentes en América del Norte y del Sur y en los estados occidentales de Estados Unidos, respectivamente. Ambas se presentan a menudo con una escara y otras manifestaciones clínicas más leves similares a las observadas en la fiebre por mordedura de garrapata africana.

TRATAMIENTO Y CUIDADOS DE SOPORTE

La FEM se trata eficazmente con tetraciclina, doxiciclina, cloranfenicol, ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, azitromicina o claritromicina en los adultos. En los niños, el tratamiento de elección es la doxiciclina (4 mg/kg/día divididos cada 12 h v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día). La tetraciclina y el cloranfenicol son alternativas, como para la FMMR. También se utilizan la azitromicina (10 mg/kg/día v.o. una vez al día durante 3 días), la azitromicina (10 mg/kg/día una vez al día) y la claritromicina (15 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis durante 7 días). Aún no se han establecido regímenes de quinolonas específicos para niños, aunque en artículos recientes se sugiere que la utilización de quinolonas se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad en comparación con la doxiciclina. Puede precisarse la aplicación de cuidados intensivos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la FEM son similares a las de la FMMR. La letalidad global es menor del 2%, pero la mortalidad es rara en niños. Se han observado infecciones especialmente graves en pacientes con enfermedades subyacentes, como el déficit de G6PD y la diabetes mellitus.

PREVENCIÓN

La FEM se transmite a través de picaduras de garrapatas, por lo que su prevención es idéntica a la de la FMMR. Actualmente no existen vacunas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

255.3 Rickettsiosis pustulosa (*Rickettsia akari*) y fiebre manchada transmitida por pulgas

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La rickettsiosis pustulosa está causada por *R. akari*, especie de *Rickettsia* del grupo transicional que se transmite por el ácaro del ratón *Allodermanyssus sanguineus*. El ratón huésped de este ácaro está distribuido mundialmente, en poblaciones de Estados Unidos, Europa y Asia. Los estudios seroepidemiológicos sugieren una alta prevalencia de esta infección en ambientes urbanos. La enfermedad es generalmente leve y se diagnostica con escasa frecuencia. A diferencia de la mayoría de las rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas, el macrófago es una célula diana importante para *R. akari*.

La rickettsiosis pustulosa es bien conocida por producir una erupción variceliforme. De hecho, este exantema se manifiesta al principio como una erupción típica, macular o maculopapular, similar a las observadas en otras rickettsiosis angiotrópicas, y en ocasiones se observa con otras rickettsiosis como la fiebre por mordedura de garrapata africana. Los casos pediátricos son infrecuentes. El paciente acude generalmente con fiebre, cefalea y escalofríos. Hasta en un 90% de los casos existe una lesión papular o ulcerosa

indolora en el sitio inicial de la inoculación, que puede estar asociada a linfoadenopatía regional dolorosa a la palpación. En algunos pacientes, el exantema maculopapular, distribuido a lo largo del tronco, la cabeza y las extremidades, puede llegar a ser vesicular. Por lo general, la infección remite espontáneamente y no requiere tratamiento. No obstante, un ciclo corto de doxiciclina acelera la resolución y, en ocasiones, se utiliza en pacientes de más de 8 años de edad y en niños pequeños con enfermedad relativamente grave. Son raras las complicaciones o la muerte; sin embargo, se han descrito ejemplos claros de enfermedad grave en niños como los observados en la FMMR.

La fiebre manchada transmitida por pulgas, producida por *Rickettsia felis*, a menudo se considera dentro del grupo de tifus debido a la transmisión por pulgas. Sin embargo, los estudios filogenéticos la sitúan cerca de la fiebre manchada del género *Rickettsia* o dentro del grupo «transitorio». De manera similar, un agente relacionado con la pulga del gato, *R. asembonensis*, fue aislado de las pulgas del gato y ha sido identificado en muestras ambientales en amplias regiones geográficas. Desde el descubrimiento de *R. felis* en un paciente febril de Texas mediante el uso de métodos de amplificación molecular y su posterior aislamiento de las pulgas de los gatos infectados, las pruebas serológicas moleculares y de reacción cruzada han pretendido identificar infecciones humanas a nivel mundial, algunas de ellas con altas tasas de prevalencia. Todavía no se han realizado aislamientos clínicos en humanos infectados, y muchos pacientes identificados por métodos moleculares carecen de respuestas serológicas o incluso de signos clínicos. Su identificación entre los mosquitos y en relación con la malaria confunde aún más su papel como patógeno humano. Hasta que se resuelvan muchos de los discrepantes hallazgos observados con *R. felis*, su papel como agente infeccioso importante en los seres humanos sigue sin conocerse.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 256

Tifus de los matorrales (*Orientia tsutsugamushi*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

El tifus de los matorrales es una causa importante de enfermedad febril aguda en la parte meridional y oriental de Asia y en el Pacífico y podría estar emergiendo en el Medio Oriente y América del Sur. El patógeno causal es diferente de las especies de *Rickettsia*, aunque está relacionado con ellas. La infección es transmitida por las picaduras de garrapatas (fase larvaria) e implica muchas cepas con diversidad antigenica de *Orientia tsutsugamushi*, lo que dificulta el desarrollo de una vacuna.

ETIOLOGÍA

El patógeno causal del tifus de los matorrales, o fiebre tsutsugamushi, es *O. tsutsugamushi*, diferente a otras rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas (v. tabla 255.1 en cap. 255). *O. tsutsugamushi* carece tanto de lipopolisacáridos como de peptidoglicanos en su pared celular. Al igual que otras rickettsias angiotrópicas, *O. tsutsugamushi* infecta las células endoteliales y provoca vasculitis, la característica clinicopatológica más sobresaliente de la enfermedad. Sin embargo, este organismo infecta también a los miocitos cardíacos y a los macrófagos. Una nueva especie, *Orientia chuto*, se aisló de un paciente en Oriente Medio, y pruebas definitivas de infección basadas en la serología o la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los genes de *O. tsutsugamushi* a partir de sangre en fase aguda sugieren un abanico más amplio de tifus de los matorrales y de infecciones relacionadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen más de un millón de infecciones, y se estima que más de mil millones de personas se encuentran en situación de riesgo. El tifus de los matorrales tiene lugar predominantemente en Asia, incluyendo las regiones comprendidas en el triángulo que delimitan Corea, Pakistán y el norte de Australia. Fuera de estas regiones tropicales y subtropicales, la enfermedad se extiende a Japón, la región rusa de Prymorsky (en el extremo oriental de este país), Tayikistán, Nepal y la región no tropical de China,

incluyendo el Tíbet. Se han comunicado casos importados en Estados Unidos y otras partes del mundo. El tifus de los matorrales endémico ha estado confinado históricamente a Asia, Oceanía y al triángulo de tsutsugamushi; sin embargo, *Orientia* puede estar distribuida de forma más extendida, con casos confirmados en Sudamérica y casos posibles en África. La mayoría de las infecciones infantiles se adquieren en áreas rurales. En Tailandia, el tifus de los matorrales origina el 1-8% de los procesos febriles agudos de origen desconocido. La infección se produce con más frecuencia durante los meses lluviosos, habitualmente de junio a noviembre. Son más los casos notificados en niños que en niñas.

TRANSMISIÓN

O. tsutsugamushi se transmite a través de la picadura de la larva de un ácaro trombiculido (*Leptotrombidium*), que actúa como vector y reservorio. La transmisión transovárica vertical (paso del organismo desde las garrapatas infectadas a su progenie) es el mecanismo más importante para su mantenimiento en la naturaleza. Como solo los estadios larvarios se alimentan de sangre, no se ha probado el papel que podría desempeñar la posible transmisión horizontal desde roedores huéspedes infectados a ácaros no infectados, aunque existe la posibilidad de transmisión entre larvas que estén alimentándose simultáneamente. Se reconocen múltiples serotipos de *O. tsutsugamushi* y algunos comparten reactividad antigenica cruzada; sin embargo, no estimulan ningún tipo de inmunidad cruzada protectora.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patogenia del tifus de los matorrales es poco clara. El proceso podría estar estimulado por la infección diseminada de las células del endotelio vascular, que se corresponde con la distribución de la vasculitis y la inflamación perivascular observadas en los exámenes histopatológicos. En las series de autopsia, el resultado principal de las lesiones vasculares es la hemorragia. Sin embargo, es muy probable que la lesión vascular iniciada por la infección rickettsial sea sostenida por una inflamación de mediación inmunitaria que en conjunto produce una fuga vascular significativa. El resultado neto es un compromiso vascular crítico, con el consiguiente daño orgánico final, a menudo evidente en cerebro y pulmones, como sucede en otras rickettsiosis angiotrópicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En los niños, el tifus de los matorrales puede ser leve o grave y puede afectar prácticamente a cada sistema de órganos. Antes de acudir al médico, la mayoría de los enfermos han tenido fiebre durante 9-11 días (rango: 1-30 días). En el 23-93% de los enfermos con tifus de los matorrales se observa linfoadenopatía regional o generalizada, hepatomegalia en cerca de dos tercios y esplenomegalia en alrededor de un tercio de los niños. Al comienzo de la enfermedad se producen síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, vómitos y diarrea, en hasta un 40% de los niños. En el 7-68% de los casos se observa una **escara indolora aislada** con un ribete eritematoso en el punto de mordedura de la nigua y en menos de la mitad se presenta exantema maculopapular; ambos pueden estar ausentes. Se ha descrito linfohistiocitosis hemofagocítica. La mayoría de las veces, las cifras de leucocitos y plaquetas se encuentran dentro de los rangos normales, aunque en entre un cuarto y un tercio de los niños se observa trombopenia, y cerca del 40% muestran leucocitosis. Las manifestaciones clínicas a menudo responden drásticamente al tratamiento apropiado. Se han descrito resultados adversos en fetos y recién nacidos de madres infectadas, como resultado de la transmisión vertical.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A causa de la posibilidad de complicaciones graves, el diagnóstico y la decisión de iniciar el tratamiento deben basarse en la sospecha clínica, confirmada por pruebas serológicas frente a *O. tsutsugamushi* como la inmunofluorescencia indirecta (IFA). La IFA tiene una sensibilidad de más del 90% en pacientes que presentan fiebre durante 11 días o más, pero su interpretación varía con la prevalencia de la infección en las regiones endémicas. Aunque las rickettsias pueden aislarse en cultivos tisulares, la PCR no parece ser muy sensible, y no todos los laboratorios disponen de estos métodos diagnósticos. El diagnóstico diferencial incluye diversos procesos febriles de origen desconocido, fiebre entérica, fiebre tifoidea, dengue hemorrágico, otras rickettsiosis, tularemia, carbunclo, dengue, leptospirosis, paludismo y mononucleosis infecciosa.

TRATAMIENTO Y CUIDADOS DE SOPORTE

El régimen terapéutico recomendado frente al tifus de los matorrales es la doxiciclina (4 mg/kg/dosis dos veces al día v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día).

Otros regímenes alternativos son la tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h; máximo, 2 g/día) o el cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. cada 6 h; máximo, 4 g/24 h). Si se utiliza el cloranfenicol, debe ser monitorizado para mantener concentraciones séricas de 10-30 µg/ml. Las alternativas, ahora apoyadas por datos de ensayos aleatorizados, son la azitromicina (10 mg/kg v.o. el primer día, luego 5 mg/kg v.o.; máximo, 500 mg/día) o la claritromicina (15-30 mg/kg/día v.o. divididos cada 12 h; máximo, 1 g/día). El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 5 días y hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 3 días para evitar recaídas. Sin embargo, en un informe que abarcaba un gran número de niños con tifus de los matorrales en Tailandia se ha descrito que una sola dosis de doxiciclina oral fue eficaz en todo un grupo de 38 niños tratados con este régimen. La mayoría de los niños responden rápidamente, en 1-2 días (rango: 1-5 días), a la doxiciclina o al cloranfenicol. En algunas regiones de Tailandia se ha observado la aparición de cepas de *O. tsutsugamushi* con concentraciones mínimas inhibitorias a la doxiciclina moderadamente mayores. Algunos ensayos clínicos han demostrado que, en esos casos, la azitromicina puede ser eficaz y que la rifampicina es mejor que la doxiciclina, pudiendo desempeñar cierto papel como tratamiento alternativo, sobre todo en las mujeres. El uso de ciprofloxacino en mujeres gestantes produjo un resultado adverso en las cinco mujeres gestantes de la India a las que se administró este fármaco. Los pacientes graves pueden requerir cuidados intensivos en función de su estado hemodinámico.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más graves son neumonitis, que aparece en el 20-35%, y meningoencefalitis, en aproximadamente el 10-25% de niños. Con mucha menor frecuencia se producen insuficiencia renal aguda, miocarditis o síndrome parecido al shock séptico. El examen del líquido cefalorraquídeo muestra una moderada pleocitosis mononuclear con cifras normales de glucosa. En la mayoría de los niños examinados, la radiografía de tórax revela infiltrados intersticiales perihiliares o peribronquiales transitorios. Entre los 883 pacientes menores de 20 años en 18 estudios publicados, el índice de mortalidad fue del 11%; la mediana de los estudios fue del 1,6-1,8% y alcanzó el 33%.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en evitar la exposición a los ácaros que transmiten *O. tsutsugamushi*. La ropa de protección es la segunda mejor manera de prevenir la enfermedad. La infección proporciona inmunidad frente a las reinfecciones por cepas homólogas, pero no heterólogas; sin embargo, como las cepas son muy heterogéneas en la naturaleza, la infección no siempre proporciona una protección completa frente a las reinfecciones. No se dispone de ninguna vacuna.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 257

Rickettsiosis del grupo de los tifus

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

Las rickettsias del grupo de los tifus (v. tabla 255.1 en cap. 255) son *Rickettsia typhi*, productora del tifus murino, y *Rickettsia prowazekii*, patógeno causal del tifus vehiculado por piojos o tifus epidémico. *R. typhi* se transmite al hombre a través de las pulgas, y *R. prowazekii*, por las heces del piojo corporal. El tifus epidémico o transmitido por piojos está considerado como la más virulenta de las rickettsiosis, con un elevado índice de letalidad a pesar del tratamiento. El tifus murino es moderadamente grave y probablemente está infranotificado en todo el mundo. Los genomas de *R. typhi* y *R. prowazekii* son genéticamente similares.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 257

Rickettsiosis del grupo de los tifus

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

Las rickettsias del grupo de los tifus (v. [tabla 255.1](#) en cap. 255) son *Rickettsia typhi*, productora del tifus murino, y *Rickettsia prowazekii*, patógeno causal del tifus vehiculado por piojos o tifus epidémico. *R. typhi* se transmite al hombre a través de las pulgas, y *R. prowazekii*, por las heces del piojo corporal. El tifus epidémico o transmitido por piojos está considerado como la más virulenta de las rickettsiosis, con un elevado índice de letalidad a pesar del tratamiento. El tifus murino es moderadamente grave y probablemente está infranotificado en todo el mundo. Los genomas de *R. typhi* y *R. prowazekii* son genéticamente similares.

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

257.1 Tifus murino, endémico o transmitido por pulgas (*Rickettsia typhi*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

ETIOLOGÍA

El tifus murino está causado por *R. typhi*, que se transmite desde pulgas infectadas a ratas, otros roedores y zarcigüeyas, y desde estos de nuevo a las pulgas. La transmisión transovárica (paso del microorganismo en la pulga infectada a su progenie) en las pulgas es ineficaz. La transmisión depende de su distribución a mamíferos no infectados, los cuales sufren una rickettssemia transitoria y sirven como fuentes de bacterias para las pulgas no infectadas que pican durante el periodo de rickettssemia.

EPIDEMIOLOGÍA

El tifus murino tiene una distribución mundial, especialmente en puertos costeros de climas cálidos, donde el ciclo se mantiene gracias a las pulgas de la rata (*Xenopsylla cheopis*) y a las propias ratas (*Rattus spp.*). El pico en la incidencia tiene lugar cuando la población de ratas es máxima, durante primavera, verano y otoño. Estudios de vigilancia centinela sugieren que el tifus murino adquirido en viajes ocurre con más frecuencia en las personas que visitan regiones del sudeste de Asia y África. En Estados Unidos, la enfermedad tiene una mayor prevalencia en Texas y el sur de California, aunque estudios de seroprevalencia en niños indican una tasa de infección más alta de lo esperado en gran parte del centro-sur y del sudeste de Estados Unidos, lo que amplía las áreas endémicas en las que los pediatras deben mantenerse alerta para detectar esta infección. En las áreas costeras del sur de Texas y California, la enfermedad se manifiesta predominantemente entre marzo y junio, asociada a un *ciclo silvestre* de zarcigüeyas y pulgas de gatos (*Ctenocephalides felis*).

TRANSMISIÓN

Normalmente, *R. typhi* mantiene su ciclo entre roedores o animales de tamaño medio, como las zarcigüeyas, y sus pulgas. La transmisión al ser humano tiene lugar cuando las heces de la pulga infectada por rickettsias contaminan la herida de su picadura. La inoculación directa a través de la picadura de la pulga es factible, aunque a menudo es ineficiente.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

R. typhi es una rickettsia angiotrópica que causa enfermedad de modo similar a como lo hace *Rickettsia rickettsii* (v. cap. 255.1). Las *R. typhi* presentes en las heces de las pulgas, depositadas sobre la piel como parte del acto reflejo de la pulga durante su alimentación, alcanzan la herida pruriginosa causada por la picadura de la pulga. Tras un periodo de proliferación local, las rickettsias se diseminan sistémicamente a través de los vasos linfáticos hasta la sangre, después infectan el endotelio en numerosos tejidos. Igual que sucede con las rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas, las del grupo de los tifus infectan las células endoteliales, pero,

al contrario que las rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas, polimerizan la actina intracelular con menor eficacia, tienen una limitada movilidad intracelular y probablemente causan lesiones celulares por lisis mecánica cuando se acumulan en grandes cantidades en el citoplasma de la célula endotelial. La infección intracelular conduce a la lesión de las células endoteliales, al reclutamiento de células inflamatorias y a vasculitis. Los infiltrados de células inflamatorias traen consigo numerosas células efectoras, como macrófagos, que producen citocinas proinflamatorias y linfocitos CD4, CD8 y linfocitos citolíticos naturales que pueden producir citocinas inmunológicas como el interferón γ o participar en respuestas citotóxicas mediadas por células. La proliferación intracelular de las rickettsias del grupo de los tifus se inhibe gracias a mecanismos mediados por citocinas y mecanismos dependientes e independientes del óxido nítrico.

Los hallazgos anatopatológicos demuestran vasculitis sistémica, como respuesta a las rickettsias en las células endoteliales. Esta vasculitis se manifiesta como neumonitis intersticial, meningoencefalitis, nefritis intersticial, miocarditis y hepatitis leve con infiltrados linfohistiocíticos periportales. Si la vasculitis y la lesión inflamatoria progresan, puede sobrevenir un daño multiorgánico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En niños, el tifus murino es una infección generalmente autolimitada, aunque puede ser grave, similar a otras rickettsiosis angiotrópicas. El periodo de incubación oscila entre 1 y 2 semanas. La presentación es a menudo inespecífica y similar a la de la fiebre tifoidea; la fiebre de origen desconocido es la presentación más frecuente. Los pacientes pediátricos presentan signos típicos del tifus murino con menor frecuencia que en otras rickettsiosis angiotrópicas, como exantema (48-80%), mialgias (29-57%), vómitos (29-45%), tos (15-40%), cefalea (19-77%) y diarrea o dolor abdominal (10-40%). En niños europeos con tifus murino se observa con frecuencia linfoadenopatía y hepatosplenomegalia. Se aprecia un exantema petequial en menos del 15% de los niños, siendo generalmente máculas o maculopápulas distribuidas en tronco y extremidades. El exantema puede llegar a afectar a plantas y palmas. Entre las características clínicas comunes, tan solo el dolor abdominal, la diarrea y el dolor de garganta son más frecuentes en niños que en adultos, subrayando la naturaleza leve de la mayoría de los casos en niños. Recientemente se ha descrito un síndrome hemofagocítico asociado al tifus murino. Aunque la afectación neurológica es un hallazgo frecuente en los adultos con tifus murino, en menos del 20% de los niños hospitalizados y en menos del 6% de los niños infectados tratados ambulatoriamente se observan fotofobia, confusión, estupor, coma, crisis convulsivas, meningismo y ataxia. Se han registrado malos resultados en la infección durante el embarazo. Sin embargo, tanto la frecuencia como el espectro clínico no están bien documentados.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Aunque inespecíficos, los hallazgos de laboratorio son menos graves que en los adultos. Hallazgos potencialmente útiles son leucopenia leve (28-40%) con ligera desviación a la izquierda, trombocitopenia de leve a acusada (30-60%), hiponatremia (20-66%), hipoalbuminemia (30-87%) y elevaciones de la aspartato aminotransferasa (82%) y la alanina aminotransferasa (38%). El incremento de la urea sérica se debe generalmente a mecanismos prerrenales.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El retraso en el diagnóstico y el tratamiento está asociado a un incremento de la morbilidad y la mortalidad; por ello, el diagnóstico debe basarse en la sospecha clínica. Ocionalmente, los pacientes acuden con signos sugerentes de faringitis, bronquitis, hepatitis, gastroenteritis o sepsis, por lo que el diagnóstico diferencial puede llegar a ser muy extenso.

La confirmación del diagnóstico se logra habitualmente al comparar los títulos de anticuerpos obtenidos por inmunofluorescencia indirecta en la fase aguda y en la de convalecencia para demostrar un aumento de cuatro veces en dicho título. Los estudios actuales del rendimiento diagnóstico de la amplificación de ácidos nucleicos de *R. typhi* a partir de sangre total en fase aguda muestran una sensibilidad decepcionantemente baja, y el cultivo de *Rickettsia* no está fácilmente disponible. Por tanto, la serología emparejada (en fase aguda y fase convaleciente) para demostrar un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos IgG por IFA sigue siendo el patrón para confirmar la infección aguda. Se desaconseja el uso de pruebas serológicas de IgM para el diagnóstico de infecciones por *Rickettsia*, debido a su sensibilidad y su especificidad limitadas.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del tifus murino en pacientes pediátricos son infrecuentes; sin embargo, se han descrito recidivas, estupor, edema facial, deshidratación, rotura esplénica y meningoencefalitis. A veces, el dolor abdominal sobresaliente ha provocado la realización de laparotomías exploradoras con el fin de excluir una perforación de víscera hueca.

PREVENCIÓN

El control del tifus murino dependía de la eliminación de los reservorios de ratas y sus pulgas, lo que continúa siendo una parte importante de dicho control. Sin embargo, tras la identificación de las pulgas del gato como potenciales reservorios y vectores, la presencia de dichas pulgas y de sus huéspedes mamíferos en áreas urbanas y suburbanas, donde tienen contacto íntimo con los humanos, planteará cada vez problemas más difíciles para su control. No se sabe con certeza si la infección confiere inmunidad protectora; sin embargo, las reinfecciones parecen ser poco frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

257.2 Tifus epidémico, transmitido por piojos (*Rickettsia prowazekii*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

ETIOLOGÍA

Se considera que el ser humano es el principal reservorio de *R. prowazekii*, el patógeno causal del tifus epidémico o tifus transmitido por piojos, y de su forma recrudescente, la enfermedad de Brill-Zinsser. Existe otro reservorio en ardillas voladoras, sus ectoparásitos, y potencialmente en garrapatas, en un ciclo silvestre con pequeños roedores. *R. prowazekii* es el miembro más patógeno del género *Rickettsia* y se multiplica intracelularmente en grandes cantidades antes de romper de forma mecánica la membrana de las células endoteliales infectadas.

EPIDEMIOLOGÍA

Esta infección se observa característicamente en invierno, primavera y especialmente en circunstancias en las que la higiene es pobre, como en el hacinamiento, las guerras, las hambrunas, la pobreza extrema y las tiendas civiles. Como se ha observado en un brote reciente en jóvenes en un centro de rehabilitación en Ruanda, las infecciones en niños bajo estas condiciones pueden conducir a resultados adversos graves. Se ha asociado a *R. prowazekii* como causa de algunos casos esporádicos de una enfermedad leve parecida al tifus en Estados Unidos; estos casos están asociados a exposición a ardillas voladoras portadoras de pulgas o piojos infectados. Las cepas de *R. prowazekii* aisladas en estas ardillas parecen ser genéticamente similares a las aisladas durante las epidemias típicas.

La mayoría de los casos de tifus transmitido por piojos en los países en desarrollo son esporádicos, aunque durante los últimos 25 años se han identificado epidemias en África (Etiopía, Nigeria, Ruanda, Burundi), México, América Central, América del Sur, este de Europa, Afganistán, Rusia, India septentrional y China. Tras la guerra civil de Burundi en 1993 se diagnosticaron entre 35.000 y 100.000 casos de tifus epidémico en los refugiados desplazados, y se piensa que se produjeron unas 6.000 muertes por esta causa.

TRANSMISIÓN

El piojo corporal humano (*Pediculus humanus corporis*) se infecta al alimentarse de la sangre de personas rickettsémicas debido a infección endotelial. Las rickettsias ingeridas infectan a las células epiteliales del intestino medio del piojo, tras lo que alcanzan sus heces que, a su vez, se introducen en los huéspedes humanos susceptibles a través de abrasiones o perforaciones en la piel, de las conjuntivas o, raramente, por inhalación de excreciones de piojos, una vez secas, presentes en la ropa de cama o los muebles.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los niños, el tifus transmitido por piojos puede ser leve o grave. El periodo de incubación es generalmente inferior a 14 días. Las manifestaciones clínicas típicas consisten en fiebre, cefalea intensa, dolor abdominal a la palpación y exantema en la mayoría de los pacientes, además de escalofríos (82%), mialgias (70%), artralgias (70%), anorexia (48%), tos seca (38%), mareo (35%), fotofobia (33%), náuseas (32%), dolor abdominal (30%), acúfenos (23%), estreñimiento (23%), meningismo (17%), trastornos visuales (15%),

vómitos (10%) y diarrea (7%). Sin embargo, las investigaciones llevadas a cabo en torno a las recientes epidemias en África han revelado una menor incidencia de exantema (25%) y una alta incidencia de delirios (81%) y tos asociada a neumonitis (70%). Inicialmente, el exantema es rosado o eritematoso que blanquea a la presión. En un tercio de los pacientes aparecen máculas rojas, que no blanquean, y petequias, predominantemente en el tronco. Las infecciones identificadas en la era preantibiótica presentaban típicamente una gran variedad de signos del sistema nervioso central, como delirio (48%), coma (6%) y convulsiones (1%). Las estimaciones de la tasa de mortalidad durante las epidemias oscilan entre el 3,5% y el 20%.

La **enfermedad de Brill-Zinsser** es una forma rara de tifus que recidi-va meses o años después de la infección primaria, por lo que rara vez se observa en niños. Cuando el paciente sufre rickettsemia, puede transmitir el microorganismo a los piojos, lo que podría ser el acontecimiento inicial que desencadenase un brote cuando las condiciones higiénicas son favorables.

TRATAMIENTO

Los regímenes terapéuticos recomendados para el tifus transmitido por piojos o silvestre son idénticos a los del tifus murino. El tratamiento de elección es la doxiciclina (4 mg/kg/día dos veces al día v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día). Otros tratamientos alternativos son la tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h, máximo 2 g/día) y el cloranfenicol (50-100 mg/kg/día i.v. divididos en dosis cada 6 h; máximo, 4 g/día). Debe mantenerse el tratamiento durante un mínimo de 5 días o hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 3 días. Existen pruebas de que también es eficaz una única dosis oral de 200 mg de doxiciclina (4,4 mg/kg en caso de peso inferior a 45 kg).

PREVENCIÓN

Es importante destruir inmediatamente los vectores con insecticidas para controlar la epidemia. Los piojos viven en las ropas mejor que en la piel; por ello, la búsqueda de ectoparásitos debe incluir el examen de estas. En el tifus epidémico, el tratamiento antibiótico y el despije interrumpen la transmisión, reducen la prevalencia de infección en el reservorio humano y disminuyen el impacto de la epidemia. El polvo con excreciones de piojos infectados es muy estable y capaz de transmitir el tifus, por lo que debe evitarse su inhalación. La infección confiere una sólida inmunidad protectora. Sin embargo, pueden aparecer recrudescencias varios años después, como manifestación de la enfermedad de Brill-Zinsser, lo que implica que esa inmunidad no es completa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 258

Ehrlichiosis y anaplasmosis

J. Stephen Dumler y Megan E. Reller

ETIOLOGÍA

La ehrlichiosis se describió por primera vez en humanos en 1987, cuando se detectaron racimos de bacterias confinadas en vacuolas citoplasmáticas de leucocitos circulantes (mórlulas), especialmente en leucocitos **mononucleares**, en sangre periférica de un paciente sospechoso de padecer fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR). En 1990 se cultivó el patógeno etiológico, *Ehrlichia chaffeensis*, a partir de la sangre de un paciente infectado y se identificó como la principal causa de la ehrlichiosis humana. Las investigaciones demostraron que las infecciones por *E. chaffeensis* se transmiten por garrapatas (*Amblyomma americanum*) y se dan con mayor frecuencia que la FMMR en algunas áreas geográficas. En 1994, la observación de otros casos en los que se encontraron mórlulas solo en el interior de neutrófilos circulantes y en los que la serología a *E. chaffeensis* fue negativa llevó al reconocimiento de otras especies, clasificadas actualmente como *Anaplasma phagocytophilum*, que abarca a varios de los patógenos veterinarios descritos previamente en al menos dos continentes distintos y que causan **anaplasmosis**.

Desde estos primeros descubrimientos en seres humanos, fueron identificadas otras especies de la familia *Anaplasmataceae* como patógenos humanos, como: 1) *Ehrlichia ewingii* en 1996, un patógeno veterinario de neutrófilos caninos transmitido por la garrapata *A. americanum*; 2) *Ehrlichia muris* subespecie *euclairensis* transmitido por *Ixodes scapularis* en 2009, presente solamente hasta ahora en pacientes de Minnesota y Wisconsin en Estados Unidos; 3) infecciones por *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, transmitida presumiblemente por especies de garrapatas *Ixodes* o *Haemaphysalis concinna*, descubierto por primera vez en 2010 como causa de infecciones seudosépticas en pacientes inmunodeprimidos en Europa y también como causa de enfermedades febres leves en individuos sanos de China; 4) la *Ehrlichia* de Panola Mountain, una bacteria raramente asociada con infecciones en humanos, pero presente en las garrapatas *A. americanum* en Estados Unidos y con características genéticas del patógeno rumiante *Ehrlichia ruminantium*; 5) *Ehrlichia canis*, el patógeno canino establecido que ha infectado a humanos en Venezuela, y 6) *Anaplasma capra*, causante de fiebre leve después de las mordeduras de las garrapatas *Ixodes persulcatus*, que por el momento solo se ha identificado en China. Estos últimos cinco aún no se han establecido como causas de infección en los niños.

Aunque las infecciones causadas por estos diferentes géneros se han conocido como ehrlichiosis, estudios adicionales han identificado diferencias sustanciales en la biología y el enfoque diagnóstico, de manera que los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) actualmente las separan en ehrlichiosis, anaplasmosis o indeterminada. El término **ehrlichiosis monocítica humana** (EMH) describe la enfermedad caracterizada por infección de monocitos predominantemente causada por *E. chaffeensis*, **anaplasmosis granulocítica humana** (AGH) describe la enfermedad relacionada con la infección de neutrófilos circulantes causada por *Anaplasma phagocytophilum*, y **ehrlichiosis «ewingii»**, la causada por *E. ewingii* (v. tabla 255.1 en cap. 255).

Todos estos microorganismos son bacterias intracelulares obligatorias, de pequeño tamaño y se transmiten por garrapata, con paredes celulares de tipo gramnegativo. *Neorickettsia sennetsu* es otra bacteria relacionada que es raramente reconocida como causa de enfermedad humana y no se transmite por garrapatas. *E. chaffeensis* altera la señalización y la transcripción celular del huésped una vez en el interior celular. Sobrevive en un endosoma que accede a la vía de reciclaje de receptores, lo que evita la fusión entre fagosoma y lisosoma, permitiendo la formación de una **mórula**, agregado intravacuolar de bacterias. *A. phagocytophilum* sobrevive en una vacuola particular que se decolora por proteínas microbianas que impiden la maduración del endosoma y la función de los lisosomas. Se sabe poco acerca de las vacuolas en las que crecen *E. ewingii* y *E. muris* subespecie *euclairensis*. Estas bacterias son patógenas de las células fagocíticas de los mamíferos, y es característico que cada especie presente una afinidad específica por un tipo de célula huésped: *E. chaffeensis* infecta a fagocitos mononucleares, mientras que *A. phagocytophilum* y *E. ewingii* infectan neutrófilos. La infección provoca modificaciones directas en la función de la célula huésped, en parte como consecuencia de cambios en la transducción de la señal intracelular o de la modulación de la transcripción de la célula huésped que disminuye las defensas del huésped frente a la bacteria; sin embargo, las reacciones inmunitarias e inflamatorias del huésped siguen activadas en parte y podrían explicar muchas de las manifestaciones clínicas observadas en todas las formas de ehrlichiosis, como los solapamientos entre los síndromes de activación de macrófagos o linfohistiocitosis hemofagocítica.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por *E. chaffeensis* aparecen en regiones extensas de los estados del sureste, centro-sur y mitad del Atlántico de Estados Unidos, en una distribución similar a la de la FMMR. También se han descrito casos en la parte septentrional de California. Se han comunicado casos sospechosos, con las adecuadas evidencias serológicas y cierta evidencia molecular, en Europa, África, Sudamérica y Lejano Oriente, como China y Corea. Las infecciones humanas por *E. ewingii* solo se han identificado en Estados Unidos en áreas en las que también existe *E. chaffeensis*, quizás debido a un vector artrópodo compartido. Se han documentado infecciones caninas en África subsahariana y Sudamérica.

Aunque la mediana de edad de los pacientes con EMH y AGH es generalmente elevada (mayores de 51 años), se han observado muchos casos de niños infectados y la tasa de mortalidad para la EMH es del 4% en los niños menores de 5 años. Los aspectos epidemiológicos de la infección por *E. ewingii* son poco conocidos, aunque las infecciones en niños se producen, se reconocen en un nivel 100 veces menor que para *E. chaffeensis*. Todas las infecciones están fuertemente asociadas a exposición a garrapatas y a su picadura, y se identifican predominantemente entre mayo y septiembre.

Aunque tanto la ninfa como la garrapata adulta pueden transmitir la infección, es más probable que las ninfas transmitan la infección porque son más activas durante el verano.

TRANSMISIÓN

La principal especie de garrapata de las que hospedan a *E. chaffeensis* y *E. ewingii* es *A. americanum*, la garrapata «estrella solitaria» (v. fig. 255.1D en cap. 255). Los vectores de *A. phagocytophilum* son *Ixodes*, como *I. scapularis* (garrapata de patas negras o del ciervo) en los estados orientales de Estados Unidos (v. fig. 255.1 en cap. 255), *Ixodes pacificus* (garrapata de patas negras del oeste) en los estados occidentales, *Ixodes ricinus* (garrapata de la oveja) en Europa, *Ixodes persulcatus* en Eurasia y *Haemaphysalis concinna* en China. Las garrapatas del género *Ixodes* también transmiten *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia miyamotoi*, *Babesia microti* y, en Europa, flavivirus asociados a las encefalitis transmitidas por garrapatas y virus de Powassan y *E. muris* subespecie *euclairensis* en Norteamérica. Se han documentado coinfecciones de estos agentes y *A. phagocytophilum* tanto en niños como en adultos.

Las especies de *Ehrlichia* y *Anaplasma* sobreviven en la naturaleza fundamentalmente gracias a la transmisión horizontal (de la garrapata al mamífero y de este a la garrapata), ya que estos microorganismos no se transmiten a la progenie de las garrapatas hembra infectadas (transmisión transovárica). El mayor reservorio de *E. chaffeensis* es el ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*), abundante en muchas partes de Estados Unidos. Parece ser que un reservorio de *A. phagocytophilum* en la parte oriental de Estados Unidos es el ratón de patas blancas, *Peromyscus leucopus*. El ciervo o los rumiantes domésticos pueden tener también infecciones asintomáticas persistentes, pero las variantes genéticas en estos reservorios podrían no ser infecciosas para los humanos. La transmisión eficiente necesita infecciones persistentes en mamíferos. Aunque *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* pueden causar infecciones persistentes en animales, es muy infrecuente la documentación de infecciones crónicas en humanos. La transmisión de *Ehrlichia* puede producirse en unas pocas horas tras la adhesión de la garrapata, en contraste con la duración habitual de 1-2 días que necesita estar adherida para que se produzca la transmisión de *B. burgdorferi*. La transmisión de *A. phagocytophilum* se produce por la picadura de la pequeña ninfa de *Ixodes* spp., incluida *I. scapularis* (v. fig. 255.1A en cap. 255), que es muy activa durante el final de la primavera y el comienzo del verano en el este de Estados Unidos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

Aunque la EMH y la anaplasmosis con frecuencia simulan clínicamente la FMMR o el tifus, es rara la vasculitis. Los hallazgos anatopatológicos consisten en infiltrados linfohistiocíticos perivasculares difusos leves; hiperplasia de células de Kupffer; hepatitis lobular leve, con infrecuentes hepatocitos apoptóticos y, con menor frecuencia, necrosis centrolobular, colestasis y esteatosis; infiltrados de fagocitos mononucleares en bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, donde ocasionalmente hay presencia de células hemofagocíticas; granulomas hepáticos y de la médula ósea en pacientes con infección por *E. chaffeensis*, e hiperplasia de una o más líneas hematopoyéticas en la médula ósea.

No se conocen con exactitud los mecanismos patogénicos, aunque los exámenes histopatológicos sugieren una activación difusa de los fagocitos mononucleares y unas reacciones inmunitarias e inflamatorias del huésped mal reguladas. Esta activación da lugar a leucopenia y trombocitopenia moderadas o acusadas a pesar de una médula ósea hipercelular, y las muertes se asocian con frecuencia a hemorragia grave o infecciones oportunistas secundarias. Las lesiones hepáticas y específicas de otros órganos tienen lugar a través de un mecanismo desconocido, aparentemente desencadenado por la bacteria, pero con mayor relación con la inducción de efectores de inmunidad innata y adaptativa. Se produce meningoencefalitis con pleocitosis mononuclear en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en la EMH, pero es rara en la AGH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la EMH, la AGH y la ehrlichiosis «ewingii» son parecidas. Se han comunicado numerosas infecciones pediátricas de EMH y AGH bien descritas y de diversa gravedad, incluyendo casos mortales. Los niños con ehrlichiosis se encuentran con frecuencia enfermos durante 4-12 días, menos tiempo que los adultos. En series de niños con EMH, la mayoría precisaron hospitalización y muchos (25%) requirieron cuidados intensivos; podría representar una descripción preferencial de los casos graves. Sin embargo, la revisión de casos clínicos y la vigilancia electrónica de la AGH de los CDC ha identificado que el 42% de los pacientes de 5-9 años necesitaron ingreso hospitalario y la tasa de mortalidad es

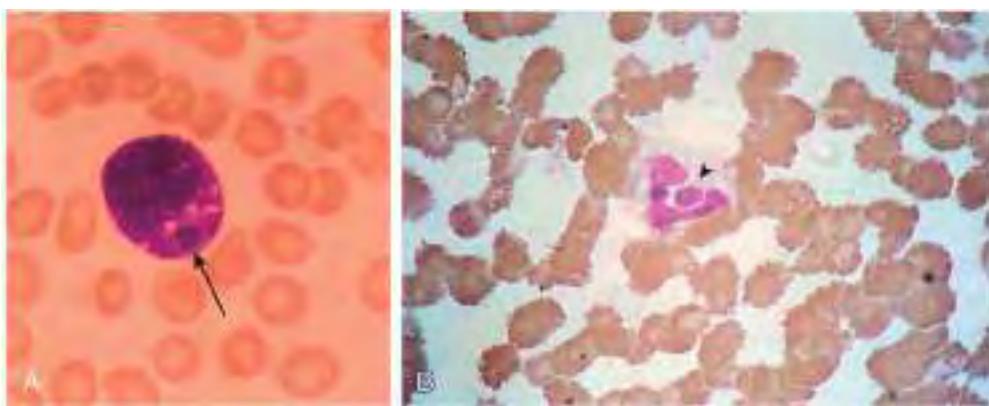


Fig. 258.1 Mórulas en leucocitos de sangre periférica de pacientes con ehrlichiosis monocítica humana y con anaplasmosis granulocítica humana. **A**, Mórula (flecha) que contiene *Ehrlichia chaffeensis* en un monocito. **B**, Mórula (cabeza de flecha) que contiene *Anaplasma phagocytophilum* en un neutrófilo. Tinción de Wright, aumentos originales $\times 1.200$. *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* tienen una morfología similar, pero son serológicamente y genéticamente diferentes.

del 4% entre los niños menores de 5 años. Los estudios poblacionales han documentado que con frecuencia se produce seroconversión en niños que se encuentran bien o que tienen solo una leve enfermedad. Se describen menos casos pediátricos de infección por *E. ewingii*, de modo que están poco caracterizadas las manifestaciones relacionadas con esta infección. El periodo de incubación (tiempo desde la última picadura de garrapata o exposición a ella) parece oscilar entre 2 días y 3 semanas. Casi el 25% de los pacientes no refieren una picadura de garrapata.

Clínicamente, las ehrlichiosis son enfermedades febres inespecíficas. En la EMH son muy comunes la fiebre (casi el 100%), la cefalea (77%) y las mialgias (77%), pero muchos pacientes señalan también dolor abdominal, náuseas y vómitos. La alteración de las funciones intelectuales, acompañada de otros signos de afectación del sistema nervioso central, está presente en el 36%. El exantema es más común en los niños (aproximadamente el 60%). Este exantema es generalmente macular o maculopapular, pero pueden aparecer lesiones petequiales. La fotofobia, la conjuntivitis, la faringitis, la artralgia y la linfoadenopatía son rasgos menos constantes. La linfoadenopatía, la hepatomegalia y la esplenomegalia se detectan en casi el 50% de los niños con ehrlichiosis. Con más frecuencia que en los adultos, aparece en los niños edema facial, de las manos y de los pies, pero la artritis es rara en ambos grupos.

En la AGH en los niños aparecen manifestaciones clínicas similares, pero menos graves, como fiebre (93%), cefaleas (73%), mialgias (73%), escalofríos (60%); en el 30% o menos de los casos aparecen náuseas, vómitos, dolor abdominal y anorexia. La tos está presente en el 20%; el exantema es sumamente infrecuente y en la mayoría de los casos es un eritema migratorio secundario a una enfermedad de Lyme simultánea.

La meningoencefalitis, con pleocitosis de predominio linfocitario en el LCR, es una complicación infrecuente, pero potencialmente grave, de la EMH que parece ser muy rara en la AGH. En adultos con meningoencefalitis en el contexto de la EMH, las proteínas del LCR pueden estar elevadas y la glucosa ligeramente disminuida, pero en los niños afectados estos dos parámetros son habitualmente normales. En una serie, el 19% de los pacientes adultos con síntomas del sistema nervioso central y LCR anormal fallecieron, aunque la TC cerebral era normal.

La enfermedad crónica o persistente, sin fiebre o con febrícula, es sumamente improbable que sea una forma de ehrlichiosis.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

De modo característico, la mayoría de los niños con EMH y EGH manifiestan leucopenia (57-80%) y trombocitopenia (38-93%); las citopenias alcanzan su máximo al cabo de varios días de enfermedad. La linfopenia es frecuente tanto en la EMH como en la AGH, y la neutropenia se describe en adultos con AGH. También puede existir leucocitosis, pero normalmente después de la primera semana de la enfermedad o con tratamiento antimicrobiano eficaz. En los adultos con pancitopenia, el análisis revela generalmente una médula ósea celular o reactiva, y en casi el 75% de las muestras de médula ósea examinadas en pacientes con infección demostrada por *E. chaffeensis* se identifican granulomas o inflamación granulomatosa, sin que este hallazgo aparezca en pacientes con AGH. La elevación de leve a intensa de las transaminasas hepáticas séricas es frecuente, tanto en la EMH (85-92%) como en la AGH (40-50%). Existe hiponatremia (inferior a 135 mEq/l) en la mayoría de los casos.

También se ha descrito un cuadro clínico similar al de la coagulopatía intravascular diseminada.

DIAGNÓSTICO

Un retraso en el diagnóstico o el tratamiento puede contribuir a un incremento en la morbilidad o la mortalidad en los adultos, de modo que en aquellos en los que no se instaura doxiciclina a su ingreso en el hospital tienen más probabilidades de requerir cuidados intensivos y la evolución de su enfermedad y la hospitalización son significativamente más largas. Así pues, el tratamiento debe empezar lo antes posible sobre la base de la sospecha clínica. Debido a que la EMH y la anaplasmosis pueden ser mortales, el tratamiento no debe posponerse hasta que dispongamos de los resultados de las pruebas confirmatorias de laboratorio. De hecho, una pronta respuesta al tratamiento apoya el diagnóstico.

En varios artículos se documentan pacientes pediátricos con infección por *E. chaffeensis* identificada supuestamente gracias a la presencia de mórulas típicas de *Ehrlichia* en leucocitos de sangre periférica (fig. 258.1A). Este hallazgo es tan infrecuente que no puede considerarse una herramienta diagnóstica útil. Por el contrario, el 20-60% de los pacientes con AGH presentan un pequeño, aunque significativo, porcentaje (1-40%) de neutrófilos circulantes (fig. 258.1B) que contienen las típicas mórulas.

Las infecciones por *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* pueden ser confirmadas por la demostración de un cambio de cuatro veces en el título de inmunoglobulina (Ig) G por inmunofluorescencia indirecta (IFA) entre sueros pareados. Las pruebas serológicas durante la fase aguda de la infección son a menudo negativas; en consecuencia, la confirmación de la infección aguda requiere la demostración de un incremento de cuatro veces en el título de IgG en sueros pareados. La infección también puede establecerse mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), demostración de antígeno ehrlichiano en una muestra tisular por inmunohistoquímica o aislamiento del organismo en cultivo celular. Son sugerentes un título específico único de 128 o más o la identificación de mórulas en monocitos o macrófagos en relación con *E. chaffeensis* o en neutrófilos o eosinófilos en relación con *A. phagocytophilum* por microscopía. La infección por *E. ewingii* solo puede confirmarse por PCR, porque no ha sido cultivada y no se dispone de antígenos. La infección por *E. ewingii* induce anticuerpos que reaccionan de modo cruzado con *E. chaffeensis* en las pruebas serológicas habituales. Los pacientes con AGH tienen reacciones serológicas frente a *E. chaffeensis* hasta en el 15% de los casos, por lo que el diagnóstico serológico depende de que se hagan pruebas con antígenos tanto de *E. chaffeensis* como de *A. phagocytophilum* y la demostración de una diferencia de al menos cuatro veces entre los títulos. Durante la fase aguda de la enfermedad, cuando pueden no detectarse anticuerpos, la amplificación por PCR de secuencias de ADN específicas de *E. chaffeensis* o *A. phagocytophilum* es sensible en más del 86% de los casos. Aunque *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* han crecido en cultivos tisulares, este método no proporciona un resultado a tiempo ni está generalizado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a la presentación inespecífica, la ehrlichiosis puede imitar otras infecciones vehiculadas por artrópodos, como FMMR, tularemia, babesiosis, enfermedad de Lyme, tifus murino, fiebre recurrente y fiebre por garrapatas de Colorado. Otros posibles diagnósticos a considerar son otitis media,

faringitis estreptocócica, mononucleosis infecciosa, enfermedad de Kawasaki, endocarditis, síndromes virales de tipo respiratorio o gastrointestinal, hepatitis, leptospirosis, fiebre Q, colagenosis, síndromes hemofagocíticos y leucemia. Si predominan el exantema y la coagulopatía intravascular diseminada, debe sospecharse la presencia de meningococcemia, sepsis bacteriana y síndrome de shock tóxico. La meningoencefalitis podría sugerir meningitis aseptica debida a enterovirus o virus herpes simple, meningitis bacteriana o FMMR. La enfermedad respiratoria grave puede confundirse con una neumonitis de causa bacteriana, vírica o fúngica. Cada vez más evidencia sugiere que la ehrlichiosis o la anaplasmosis pueden ser factores precipitantes para la linfohistiocitosis hemofagocítica.

TRATAMIENTO

Tanto la EMH como la AGH se tratan eficazmente con tetraciclinas, especialmente con doxiciclina, y la mayoría de los pacientes experimentan una mejoría en las primeras 48 h. Las pruebas *in vitro* revelan que tanto *E. chaffeensis* como *A. phagocytophilum* muestran concentraciones mínimas inhibitorias de cloranfenicol por encima de los niveles séricos que pueden alcanzarse con seguridad. Por eso, el régimen recomendado es un tratamiento corto con doxiciclina. Esta puede emplearse con seguridad en niños menores de 8 años, ya que la coloración anómala de los dientes es dosis-dependiente y es improbable que necesiten múltiples ciclos; la experiencia ha demostrado que las consecuencias adversas del uso de doxiciclina en niños de menos de 8 años de edad son extremadamente raras. Existe demasiada poca información como para recomendar tratamientos alternativos; sin embargo, tanto *E. chaffeensis* como *A. phagocytophilum* son sensibles *in vitro* a la rifampicina, la cual se ha empleado con éxito en el tratamiento de la AGH en mujeres embarazadas y niños.

El régimen recomendado en pacientes de cualquier edad con AGH y EMH graves o complicadas consiste en doxiciclina (para los que pesan menos de 45 kg, 4 mg/kg/día v.o. o i.v. dos veces al día; máximo, 100 mg/dosis). Un régimen alternativo es la tetraciclina (25-50 mg/kg/día v.o. divididos en dosis cada 6 h; máximo, 2 g/día). En los niños de más de 45 kg puede usarse la dosis del adulto, de 100 mg cada 12 h por vía oral o intravenosa. El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que el paciente se encuentre afebril durante, al menos, 2-4 días.

Otros antibióticos de amplio espectro, como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y macrólidos, no son eficaces. Los estudios *in vitro* sugieren que las fluoroquinolonas son activas frente a *A. phagocytophilum*; aunque al menos un paciente recidió cuando se suspendió el levofloxacino. *E. chaffeensis* es naturalmente resistente a las fluoroquinolonas debido a un cambio de un único nucleótido en *gyrA*, lo que sugiere la posibilidad de un rápido desarrollo de resistencia en *A. phagocytophilum*.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Se ha comunicado la muerte por EMH en varios pacientes pediátricos, que presentaban compromiso pulmonar e insuficiencia respiratoria en pacientes con o sin compromiso inmunológico. En la actualidad está bien documentado en adultos con EMH y AGH un patrón de afectación pulmonar grave que culmina en lesiones alveolares difusas y en síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA) e infecciones nosocomiales u oportunistas secundarias. Un niño con AGH murió al cabo de 3 semanas con fiebre, trombocitopenia y linfadenopatía, durante las que se sospechó una neoplasia maligna hematológica. Los pacientes inmunocomprometidos (p. ej., infección por VIH, tratamiento con altas dosis de corticoides, quimioterapia oncológica, inmunosupresión por trasplante de órganos) presentan un riesgo elevado de infección fulminante por *E. chaffeensis*, por *E. ewingii* y de AGH grave.

PREVENCIÓN

La EMH, la AGH y la ehrlichiosis «ewingii» son enfermedades transmitidas por garrapatas, de modo que cualquier actividad que suponga una exposición a tales artrópodos vectores supone un incremento del riesgo. Para disminuir el riesgo de EMH o AGH, se deben tomar medidas como evitar áreas infestadas por garrapatas, llevar ropa adecuada de color claro e impregnar la ropa con repelentes de garrapatas, examinar el cuerpo y la ropa tras la exposición, y extraer rápidamente aquellas garrapatas que se hayan adherido. El intervalo entre la adherencia de la garrapata y la transmisión del agente infeccioso puede ser de tan solo 4 h; por ello, cualquier garrapata adherida debe extraerse lo antes posible. No se ha investigado la eficacia de un tratamiento profiláctico frente a la ehrlichiosis o la anaplasmosis tras la picadura de una garrapata. Se desconoce si la infección confiere inmunidad protectora; sin embargo, las reinfecciones parecen ser muy poco frecuentes.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 259

Fiebre Q (*Coxiella burnetii*)

Megan E. Reller y J. Stephen Dumler

La fiebre Q (de fiebre *query* «incógnita», nombre dado después de un brote de enfermedad febril en un matadero de Queensland, Australia) rara vez se informa en niños, pero probablemente está infradiagnosticada. Es una enfermedad que se presenta de forma aguda o crónica en los pacientes sintomáticos.

ETIOLOGÍA

Aunque clasificado previamente en el orden Rickettsiales, *Coxiella burnetii* (el patógeno causal de la fiebre Q) es genéticamente diferente a los géneros *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia* y *Anaplasma*. Por ello, atendiendo a la secuenciación de la pequeña subunidad de ARNr, se ha reasignado al orden Legionellales, familia Coxiellaceae. *C. burnetii* es muy contagiosa en hombres y animales; un solo organismo puede causar infección. El patógeno es de declaración nacional obligatoria en Estados Unidos desde 1999 y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) lo clasifican como patógeno de bioterrorismo de categoría B. A diferencia de *Rickettsia*, *Coxiella* puede entrar en un ciclo esporogénico de diferenciación que la dota de una alta resistencia a tratamientos químicos y físicos.

C. burnetii reside en el interior de los macrófagos. El microorganismo experimenta una variación de fase en sus lipopolisacáridos, similar a la descrita para las cepas lisas y rugosas de Enterobacteriaceae. A diferencia de *Ehrlichia*, *Anaplasma* y *Chlamydia*, las cepas de *C. burnetii* sobreviven y proliferan en el interior ácido de los fagosomas formando agregados que contienen con frecuencia más de 100 bacterias.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad tiene una distribución mundial, excepto en Nueva Zelanda. Aunque los estudios seroepidemiológicos sugieren que la infección se produce con una frecuencia similar en niños y adultos, los niños acuden con menor frecuencia con enfermedad. Durante una epidemia a gran escala en Holanda entre 2007 y 2009, solo el 3,5% de los individuos a los que se les diagnosticó fiebre Q tenían 19 años o menos. Aunque las infecciones son más frecuentes en los hombres que en las mujeres, los casos publicados en niños y niñas tienen la misma frecuencia. Aproximadamente el 60% de las infecciones son asintomáticas y solo el 5% de los pacientes sintomáticos requiere hospitalización. Los estudios de seroprevalencia revelan que entre un 6% y un 70% de los niños de comunidades europeas y africanas endémicas muestran indicios de haber pasado la infección, y se estima que la incidencia global de fiebre Q en Francia es de 50 casos por 100.000 habitantes. Es probable que los casos de África sean diagnosticados erróneamente como paludismo, por lo que no pueden establecerse incidencias parecidas. La seroprevalencia en Estados Unidos se ha situado en el 3,1%. Los casos notificados de fiebre Q en Estados Unidos, han sido recibidos de cada estado, aunque el 35% son notificados desde cuatro estados (California, Texas, Colorado e Illinois). En Estados Unidos, han aumentado nueve veces los casos de fiebre Q, desde 17 casos en 2000 a 167 en 2008, lo que refleja un aumento de la incidencia, un aumento en la notificación desde el 11 de septiembre de 2001, una mejora en las herramientas diagnósticas o una combinación de factores. Los casos disminuyeron significativamente en 2008-2013 en relación con 2007, pero volvieron a los altos niveles previos en 2014 (173 casos, incluidos 147 agudos y 39 crónicos). A partir de 2008, los casos notificados en Estados Unidos han sido clasificados como agudos o crónicos. Entre 2002 y 2014, más del 50% de los casos reconocidos en Estados Unidos requirieron hospitalización. Los casos registrados en Asia y Australia también se han incrementado. La mayoría de las infecciones pediátricas se diagnostican de enero a junio en niños que han estado visitando granjas durante la época de nacimiento de los corderos o tras contacto con placas de perros, gatos y conejos. El mayor brote comunitario (unos 4.000 casos en seres humanos) jamás descrito se produjo en 2007-2012 en Holanda y se asoció con una intensa cría de cabras y ovejas. En 2011, el primer brote multistatal de fiebre Q en seres humanos se relacionó con la venta interestatal de cabras infectadas; también se publicó un brote procedente de una fuente desconocida. Desde 2000 a 2010, el 60% de los casos declarados a los CDC ocurrió sin una exposición

declarada a ganado. Más del 20% de los casos de fiebre Q aguda o crónica clínicamente reconocida se da en huéspedes inmunocomprometidos o en personas con prótesis valvulares o válvulas nativas o vasos dañados. Estos hallazgos desatan la necesidad de tener en cuenta la fiebre Q en los individuos con enfermedades compatibles, sobre todo en aquellos que han tenido exposiciones, y en los huéspedes vulnerables. Las investigaciones epidemiológicas y los esfuerzos de control requieren un enfoque de One Health, teniendo en cuenta las interacciones entre los seres humanos, los animales, el medio ambiente y la salud pública.

TRANSMISIÓN

En contraste con otras infecciones por rickettsias, los seres humanos suelen contraer *C. burnetii* por la inhalación de aerosoles (p. ej., polvo de corral contaminado) o por la ingesta (y probablemente aspiración) de alimentos contaminados. Raramente hay garrapatas implicadas en la transmisión. Los principales reservorios son el ganado vacuno, las ovejas o las cabras, pero también se ha descrito la infección en otros ganados y en mascotas. Los organismos se excretan por la leche, la orina y las heces de los animales infectados, pero sobre todo en el líquido amniótico y la placenta. En Francia, el aumento de incidencia se ha asociado con la estación del año en la que soplan los vientos mistrales, que coincide con la época de nacimiento de los corderos, mientras que en Grecia se ha observado una asociación significativa de fiebre Q aguda y consumo de queso en niños. En Nueva Escocia y Maine, la exposición a animales recién nacidos, principalmente gatos, se ha asociado a pequeñas epidemias de fiebre Q en familias. En Europa y Australia, la exposición a rumiantes domésticos es la que supone un mayor riesgo, aunque muchos habitantes de núcleos urbanos en Francia también la contraen sin dicha exposición. La transmisión interpersonal es poco frecuente. La fiebre Q clínica durante el embarazo puede ser consecuencia de una primo-infección o de la reactivación de una infección latente, y se ha asociado con aborto, retraso del crecimiento intrauterino y nacimientos prematuros. Los obstetras y otros profesionales sanitarios relacionados se hallan en riesgo de adquisición de infección por la cantidad de organismos *C. burnetii* secuestrados en la placenta. También se han publicado casos de transmisión sexual y casos achacables a transfusiones de sangre y a trasplante de médula ósea. También se ha informado la transmisión después del *tratamiento con células vivas* (células animales vivas inyectadas).

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

La patología de la fiebre Q depende del modo de transmisión, de la ruta de diseminación, de los tejidos afectados y de la evolución de la infección. Cuando se contrae por inhalación, se observan con frecuencia una neumonitis linfocitaria intersticial ligera y exudados intraalveolares ricos en macrófagos y organismos. Cuando está afectado el hígado, puede observarse una hepatitis lobular linfocítica de ligera a moderada. En el parénquima pulmonar u otros tejidos pueden desarrollarse seudotumores inflamatorios aislados. Ocasionalmente se identifican granulomas característicos con anillos de fibrina («en forma de donut») en hígado, médula ósea, meninges y otros órganos, que se asocian con infecciones autolimitadas agudas. Es típico que los tejidos infectados estén también infiltrados por linfocitos e histiocitos.

La recuperación de la infección aguda sintomática o asintomática puede dar lugar a infección subclínica persistente que puede mantenerse por una respuesta mal regulada de citocinas. La persistencia de *C. burnetii* en macrófagos tisulares de las zonas con lesión tisular preexistente induce una inflamación crónica de bajo grado que, finalmente, y dependiendo de la localización afectada, conduce a lesión irreversible de la válvula cardiaca, daño vascular persistente u osteomielitis. La endocarditis de las válvulas nativas o protésicas se caracteriza por infiltrados de macrófagos y linfocitos en las vegetaciones valvulares necróticas fibrinosas y ausencia de granulomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

Los niños son menos propensos a desarrollar síntomas que los adultos. En solo un 40-50% de los individuos infectados por *C. burnetii* se llega a desarrollar síntomas. Históricamente, se pensaba que existían dos formas de fiebre Q. La más frecuente es la **fiebre Q aguda**, ahora mejor descrita como **fiebre Q primaria**, que es autolimitada y en los niños se presenta generalmente en forma de fiebre indiferenciada o como un cuadro similar a la gripe con neumonitis intersticial. La infección persistente localizada por *C. burnetii* puede producir lo que históricamente se ha conocido como **fiebre Q crónica**. En adultos, la infección persistente localizada supone generalmente la afectación del sistema cardiovascular: válvulas cardíacas nativas, especialmente aquellas con valvulopatía preexistente, válvulas protésicas

u otras prótesis endovasculares. La osteomielitis de la fiebre Q es menos común, pero proporcionalmente más habitual en los niños. Las infecciones localizadas persistentes menos frecuentes de *C. burnetii* son linfadenitis, infección genital y pericarditis.

Fiebre Q primaria (aguda)

La fiebre Q aguda se desarrolla aproximadamente a las 3 semanas (rango: 14-39 días) de la exposición al patógeno etiológico. La gravedad de la enfermedad en niños varía desde la infección subclínica hasta un cuadro sistémico febril de comienzo súbito caracterizado por fiebre alta, cefalea frontal intensa, tos seca, dolor torácico, vómitos, diarrea, dolor abdominal, artralgias y mialgias. Aproximadamente el 40% de los niños con fiebre Q aguda presentan fiebre; el 25%, neumonía o un proceso seudogripal; más del 10%, meningoencefalitis, y más del 10%, miocarditis. Otras manifestaciones son pericarditis, hepatitis, hemofagocitosis, rabdomiolisis y un cuadro parecido al síndrome hemolítico urémico. El exantema, que va desde lesiones maculopapulares a purpúreas, es un hallazgo infrecuente en adultos con fiebre Q, pero se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes pediátricos. Los escalofríos y la sudoración nocturna son frecuentes en los adultos con fiebre Q y menos habituales en los niños. Los signos clínicos importantes que pueden confundir el diagnóstico son fatiga, vómitos, dolor abdominal y meningismo. En algunos pacientes pueden detectarse hepatomegalia y esplenomegalia.

En pacientes pediátricos con fiebre Q aguda, las pruebas de laboratorio de rutina son generalmente normales, aunque pueden revelar una ligera leucocitosis y trombocitopenia. Hasta un 85% de los niños presentan una modesta elevación de las cifras de transaminasas séricas, que habitualmente se normalizan en unos 10 días. Es infrecuente la hiperbilirrubinemia en ausencia de complicaciones. La proteína C reactiva está sistemáticamente elevada en la fiebre Q pediátrica. Las radiografías de tórax son anormales en el 27% de todos los pacientes y, en niños, los hallazgos más frecuentes son infiltrados bilaterales aislados o múltiples con un patrón reticular en los lóbulos inferiores.

La fiebre Q primaria en niños es generalmente una enfermedad autolimitada en la que la fiebre persiste durante solo 7-10 días, en comparación con las 2-3 semanas que dura en los adultos. Sin embargo, se han observado infecciones graves, como miocarditis que ha requerido trasplante cardíaco, meningoencefalitis, pericarditis, hemofagocitosis, trombosis por síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, así como cuadros febriles recurrentes que duran varios días.

Infección persistente localizada de fiebre Q

El riesgo de desarrollo de infección persistente localizada de fiebre Q, históricamente llamada **fiebre Q crónica** está fuertemente relacionado con edad avanzada y existencia de enfermedades subyacentes, como lesiones valvulares cardíacas o inmunosupresión. Por ello, raramente se diagnostica en niños. Una revisión detectó solo cinco casos de endocarditis por fiebre Q y seis casos de osteomielitis en niños, ninguno de ellos con inmunodeficiencias predisponentes conocidas. Cuatro de los cinco casos de endocarditis se produjeron en niños con anomalías cardíacas congénitas subyacentes que afectaban a las válvulas aórtica, pulmonar y tricúspide. Cuatro de los seis niños con osteomielitis por fiebre Q habían sido diagnosticados previamente o presentaban un curso clínico compatible con osteomielitis multifocal recurrente crónica idiopática. Un largo intervalo entre la infección y el diagnóstico, y la ausencia de fiebre alta, son comunes en los casos pediátricos de infección persistente localizada de fiebre Q, históricamente fiebre Q crónica.

Aunque la endocarditis por fiebre Q provoca a menudo la muerte del enfermo adulto (23-65% de los casos), no se ha comunicado mortalidad en los niños. La endocarditis asociada con la fiebre Q persistente puede ocurrir meses o años después de la infección aguda y darse en ausencia de fiebre Q aguda reconocida y en ausencia de valvulopatía clínicamente reconocida. También se han mencionado casos de hepatitis crónica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las características de las pruebas de laboratorio en los niños con fiebre Q crónica están poco documentadas; los adultos muestran a menudo una velocidad de sedimentación globular superior a 20 mm/h (80% de los casos), hipergammaglobulinemia (54%) e hiperfibrinogenemia (67%). En los niños, la presencia de factor reumatoide en más del 50% de los casos y de inmunocomplejos circulantes en casi el 90% sugiere un proceso de autoinmunidad. La presencia de anticuerpos antiplaquetarios, antimúsculo liso y antimitocondriales, anticoagulantes circulantes, test de Coombs directo positivos y anticuerpos antifosfolípido también sugiere esta posibilidad.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque se diagnostica con escasa frecuencia, la fiebre Q en niños a menudo imita otras infecciones respiratorias de la infancia. Debe sospecharse en niños con una enfermedad de tipo gripe, infección del tracto respiratorio alto o bajo, fiebre de origen desconocido, miocarditis, meningoencefalitis, endocarditis con cultivos negativos u osteomielitis recidivante y que viven en áreas rurales o que estén en contacto con ganado doméstico, gatos o productos animales.

El diagnóstico de la fiebre Q primaria (aguda) se confirma fácil y comúnmente mediante pruebas serológicas en sangre durante el periodo agudo y el convaleciente (separados 3-6 semanas), las cuales muestran, mediante inmunofluorescencia indirecta, un incremento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos immunoglobulina (Ig) G frente a antígenos *C. burnetii* de fase II. La respuesta de anticuerpos de fase II frente al patógeno aparece en primer lugar y es mayor que la respuesta de anticuerpos de fase I. La IgG de fase II puede mantenerse elevada durante meses o años, con independencia de los síntomas iniciales o de su ausencia. Por el contrario, la fiebre Q persistente localizada (crónica) se caracteriza por un título de anticuerpos IgG de fase I mayor de 800 que se mantiene durante 6 meses o más, como ocurre en la endocarditis por fiebre Q en pacientes con valvulopatías. Puede haber reacciones cruzadas con los anticuerpos frente a *Legionella* y *Bartonella*.

Aunque se ha considerado que el cultivo es el patrón de referencia, la sensibilidad (en comparación con un estándar compuesto que incluye serología y reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) es baja. *C. burnetii* crece en cultivos celulares, llegando a ser positivos en 48 h; sin embargo, su aislamiento y las pruebas de sensibilidad deben realizarse únicamente en laboratorios de bioseguridad especializados. Puede efectuarse la prueba de la PCR en sangre, suero y muestras tisulares, y se dispone de ella en laboratorios de sanidad pública, centros de referencia o de investigación. La PCR ha sido de utilidad en pacientes con títulos equívocos, como ocurre en la infección precoz. La PCR normalmente continúa siendo positiva durante 7-10 días tras la infección aguda. Se ha mejorado la sensibilidad por métodos en tiempo real y empleo de secuencias repetidas como dianas. Se han utilizado también tinciones inmunohistoquímicas, pero su disponibilidad es limitada. La PCR debe realizarse antes o poco después del inicio del tratamiento. La PCR también puede confirmar un diagnóstico serológico de endocarditis en pacientes no tratados. El genotipado ha ayudado en las investigaciones epidemiológicas a confirmar la fuente de la infección. El diagnóstico diferencial depende de la presentación clínica. En los pacientes con enfermedad respiratoria deben considerarse la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, legionelosis, psitacosis y la infección por el virus de Epstein-Barr. En pacientes con hepatitis granulomatosa deben tenerse en cuenta infecciones por micobacterias, salmonelosis, leishmaniasis visceral, toxoplasmosis, enfermedad de Hodgkin, ehrlichiosis monocítica, anaplasmosis granulocítica, brucellosis y enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), o trastornos autoinmunitarios, como la sarcoidosis. La **endocarditis con cultivos negativos** sugiere infección por *Brucella*, *Bartonella* o por microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*), endocarditis bacteriana parcialmente tratada, endocarditis no bacteriana o trastornos inflamatorios potencialmente no infecciosos, incluyendo osteomielitis crónica recurrente multifocal y síndrome antifosfolípido.

TRATAMIENTO

La selección de un régimen terapéutico adecuado es difícil en niños debido a que no existen estudios rigurosos, a la limitada ventana terapéutica de aquellos fármacos de eficacia demostrada y a la posible prolongación del tratamiento, necesaria para prevenir las recidivas.

La mayoría de los pacientes pediátricos con fiebre Q experimentan una enfermedad autolimitada que se identifica solo mediante estudios serológicos retrospectivos. Sin embargo, para prevenir posibles complicaciones, los pacientes con fiebre Q aguda deben comenzar el tratamiento en los 3 primeros días de sintomatología, porque un tratamiento comenzado pasados 3 días después del comienzo de la enfermedad tiene poco efecto sobre el curso de la fiebre Q aguda. Dado que en la actualidad no es posible una prueba confirmatoria temprana, y posiblemente porque la tetraciclina y la doxiciclina pueden asociarse a descoloración de los dientes en niños menores de 9 años, está justificado un tratamiento empírico en los casos con sospecha clínica en niños mayores de 8 años o con un riesgo alto de enfermedad grave. La doxiciclina (4 mg/kg/día, dos veces al día v.o. o i.v.; máximo, 200 mg/día) es el fármaco de elección; el ciclo habitual suele durar 2 semanas. Los niños de riesgo alto son los hospitalizados y aquellos con cuadros graves, aquellos que se diagnostican después de un cuadro sintomático prolongado (superior a 2 semanas) sin remisión y los que padecen una valvulopatía

de base o que padecen inmunodepresión. La descoloración de los dientes depende de la dosis y de la duración, y es improbable que los niños requieran múltiples ciclos de tratamiento, de manera que los niños con fiebre Q leve pueden tratarse con 5 días de doxiciclina seguidos de 14 días de trimetoprima-sulfametoaxazol si persisten los síntomas. Durante el embarazo, la fiebre Q se trata preferentemente con trimetoprima-sulfametoaxazol. Las fluoroquinolonas han probado su eficacia y se ha logrado también éxito con una combinación de una fluoroquinolona y rifampicina con tratamiento prolongado (16-21 días). Los macrólidos, como la eritromicina y la claritromicina, son alternativas menos eficaces.

En la fiebre Q focal persistente, especialmente la endocarditis, es obligado un tratamiento durante 18-36 meses. El régimen recomendado en la actualidad para la endocarditis por fiebre Q es una combinación de doxiciclina e hidroxicloroquina durante 18 meses o más. En pacientes con insuficiencia cardíaca puede requerirse la sustitución de las válvulas. Se ha empleado el interferón γ como tratamiento complementario en la fiebre Q intratable.

PREVENCIÓN

La identificación de esta enfermedad en el ganado u otros animales domésticos debe alertar a la comunidad acerca del riesgo de infección humana por exposición a aerosoles en un radio de 15 km. La leche de ganaderías infectadas debe pasteurizarse a temperaturas adecuadas para destruir *C. burnetii*. Esta resiste condiciones ambientales críticas, pero puede ser inactivada con una solución de Lysol al 1%, de formaldehído al 1% o de peróxido de hidrógeno al 5%. No son necesarias medidas especiales de aislamiento porque es rara la transmisión de persona a persona, excepto cuando otros están expuestos a la placenta de una paciente infectada. Se dispone de una vacuna que protege frente a la fiebre Q durante, al menos, 5 años en el caso de trabajadores de mataderos. Debido a que la vacuna produce una fuerte reacción y no se han realizado ensayos clínicos con niños, deberá usarse solo cuando se estime que hay un riesgo extremo. Se han documentado ampliamente agrupamientos de casos producidos de modo secundario, como en mataderos y granjas. Los agrupamientos de casos que se producen en ausencia de tal exposición deben ser investigados como potenciales acontecimientos centinela de ataques bioterroristas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 12

Infecciones fúngicas

Capítulo 260

Fundamentos del tratamiento antifúngico

William J. Steinbach,
Michael Cohen-Wolkowicz
y Daniel K. Benjamin, Jr.

Las infecciones fúngicas invasivas son una de las principales causas de morbilidad en el creciente número de niños inmunocomprometidos. Por fortuna, el arsenal terapéutico para estas infecciones ha aumentado de forma considerable desde el cambio de siglo (tablas 260.1 y 260.2).

POLIENOS

Anfotericina B

La anfotericina B desoxicolato es el prototipo de la clase más antigua de antifúngicos, los macrólidos polienicos. Este fármaco fue en su momento el tratamiento de elección para la mayoría de las infecciones fúngicas invasivas, así como el estándar con el que se comparaban todos los antifúngicos más

Tabla 260.1 Posología sugerida de fármacos antifúngicos en niños y recién nacidos

FÁRMACO	FORMULACIONES	POSOLOGÍA PEDIÁTRICA SUGERIDA	COMENTARIOS
Anfotericina B desoxicolato	i.v.	1 mg/kg/día	Por lo general, menos toxicidad en niños que en adultos; no empezar con dosis de prueba menores
Formulaciones lipídicas de anfotericina B	i.v.	5 mg/kg/día	Por lo general, todas las formulaciones lipídicas tienen la misma posología; no existe una indicación clara para usar una formulación respecto a las demás en cuanto a su eficacia clínica
Fluconazol	i.v., v.o.	12 mg/kg/día	La dosis de carga (25 mg/kg) recomendada en neonatos se deduce a partir de simulaciones farmacocinéticas al igual que las recomendadas en niños, pero no está lo bastante estudiada
Itraconazol	v.o.	2,5 mg/kg/dosis dos veces al día	Dividir la posología en dos tomas diarias en los niños; mantener concentraciones estables
Voriconazol	i.v., v.o.	8 mg/kg/dosis dos veces al día i.v. de mantenimiento; 9 mg/kg/dosis dos veces al día v.o. de mantenimiento	La farmacocinética lineal en los niños requiere dosis más elevadas que en los adultos; dosis de carga de 9 mg/kg/dosis dos veces al día i.v., seguido de la posología de mantenimiento; mantener las concentraciones estables
Posaconazol	i.v., v.o.	Se sospecha que es de 12-24 mg/kg/día divididos en tres dosis al día (suspensión oral)	La posología no está clara en los niños en la actualidad En los adultos la dosis máxima para suspensión oral es de 800 mg/día y lo ideal es dividirla en 2-3 tomas; mantener las concentraciones estables La dosis para adultos intravenosa y de comprimidos de liberación mantenida es de 300 mg dos veces el primer día, después 300 mg una vez al día
Isavuconazol	v.o., i.v.	No hay dosis para niños	Las dosis en adultos para vía intravenosa y comprimidos es de 200 mg tres veces el primer día, después 200 mg una vez al día
Micafungina	i.v.	2-10 mg/kg/día	Dosis máximas en recién nacidos (10 mg/kg/día) y menores en niños; en mayores de 8 años, usar posología de adultos
Anidulafungina	i.v.	1,5 mg/kg/día	Dosis de carga de 3 mg/kg/día
Caspofungina	i.v.	50 mg/m ² /día	Carga con 70 mg/m ² /día, después 50 mg/m ² /día como dosis de mantenimiento

nuevos. La anfotericina B recibe su nombre por sus propiedades anfotéricas, ya que forma sales solubles en entornos tanto ácidos como básicos. Sin embargo, debido a su insolubilidad en agua, la anfotericina B para uso clínico es en realidad el fármaco mezclado con el detergente desoxicolato. La anfotericina B se une al ergosterol, el principal esterol presente en las membranas citoplasmáticas fúngicas, y actúa al crear canales transmembrana. La actividad fungicida se debe a la lesión de la barrera que supone la membrana y la posterior muerte celular por la salida de nutrientes esenciales de la célula fúngica.

La anfotericina B se libera de su transportador y se distribuye con gran eficacia con lipoproteínas, tras lo que se capta de forma preferente por los órganos del sistema reticuloendotelial. Después de una semivida de distribución inicial de 24-48 h, se produce una liberación muy lenta y una semivida de eliminación terminal posterior de hasta 15 días. Además de la anfotericina B desoxicolato convencional, se han desarrollado tres formulaciones asociadas a lípidos básicamente diferentes que ofrecen la ventaja de un aumento de la posología diaria del fármaco original, un mejor transporte a los órganos reticuloendoteliales primarios (pulmones, hígado, bazo) y una menor toxicidad. La anfotericina B en complejo lipídico (ABCL) es una estructura en forma de lazo estrechamente empaquetada de una membrana bicapa, la anfotericina B en dispersión coloidal (ABDC) consta de estructuras disciformes de colesterol sulfato formando complejos con anfotericina B, y la anfotericina B liposómica (anfotericina B-L) consta de vesículas pequeñas de tamaño uniforme de una bicapa lipídica de anfotericina B. Las formulaciones lipídicas de anfotericina B suelen tener un inicio de acción más lento, debido supuestamente a que se requiere la disociación de la anfotericina B libre respecto del vehículo lipídico. La capacidad de administrar con seguridad dosis diarias mayores de los fármacos originales mejora su eficacia, de modo que son mejores en comparación con la anfotericina B desoxicolato y tienen menos toxicidad. Las formulaciones lipídicas tienen el beneficio añadido de lograr mayores concentraciones tisulares en comparación con la anfotericina B convencional, sobre todo en el hígado, los pulmones y el bazo. Sin embargo, no está del todo claro si estas concentraciones tisulares mayores están verdaderamente disponibles en los microfocos de infección.

La tolerancia de la anfotericina B desoxicolato se ve limitada por sus toxicidades aguda y crónica. Además de interactuar con el ergosterol fúngico, el fármaco también interacciona con el colesterol de las membranas celulares

humanas, lo que probablemente explique su toxicidad. Hasta el 80% de los pacientes que reciben anfotericina B desarrollan toxicidad relacionada con la infusión o nefrotoxicidad, sobre todo cuando se usan a la vez fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos, vancomicina, ciclosporina o tacrolimus. La función renal suele normalizarse al interrumpir la anfotericina B, aunque la insuficiencia renal permanente puede producirse tras dosis más amplias. La nefrotoxicidad por anfotericina B suele ser menos grave en lactantes y niños que en adultos, debido probablemente al aclaramiento más rápido del fármaco en los niños. Las formulaciones lipídicas parecen estabilizar la anfotericina B en un estado autoasociado, de modo que no está disponible para interactuar con el colesterol de las membranas celulares humanas.

A diferencia de los enfoques antiguos, no existe una dosis total recomendada de anfotericina B y la clave del éxito consiste en administrar dosis altas en la fase inicial del tratamiento y en reducir la frecuencia de la administración (no necesariamente la dosis diaria). No hay datos ni existen opiniones de consenso entre los expertos que indiquen una mayor eficacia de ninguna de las formulaciones lipídicas nuevas de anfotericina B respecto a la anfotericina B desoxicolato convencional. Una excepción es que la anfotericina B-L ha demostrado causar menos efectos adversos relacionados con la infusión que las otras formulaciones lipídicas o que la anfotericina B convencional.

ANÁLOGOS PIRIMIDÍNICOS

5-fluorocitosina

La 5-fluorocitosina (5-FC) es un análogo fluorado de la citosina y su actividad antifúngica se debe a la conversión rápida en 5-fluorouracilo (5-FU) en el interior de las células fúngicas susceptibles. Parece que se desarrolla una resistencia antifúngica clínica y microbiológica rápida a la monoterapia con 5-FC, por lo que los clínicos la han reservado para estrategias combinadas con el fin de aumentar la acción de otros antifúngicos más potentes. Se cree que la acción fungistática de la 5-FC aumenta la actividad antifúngica de la anfotericina B, sobre todo en localizaciones anatómicas donde la penetración de esta última suele ser subóptima, como el líquido cefalorraquídeo (LCR), las válvulas cardíacas y el cuerpo vitreo. La 5-FC penetra bien en la mayoría de las localizaciones corporales debido a que es una molécula pequeña e hidrosoluble que no se une a proteínas plasmáticas en gran proporción. Una explicación de la sinergia detectada con la combinación de anfotericina B más 5-FC es que los efectos permeabilizantes de la membrana de las bajas

Tabla 260.2 | Antifúngicos recomendados para patógenos fúngicos específicos más comunes

ESPECIES FÚNGICAS	FORMULACIONES DE ANFOTERICINA B	FLUCONAZOL	ITRACONAZOL	VORICONAZOL	POSACONAZOL	ISAVUCONAZOL	FLUCITOSINA	CASPOFUNGINA, MICAFUNGINA O ANIDULAFUNGINA
<i>Aspergillus calidoustus</i>	++	—	—	—	—	—	—	++
<i>Aspergillus fumigatus</i>	+	—	+/-	++	+	++	—	+
<i>Aspergillus terreus</i>	—	—	+	++	+	++	—	+
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	++	+	++	+	+	+	—	—
<i>Candida albicans</i>	+	++	+	+	+	+	++	++
<i>Candida glabrata</i>	+	—	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
<i>Candida krusei</i>	+	—	—	+	+	+	++	++
<i>Candida lusitaniae</i>	—	++	+	+	+	+	+	+
<i>Candida parapsilosis</i>	++	++	+	+	+	+	+	+/-
<i>Coccidioides immitis</i>	++	+	++	+	++	+	—	—
<i>Cryptococcus spp.</i>	++	+	+	+	+	++	—	—
<i>Fusarium spp.</i>	+/-	—	—	++	+	+	—	—
<i>Histoplasma capsulatum</i>	++	+	++	+	+	+	—	—
<i>Mucor spp.</i>	++	—	+/-	—	+	+	—	—
<i>Scedosporium apiospermum</i>	—	—	+/-	+	+	+	+/-	+/-
<i>Scedosporium prolificans</i>	—	—	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-

+/, tratamiento(s) preferido(s); +, normalmente activo; +/-, activo de forma variable; —, normalmente no activo.

concentraciones de anfotericina B facilitan la penetración de la 5-FC en el interior celular. La 5-FC solo está disponible como formulación oral en Estados Unidos, y la posología correcta es de 150 mg/kg/día en cuatro dosis divididas.

La 5-FC puede agravar la mielosupresión en los pacientes con neutropenia y pueden desarrollarse niveles tóxicos cuando se combina con anfotericina B debido a la nefrotoxicidad de esta última y a la reducción del aclaramiento renal que produce la 5-FC. En los pacientes de alto riesgo se requiere monitorizar de forma sistemática la concentración de 5-FC, y deben obtenerse los niveles tras 3-5 días de tratamiento, con el objetivo de lograr un pico menor de 100 µg/ml de 2 h tras la dosis (idealmente, 30-80 µg/ml). Los niveles superiores a 100 µg/ml se asocian con aplasia de la médula ósea. Pueden aparecer uremia, acidosis tubular, leucopenia, trombocitopenia y otros efectos tóxicos en alrededor del 50% de los pacientes en las primeras 2 semanas de tratamiento.

Casi todos los estudios clínicos sobre la 5-FC corresponden a protocolos antifúngicos combinados para la meningitis criptocócica, debido a que su uso en monoterapia tiene una actividad antifúngica bastante débil por causas intrínsecas. El uso de 5-FC para meningitis por *Candida* en recién nacidos prematuros se desaconseja. Un estudio que evaluó los factores de riesgo y la mortalidad de la candidiasis neonatal en lactantes muy prematuros mostró que los lactantes con meningitis candidiásica que recibieron anfotericina B en combinaciones con 5-FC requerían más tiempo para lograr la esterilización del LCR en comparación con los que recibieron anfotericina B en monoterapia.

AZOLES

Los antifúngicos azólicos inhiben el citocromo P450_{14DM} fúngico (denominado también lanosterol 14α-desmetilasa), que cataliza un paso final de la biosíntesis del ergosterol de la membrana celular fúngica. De los más antiguos de primera generación, el itraconazol es activo contra *Aspergillus*, pero el fluconazol no lo es, ni tampoco contra otras levaduras. Los triazoles de segunda generación (voriconazol, posaconazol y isavuconazol) tienen un espectro ampliado de acción antifúngica, que engloba actividad contra mohos, y suelen tener una mayor actividad antifúngica *in vitro*.

Fluconazol

El fluconazol es fungistático y esta actividad no se ve influida por la concentración una vez que se supera la concentración fungística máxima (independiente de concentración), a diferencia de la actividad fungicida dependiente de concentración de la anfotericina B. Se dispone de fluconazol en forma oral o intravenosa, y la administración oral tiene una biodisponibilidad de alrededor del 90% respecto a la intravenosa. El fluconazol pasa a los tejidos y los líquidos muy rápido, debido probablemente a su lipofilia relativamente baja y a que se une a las proteínas plasmáticas en un grado limitado. Sus concentraciones son 10-20 veces mayores en la orina que en la sangre, lo que lo convierte en un fármaco ideal para tratar las infecciones fúngicas del aparato urinario. Las concentraciones en el LCR y el humor vítreo son de alrededor del 80% de las detectadas simultáneamente en la sangre.

La conversión simple de la dosis correspondiente a adultos de fluconazol basándose en el peso es inadecuada para los pacientes pediátricos. El aclaramiento del fluconazol suele ser más rápido en los niños que en los adultos, con una semivida plasmática media de unas 20 h en niños y de alrededor de 30 h en pacientes adultos. Por tanto, para lograr una exposición comparable en pacientes pediátricos, básicamente hay que duplicar la posología diaria de fluconazol. La posología pediátrica correcta del fármaco debería ser proporcionalmente mayor que en los adultos, por lo general de 12 mg/kg/día. En los recién nacidos, el volumen de distribución es mucho mayor y más variable que en los lactantes y los niños, por lo que se requiere duplicar la posología en pacientes neonatales para lograr unas concentraciones plasmáticas comparables. Se cree que este mayor volumen de distribución se debe a la mayor cantidad de agua corporal que existe en el volumen corporal total de los recién nacidos. Un estudio farmacocinético realizado en lactantes prematuros sugiere que se requieren dosis de mantenimiento de fluconazol de 12 mg/kg/día para lograr exposiciones similares a las de los niños mayores y adultos. Además, una dosis de carga de 25 mg/kg en neonatos ha logrado unas concentraciones de estado de equilibrio de forma más precoz. Aunque esta dosis de carga de fluconazol se ha estudiado en pacientes adultos y neonatales, este enfoque nunca se ha estudiado formalmente en niños. Los efectos secundarios del fluconazol son infrecuentes, pero suelen consistir en molestias digestivas (vómitos, diarrea, náuseas) y exantema cutáneo.

El fluconazol desempeña un papel destacado en el tratamiento de la candidiasis invasiva. Las directrices de consenso sugieren que el uso del fluconazol fungistático para candidiasis invasiva es una alternativa aceptable

a la equinocandina como tratamiento inicial en pacientes seleccionados, incluyendo aquellos que no están en estado crítico ni se sospeche que tengan una *Candida* resistente al fluconazol. Aunque la mayoría de las cepas de *Candida albicans* mantienen la sensibilidad al fluconazol, para algunas especies de *Candida* no es el fármaco ideal: *C. krusei* suele ser resistente, y *C. glabrata* lo es a menudo. Cuando se trata la infección causada por estas especies de *Candida*, es fundamental emplear una equinocandina o anfotericina B en lugar de fluconazol. No se ha confirmado el papel del tratamiento antifúngico combinado con fluconazol y otro antifúngico contra la candidiasis invasiva.

La profilaxis con fluconazol para prevenir la candidiasis neonatal sigue siendo un tema controvertido. En el primer ensayo clínico aleatorizado con doble enmascaramiento realizado con 100 lactantes que pesaban menos de 1.000 g al nacer, los que recibieron fluconazol durante 6 semanas tuvieron menor colonización fúngica y desarrollaron menos casos de infección fúngica invasiva (0 frente al 20%) en comparación con el placebo. Otros estudios han obtenido unos resultados alentadores parecidos y han demostrado que el uso de profilaxis con fluconazol durante 4-6 semanas en lactantes de alto riesgo no incrementa la incidencia de colonización fúngica ni las infecciones causadas por especies de *Candida* resistentes al fluconazol de forma nativa. Un gran ensayo más reciente estudió la profilaxis con fluconazol en neonatos de peso extremadamente bajo al nacer en escuelas de educación infantil con una incidencia más baja de candidiasis y encontró que la profilaxis con fluconazol llevó a una menor incidencia de candidiasis, pero no tuvo efecto sobre la mortalidad. No se aconseja la aplicación universal de esta estrategia en todas las unidades neonatales, porque la tasa de infecciones por *Candida* es muy variable entre los centros. Las guías de consenso actualmente recomiendan la profilaxis con fluconazol solo en centros con tasas elevadas (superiores al 10%) de candidiasis neonatal.

Itraconazol

En comparación con el fluconazol, el itraconazol aporta el beneficio de ser activo contra el género *Aspergillus*, pero tiene varias limitaciones prácticas, como una absorción oral errática en pacientes de alto riesgo, además de unas interacciones farmacológicas significativas. Estas preocupaciones farmacocinéticas se han resuelto con una formulación intravenosa (ahora ya no disponible) y con una solución oral de mejor absorción para sustituir las impredecibles cápsulas que se utilizaban antes. El itraconazol tiene un volumen de distribución elevado y se acumula en los tejidos. Además, es probable que los niveles unidos a los tejidos tengan más relevancia clínica para el tratamiento de la infección que la concentración sérica. La disolución y la absorción del itraconazol se ven afectadas por el pH gástrico. Los pacientes con aclorhidria o que toman antagonistas de los receptores H₂ podrían tener una menor absorción, mientras que la coadministración de la cápsula con bebidas ácidas, como las colas o el zumo de arándanos, puede aumentar la absorción. La administración con los alimentos aumenta de forma significativa la absorción de la formulación en cápsulas, pero la nueva suspensión oral con una base de ciclodextrina se absorbe mejor con el estómago vacío.

Los efectos secundarios son relativamente escasos y pueden consistir en náuseas y vómitos (10%), elevación de las transaminasas (5%) y edema periférico. Se han notificado casos en adultos de desarrollo de miocardiopatía. Debido a las interacciones farmacológicas significativas, el uso previo o simultáneo de rifampicina, difenilhidantoína, carbamazepina y fenobarbital debería evitarse.

El itraconazol está indicado para el tratamiento de infecciones menos graves por micosis endémicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis), así como para la profilaxis contra las infecciones fúngicas invasivas en pacientes de alto riesgo. La pléthora de interacciones farmacológicas convierte al itraconazol en un problema en los pacientes complejos que reciben otras medicaciones. Al igual que con la mayoría de los antifúngicos azoles, la monitorización de la concentración sérica del itraconazol es un principio básico en el manejo (por lo general, los niveles de itraconazol deben ser mayores de 0,5-1 µg/ml; niveles mayores de 5 µg/ml pueden estar asociados con un aumento de la toxicidad). Las concentraciones deben revisarse tras 1-2 semanas del tratamiento para asegurar una exposición al fármaco adecuada. Cuando se mide mediante cromatografía líquida de alta presión, se notifican tanto el itraconazol como su metabolito hidroxitraconazol bioactivo, cuya suma debe tenerse en cuenta al evaluar los niveles del fármaco. El itraconazol ya no se recomienda para el tratamiento primario de la aspergilosis invasiva.

Voriconazol

El voriconazol es un triazol de segunda generación y un derivado sintético del fluconazol. Su espectro de actividad suele ser igual al del itraconazol y su alta biodisponibilidad a la del fluconazol. Hay que destacar que es

fungicida contra *Aspergillus* y fungistático contra *Candida*. Se metaboliza ampliamente en el hígado y tiene una biodisponibilidad oral cercana al 90%. Las enzimas del citocromo P-450 2C19 (CYP2C19) parecen desempeñar un papel destacado en el metabolismo del voriconazol y los polimorfismos de CYP2C19 se asocian con un metabolismo lento del fármaco. Hasta el 20% de los asiáticos no indios tienen una actividad baja de CYP2C19 y desarrollan niveles de voriconazol hasta cuatro veces mayores que los de las personas homocigotas, lo que puede causar más toxicidad.

El voriconazol está disponible como comprimido y suspensión orales, así como en solución intravenosa. En los adultos, el voriconazol presenta una farmacocinética no lineal, tiene una semivida variable de alrededor de 6 h, con una amplia variabilidad entre los pacientes respecto a su concentración sanguínea, y logra una buena penetración en el LCR. A diferencia de lo que sucede en adultos, la eliminación del voriconazol en los niños es lineal. Un estudio farmacocinético multicéntrico y poblacional sobre seguridad que analizó la posología del voriconazol intravenoso en pacientes pediátricos inmunodeprimidos demostró que el peso corporal influía más que la edad a la hora de explicar la variabilidad de la farmacocinética del voriconazol, que debe administrarse en dosis mayores en los pacientes pediátricos que en los adultos. La carga en los adultos se realiza con 6 mg/kg/dosis, tras lo que se pasa a una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg/dosis, pero los niños deberían empezar y continuar con 9 mg/kg/dosis (v. tabla 260.1) y seguir con una dosis de mantenimiento de 8 mg/kg/dosis. Es fundamental comprender esta necesidad de una dosis mayor al tratar a los niños, que se debe a una farmacocinética básicamente distinta del fármaco en los pacientes pediátricos. Para el éxito terapéutico es fundamental lograr valores séricos de voriconazol de 1-2 µg/ml o mayores. El voriconazol oral se absorbe mejor con el estómago vacío. Por lo general, se prefiere lograr una concentración mínima mayor que la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo infectante, pero los niveles mucho mayores de voriconazol se han asociado a toxicidad (generalmente más de 6 µg/ml). Sin embargo, muchos estudios han mostrado una relación inconsistente entre la dosis y los niveles de concentración, subrayando la necesidad de un seguimiento estrecho tras el esquema de dosis inicial y posterior ajuste de dosis según sea necesario en cada paciente. Los principales efectos secundarios del voriconazol consisten en alteraciones visuales reversibles y dependientes de la dosis (aumento del brillo, visión borrosa) en hasta un 33% de los pacientes, elevación de las transaminasas hepáticas al aumentar la posología y reacciones cutáneas ocasionales cuya causa probable es la fotosensibilización. En algunos casos raros a largo plazo (media de 3 años de tratamiento), esta fototoxicidad del voriconazol se ha convertido en carcinoma cutáneo de células escamosas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con voriconazol en pacientes que experimenten fototoxicidad crónica.

El ensayo clínico prospectivo más extenso sobre el voriconazol como tratamiento primario para la aspergilosis invasiva comparó un tratamiento inicial aleatorizado con el fármaco respecto a la anfotericina B y demostró una respuesta y una supervivencia mejores con el voriconazol. *En la actualidad, este fármaco se recomienda en las directrices como tratamiento primario de elección contra la aspergilosis invasiva.* El voriconazol también está indicado para el tratamiento de la candidiasis, pero su naturaleza fungistática hace que a menudo sea subóptimo para tratar a los pacientes en estado crítico o con neutropenia, en los que los antifúngicos de elección son las equinocandinas.

Posaconazol

El posaconazol es un triazol de segunda generación que es un derivado del itraconazol y está disponible en suspensión oral, en una formulación intravenosa y en comprimido de liberación mantenida. El espectro antimicrobiano del posaconazol es similar al del voriconazol; sin embargo, el primero es activo frente a *Zygomycetes* como mucormicosis, y el voriconazol no tiene actividad contra las infecciones por este moho concreto.

Una absorción efectiva de la suspensión oral requiere que se tome el fármaco junto con comida, idealmente con una dieta sin grasa, el posaconazol en un estómago vacío presentará aproximadamente un cuarto de la absorción frente a si se administra junto con alimentos, lo que subraya la relevancia de la dieta para aumentar los niveles séricos del posaconazol en suspensión oral (en oposición a lo que ocurre con el voriconazol). La exposición al posaconazol se maximiza con bebidas ácidas, la administración en dosis divididas y la ausencia de inhibidores de la bomba de protones. La formulación en comprimidos tiene una mejor absorción debido a su liberación retardada en el intestino delgado, pero la absorción seguirá aumentando ligeramente con los alimentos. Si el paciente puede tomar los comprimidos grandes, el comprimido de liberación prolongada es la forma preferida debido a la capacidad de obtener fácilmente niveles del fármaco más altos y estables. Debido al bajo pH (menor de 5) del

posaconazol i.v., se requiere un catéter venoso central para su administración. La formulación intravenosa contiene solo cantidades ligeramente inferiores de ciclodextrina en comparación con el voriconazol, por lo que existen preocupaciones teóricas similares sobre la acumulación renal. El posaconazol provoca reacciones hepáticas transitorias, como elevaciones leves o moderadas de las transaminasas hepáticas, de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina total.

La posología pediátrica correcta del posaconazol no se conoce, porque los estudios iniciales aún están en marcha. En pacientes adultos, las dosis superiores a 800 mg/día no provocan un aumento de la concentración sérica, y la división de la dosis diaria en 3-4 dosis/día produce unos niveles séricos mayores que una pauta de 1-2 veces al día cuando se utiliza suspensión oral. Al igual que con el itraconazol y el voriconazol, deben monitorizarse las concentraciones séricas para lograr un valor de 0,7 µg/ml o mayor.

En un ensayo clínico internacional, aleatorizado y con enmascaramiento simple de posaconazol frente a fluconazol o itraconazol en pacientes neutropénicos sometidos a quimioterapia para leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos, el posaconazol fue mejor a la hora de prevenir las infecciones fúngicas invasivas. El número de pacientes que tuvieron aspergilosis invasiva fue menor en el grupo de posaconazol y la supervivencia fue mucho mayor en los que recibieron el fármaco, en comparación con fluconazol o itraconazol. Otro ensayo clínico aleatorizado multicéntrico internacional, con doble enmascaramiento, realizado con pacientes sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y enfermedad de injerto contra el huésped demostró que el posaconazol no era inferior que el fluconazol a la hora de prevenir las infecciones fúngicas invasivas. *El posaconazol está aprobado para la profilaxis contra las infecciones fúngicas invasivas, pero ha mostrado una gran eficacia en la experiencia clínica frente a las infecciones recalcitrantes por mohos.*

En pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) e infección fúngica invasiva demostrada y refractaria al tratamiento estándar, el posaconazol ha demostrado tolerarse bien y ser bastante eficaz. Este fármaco podría ser muy útil en esta población de pacientes, en la que se requiere un tratamiento a largo plazo con un fármaco oral.

Isavuconazol

El isavuconazol es un triazol que fue aprobado por la FDA en marzo de 2015 para el tratamiento de aspergilosis invasiva y mucormicosis invasiva con fórmulas orales (solo en cápsulas) e intravenosas. El isavuconazol tiene un espectro antifúngico similar al del voriconazol y cierta actividad frente a los *Zygomycetes* (aunque no tan potente frente a *Zygomycetes* como el posaconazol). Un ensayo clínico en fase 3 en pacientes adultos demostró no ser inferior al voriconazol frente a la aspergilosis invasiva y otras infecciones por hongos, mientras que otro estudio mostró una buena actividad clínica frente a la mucormicosis. El isavuconazol se administra como sulfato de isavuconazonio. La dosis en pacientes adultos es de 200 mg de isavuconazol (equivalente a 372 mg de sulfato de isavuconazonio) cada 8 h durante 2 días (seis dosis), seguida de 200 mg una vez al día para la dosis de mantenimiento. La vida media es larga (superior a 5 días), presenta una biodisponibilidad del 98% en los adultos y no se ha informado de ningún efecto de los alimentos sobre el isavuconazol oral. A diferencia del voriconazol, la formulación intravenosa no contiene el vehículo ciclodextrina, lo que posiblemente lo hace más atractivo en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia preliminar sugiere una tasa mucho más baja de fotosensibilidad y de trastornos de la piel, así como de trastornos visuales, en comparación con el voriconazol. No existen datos específicos de dosis pediátricas para el isavuconazol; sin embargo, se están iniciando ensayos farmacocinéticos pediátricos.

EQUINOCANDINAS

Las equinocandinas son una clase de antifúngicos que interfiere en la biosíntesis de la pared celular mediante la inhibición no competitiva de la 1,3-β-D-glucano sintasa, una enzima presente en los hongos, pero ausente en las células de mamíferos. El 1,3-β-glucano es un polisacárido esencial de la pared celular y proporciona integridad estructural a la pared celular fúngica. Las equinocandinas suelen ser fungicidas *in vitro* contra el género *Candida*, aunque no tan rápidos como la anfotericina B, y son fungistáticas contra *Aspergillus*. Esta clase de fármacos no se metabolizan a través del sistema enzimático CYP, lo que reduce algunas de las interacciones farmacológicas y efectos secundarios observados con la clase de los azoles. Las equinocandinas parecen tener un efecto antifúngico fungicida prolongado y dependiente de la dosis sobre *C. albicans*, en comparación con el fluconazol, que es fungistático. Hay tres compuestos de esta clase (caspofungina, micafungina y anidulafungina) que están aprobados por la FDA para su uso. Debido al gran tamaño de las moléculas, las equinocandinas solo están disponibles en formulación intravenosa. Dado que

el 1,3- β -glucano es un objetivo selectivo presente solo en las paredes celulares fúngicas y no en las células de los mamíferos, la toxicidad del fármaco es mínima sin una mielotoxicidad o nefrotoxicidad aparente con estos agentes. *Las equinocandinas son el tratamiento principal preferido para la candidiasis invasiva.*

Caspofungina

En la actualidad, no se conoce cuál es la máxima dosis tolerada ni la máxima duración del tratamiento determinada por la toxicidad para la caspofungina. Lo habitual es comenzar con una dosis de carga seguida de una dosis diaria de mantenimiento menor (70 mg seguidos de 50 mg/día en pacientes adultos). Gran parte de la acumulación de la dosis se logra en la primera semana de administración, y la insuficiencia renal tiene poco efecto sobre la farmacocinética de la caspofungina. Este fármaco se ha evaluado con el doble de la dosis recomendada (100 mg/día en adultos), sin observar efectos adversos, y no está claro si una dosis superior de este fármaco relativamente seguro aumenta su eficacia clínica.

La farmacocinética es ligeramente distinta en los niños, de modo que los niveles de caspofungina son menores en los niños pequeños y su semivida es más corta. Un estudio ha evaluado la farmacocinética de la caspofungina en los niños con neutropenia y ha demostrado que en los pacientes que recibían 50 mg/m²/día (máximo, 70 mg/día) los niveles eran similares a los de los adultos que recibían 50 mg/día y se mantenían constantes entre los distintos rangos de edad. En este estudio, la posología basada en el peso (1 mg/kg/día) era subóptima cuando se comparaba con pautas basadas en la superficie corporal, por lo que la posología adecuada de la caspofungina sería de una dosis de carga de 70 mg/m²/día, seguida por una dosis diaria de mantenimiento de 50 mg/m²/día.

La caspofungina se ha aprobado para la aspergilosis refractaria o para la intolerancia a otros tratamientos y para la candidemia, así como para otras localizaciones de infecciones invasivas por *Candida*. En el estudio clínico central, los pacientes con aspergilosis invasiva aguda recibieron un tratamiento de rescate después del fracaso del tratamiento primario, y quienes recibieron el fármaco tuvieron una respuesta favorable del 41% con caspofungina. En un ensayo clínico multicéntrico realizado con pacientes que tenían candidiasis invasiva, el 73% de los pacientes que recibieron caspofungina tuvieron una respuesta favorable al final del tratamiento, en comparación con el 62% en el grupo de anfotericina B. Hay que destacar que el tratamiento con caspofungina obtuvo los mismos resultados favorables que el de anfotericina B para todas las principales especies de *Candida*, pero otros estudios han mostrado que algunas infecciones por *C. parapsilosis* no se resuelven con tanta eficacia con una equinocandina. La caspofungina también se ha evaluado frente a la anfotericina B liposómica en el tratamiento empírico de los pacientes con fiebre persistente y neutropenia, y no ha sido inferior que la anfotericina B liposómica en más de 1.000 pacientes.

Se ha descrito que la caspofungina en niños es segura. Su farmacocinética se ha evaluado en lactantes mayores y niños pequeños en dosis de 50 mg/m²/día y se ha observado que es similar a la dosis de 50 mg/día en adultos. La caspofungina se ha usado en recién nacidos fuera de sus indicaciones aprobadas como monoterapia o como tratamiento complementario para los casos refractarios de candidiasis diseminada. Los recién nacidos con candidiasis invasiva tienen un mayor riesgo de afectación del sistema nervioso central; no se sabe si la posología estudiada de caspofungina proporciona una exposición suficiente para penetrar en el sistema nervioso central a los niveles necesarios para curar la infección. Por tanto, la caspofungina no se recomienda como monoterapia en la candidiasis neonatal.

Micafungina

La farmacocinética de la micafungina se ha evaluado en niños y lactantes de corta edad. Se ha observado una relación inversa entre la edad y el aclaramiento, en la que el aclaramiento sistémico medio era significativamente mayor y la semivida media significativamente más corta en pacientes de 2-8 años en comparación con los de 9-17 años. Por tanto, la posología de la micafungina en los niños depende de la edad y debe ser mayor en niños menores de 8 años. Para lograr unas exposiciones a micafungina equivalentes a las de los adultos que reciben 100, 150 y 200 mg/día, como se ha observado con perfiles de estimulación, los niños requieren dosis superiores a 3 mg/kg.

Varios estudios farmacocinéticos sobre la micafungina en lactantes a término y prematuros han demostrado que el fármaco en los lactantes tiene una semivida más corta y un aclaramiento más rápido en comparación con los datos publicados en niños mayores y adultos. Estos resultados sugieren que los lactantes de menor edad deberían recibir 10 mg/kg/día de micafungina si se usa para tratar la candidiasis invasiva.

El perfil de seguridad de la micafungina es óptimo cuando se compara con otros fármacos antifúngicos. Varios ensayos clínicos, incluidos aquellos en los que se usó la micafungina para el tratamiento de la candidiasis

localizada e invasiva, así como los de profilaxis en pacientes después de trasplante de células progenitoras, han demostrado menos efectos adversos en comparación con la anfotericina B liposómica y el fluconazol. Los efectos adversos más frecuentes que presentaron estos pacientes se relacionaron con el aparato digestivo (náuseas, diarrea). Se han descrito reacciones de hipersensibilidad con la micafungina, y las enzimas hepáticas se elevan en el 5% de los pacientes que reciben este agente. También se han identificado casos de hiperbilirrubinemia, insuficiencia renal y anemia hemolítica relacionados con el uso de micafungina en la vigilancia poscomercialización del fármaco.

Un estudio multinacional no comparativo y sin enmascaramiento realizado en pacientes adultos y pediátricos con diversos trastornos evaluó el uso de micafungina en monoterapia y en tratamiento combinado en 225 pacientes con aspergilosis invasiva. De los pacientes que solo recibieron micafungina, se observaron respuestas favorables en el 50% del grupo de tratamiento primario y en el 41% del grupo de tratamiento de rescate.

La micafungina en posologías de 100 y 150 mg/día tampoco resultó inferior que la caspofungina en un ensayo clínico aleatorizado internacional con doble enmascaramiento realizado en adultos con candidemia o candidiasis invasiva, y se observó que era mejor que el fluconazol en la prevención de infecciones fúngicas invasivas en un estudio aleatorizado efectuado en adultos sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

De los tres fármacos de la clase de las equinocandinas, la micafungina ha sido el más estudiado en los niños, incluidos varios estudios farmacocinéticos en recién nacidos. Un subestudio pediátrico que formaba parte de un ensayo clínico multinacional, aleatorizado y con doble enmascaramiento que comparó la micafungina (2 mg/kg/día) con anfotericina B liposómica (3 mg/kg/día) como tratamiento de primera línea para la candidiasis invasiva demostró un éxito similar para ambos fármacos. Por lo general, la micafungina se toleró mejor que la anfotericina B liposómica, como lo demostró la presencia de menos efectos adversos que motivasen una interrupción del tratamiento.

Anidulafungina

La anidulafungina tiene la semivida más prolongada de todas las equinocandinas (alrededor de 18 h). En un estudio realizado con 25 niños neutropénicos que recibieron anidulafungina como tratamiento empírico, 4 pacientes del grupo que recibió 0,75 mg/kg/día presentaron efectos adversos como eritema y exantema faciales, elevación del nitrógeno ureico sanguíneo, fiebre e hipotensión. En un estudio farmacocinético en recién nacidos y lactantes de corta edad, se lograron exposiciones a la anidulafungina comparables a las de los adultos con dosis de 1,5 mg/kg/día (dosis de carga de 3 mg/kg). Un lactante de esta cohorte tratado con membrana de oxigenación extracorpórea logró la menor exposición, lo que sugiere la necesidad de ajustar las dosis en dicha población.

Un ensayo clínico aleatorizado con doble enmascaramiento en pacientes adultos sin neutropenia y con candidiasis invasiva demostró que la anidulafungina no era inferior que el fluconazol en el tratamiento de la candidiasis invasiva. En este estudio, la incidencia y los tipos de efectos adversos fueron similares en ambos grupos, y la mortalidad por todas las causas combinadas fue del 31% en el grupo del fluconazol, frente al 23% en el de anidulafungina. En la actualidad, no se dispone de estudios clínicos sobre la anidulafungina en pacientes pediátricos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 261

Candida

Jessica E. Ericson y Daniel K. Benjamin, Jr.

La candidiasis engloba muchos síndromes clínicos que pueden estar causados por varias especies de *Candida*. La candidiasis invasiva (infecciones por *Candida* de la sangre y otros líquidos corporales estériles) es una causa destacada de mortalidad relacionada con infección en pacientes inmunodeprimidos hospitalizados.

Candida aparece con tres aspectos morfológicos: **blastosporos** ovales o redondos, o **células levaduriformes** (de 3-6 mm de diámetro); **clamidosporos** de doble pared (de 7-17 mm de diámetro), generalmente situados

en el extremo final de una seudohifa, y **seudomicelios**, que son masas de seudohifas y representan la fase tisular de *Candida*. Las **seudohifas** son procesos filamentosos que sobresalen de la célula fúngica sin la conexión citoplasmática de una verdadera hifa. *Candida* crece en condiciones aeróbicas en medios de laboratorio de rutina, aunque su incubación puede necesitar varios días.

Candida albicans es la responsable de la mayoría de las infecciones humanas, pero cada vez es más frecuente aislar *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Candida glabrata* y algunas otras especies en niños hospitalizados. Son importantes las pruebas de identificación y sensibilidad de las especies debido a la frecuencia creciente de resistencia al fluconazol y el aumento en la prevalencia de especies de *Candida* no *albicans*. *Candida auris* es un patógeno invasivo multirresistente emergente que tiene una presencia mundial y afecta a pacientes inmunocomprometidos; se ha notificado la propagación nosocomial.

El tratamiento de las infecciones invasivas por *Candida* se ha complicado con la aparición de cepas no *albicans*. La amfotericina B desoxicolato es inactiva frente a alrededor del 20% de las cepas de *C. lusitaniae*. El fluconazol es útil para muchas infecciones por *Candida*, pero es inactivo frente a todas las cepas de *C. krusei* y al 5-25% de las de *C. glabrata*. Se recomienda realizar pruebas de sensibilidad en estas cepas clínicas.

261.1 Infecciones neonatales

Jessica E. Ericson y Daniel K. Benjamin, Jr.

Candida es una causa frecuente de infecciones de la mucosa oral (**muguet**) y de la piel del perine (**dermatitis candidiásica del pañal**) en lactantes de corta edad. Algunas presentaciones infrecuentes son la **candidiasis cutánea congénita**, causada por una infección ascendente hacia el útero durante la gestación y la **dermatitis fungica invasiva**, una infección cutánea posnatal que causa hemocultivos positivos. La candidiasis invasiva es una complicación infecciosa frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) debido a la mayor supervivencia de los lactantes muy prematuros.

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Candida* constituye la tercera causa más frecuente de septicemia en lactantes prematuros. La incidencia acumulada es menor del 0,3% entre los lactantes que pesan más de 2.500 g al nacer ingresados en UCIN. La incidencia acumulada aumenta al 8% en los lactantes que pesan menos de 750 g al nacer. Además, la incidencia varía en gran medida entre las distintas UCIN. En la Neonatal Research Network patrocinada por los National Institutes of Health, la incidencia acumulada de candidiasis entre los lactantes que pesan menos de 1.000 g al nacer es de 2 a 28%. La colonización se asocia a un aumento significativo del riesgo de infección futura por *Candida* invasiva. Hasta el 10% de los lactantes a término se colonizan debido a la transmisión vertical desde la madre en el parto, con unas tasas ligeramente mayores de colonización en lactantes prematuros. Las tasas de colonización aumentan a más del 50% entre los lactantes ingresados en la UCIN hacia el mes de edad. Los antagonistas de los receptores H₂, los corticoides y los antibióticos de amplio espectro facilitan la colonización por *Candida* y su sobrecrecimiento.

Entre los principales factores de riesgo de candidiasis invasiva en recién nacidos hay que citar la prematuridad, el bajo peso al nacimiento, la administración de antibióticos de amplio espectro, la cirugía abdominal, la intubación endotraqueal y la presencia de un catéter venoso central.

PATOGENIA

La inmadurez inmunitaria junto con un desarrollo insuficiente de la capa cutánea, la necesidad de medidas invasivas (tubos endotraqueales, catéteres venosos centrales) y la exposición a antibióticos de amplio espectro hacen que los lactantes prematuros tengan un gran riesgo de candidiasis invasiva. Los lactantes prematuros también tienen un riesgo elevado de perforaciones intestinales espontáneas y de enterocolitis necrosante. Ambas afecciones requieren cirugía abdominal, exposición prolongada a antibióticos de amplio espectro y nutrición parenteral total que precisa la colocación de catéteres venosos centrales. Cada uno de estos factores aumenta el riesgo de candidiasis invasiva, al disminuir las barreras fisiológicas que protegen frente a la infección invasiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gravedad de las manifestaciones de la candidiasis neonatal varía del muguet oral y la dermatitis del pañal por *Candida* (v. cap. 261.2) a la candidiasis invasiva que puede manifestarse con una sepsis abrumadora (v. cap. 261.3). Los signos de candidiasis invasiva en los recién nacidos prematuros suelen ser inespecíficos y consisten en inestabilidad térmica, letargo, apnea, hipotensión, dificultad respiratoria, distensión abdominal y trombocitopenia.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) es frecuente y corresponde a un cuadro de meningoencefalitis. Las infecciones por *Candida* que afectan al SNC suelen causar abscesos que no provocan alteraciones significativas de los parámetros del líquido cefalorraquídeo (leucocitos, glucosa, proteínas) aun en presencia de infección del SNC. La endoftalmatitis es una complicación infrecuente que afecta a menos del 5% de los recién nacidos con candidiasis invasiva. Además, la candidemia se asocia a un mayor riesgo de retinopatía de la prematuridad grave. La candidiasis invasiva suele complicarse con una afectación renal, que puede limitarse a una candiduria o manifestarse con una infiltración difusa de *Candida* en todo el parénquima renal, o bien por la presencia de *Candida* y detritos en el sistema colector. Debido a la baja sensibilidad de los hemocultivos para *Candida*, la candiduria debe considerarse un marcador sustituto de la candidemia en bebés prematuros. Otros órganos afectados son el corazón, los huesos, las articulaciones, el hígado y el bazo.

DIAGNÓSTICO

Las infecciones mucocutáneas se diagnostican en la mayoría de las ocasiones por la exploración física directa. El raspado de las lesiones cutáneas puede evaluarse mediante microscopía después de su tinción con Gram o de una suspensión en KOH. El diagnóstico definitivo de una enfermedad invasiva requiere la demostración histológica del hongo en muestras tisulares o su recuperación a partir de líquidos corporales normalmente estériles. Los parámetros hematológicos son sensibles, pero inespecíficos. Aunque más del 80% de los lactantes prematuros con candidiasis invasiva tienen trombocitopenia, esta también se produce en el 75% de los lactantes prematuros con sepsis bacteriana por gramnegativos y casi en el 50% de los lactantes con sepsis bacteriana por grampositivos. Los hemocultivos tienen una sensibilidad muy baja para la candidiasis invasiva. En un estudio de candidiasis demostrada por autopsia en pacientes adultos, la sensibilidad de los hemocultivos múltiples para detectar la enfermedad en un único órgano fue del 28%. Los volúmenes de los hemocultivos en los recién nacidos suelen ser de tan solo 0,5-1 ml, por lo que la sensibilidad en esta población es menor sin lugar a dudas. El volumen de los hemocultivos debería maximizarse todo lo posible para aumentar la sensibilidad. Medios específicos para hongos pueden mejorar la sensibilidad cuando *Candida* está presente como una coinfección con bacterias y también puede disminuir el tiempo hasta la positividad, acelerando el diagnóstico.

La evaluación de los recién nacidos en presencia de candidemia documentada debería constar de una ecografía o una TC craneal para evaluar la presencia de abscesos, una ecografía hepática, renal y esplénica, una ecocardiografía, una exploración oftalmológica, una punción lumbar y un urocultivo. Estas pruebas son necesarias para determinar si está infectado más de un sistema orgánico, que suele ser lo más frecuente.

PROFILAXIS

En las UCIN con una incidencia alta de candidiasis invasiva debería considerarse una profilaxis con fluconazol en lactantes de que pesan menos de 1.000 g al nacer como método coste-efectivo en la reducción de candidiasis invasiva. La administración de fluconazol a dosis de 3 o 6 mg/kg/dosis dos veces por semana disminuye la tasa de colonización por especies de *Candida* y de infecciones micóticas invasivas. No se ha demostrado que con esta posología aumente la frecuencia de infecciones causadas por cepas resistentes a fluconazol, pero se ha sugerido el uso de una clase de antimicóticos alternativa para esta clase de brotes micóticos intercurrentes.

TRATAMIENTO

Cuando no hay manifestaciones sistémicas, el tratamiento antifúngico tópico es el tratamiento de elección para la candidiasis cutánea congénita en lactantes a término. Esta forma de candidiasis en lactantes prematuros puede progresar a una enfermedad sistémica, por lo que se requiere tratamiento sistémico.

Se debería hacer todo lo posible para retirar o sustituir los catéteres venosos centrales una vez que se confirme el diagnóstico de candidemia. El retraso de su extracción se ha asociado de forma sistemática con una mayor morbilidad (p. ej., malos resultados del desarrollo neurológico).

Tabla 261.1

Posología de fármacos antifúngicos en lactantes* y número de pacientes menores de 1 año estudiados con los parámetros farmacocinéticos descritos

FÁRMACO	LACTANTES ESTUDIADOS	POSOLOGÍA SUGERIDA
Anfotericina B desoxicolato	27	1 mg/kg/día
Anfotericina B en complejo lipídico	28	5 mg/kg/día
Anfotericina B liposómica	17	5 mg/kg/día
Anfotericina B en dispersión coloidal	0	5 mg/kg/día
Fluconazol†	65	12 mg/kg/día
Micafungina‡	138	10 mg/kg/día
Caspofungina§	22	50 mg/m ² /día
Anidulafungina‡	15	1,5 mg/kg/día

*La posología de voriconazol no se ha estudiado en unidades neonatales.

†Una dosis de carga de 25 mg/kg de fluconazol es necesaria para lograr concentraciones séricas terapéuticas en los primeros días del tratamiento.

‡La micafungina se ha estudiado en lactantes <120 días de vida con esta posología.

§La caspofungina y la anidulafungina deberían evitarse por lo general, porque no se ha estudiado cuál es la posología suficiente para penetrar en el tejido cerebral.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos controlados y aleatorizados de suficiente potencia para orientar la duración y el tipo de tratamiento, el tratamiento antifúngico sistémico debería administrarse durante 21 días desde el último cultivo positivo para *Candida* en los lactantes. El tratamiento antimicótico debería elegirse sobre la base de la susceptibilidad de cada hongo. La anfotericina B desoxicolato ha sido el pilar fundamental del tratamiento para la candidiasis sistémica y es activa tanto contra levaduras como contra las formas miceliales. La nefrototoxicidad, la hipopotasemia y la hipomagnesemia son frecuentes, pero la anfotericina B desoxicolato se tolera mejor en recién nacidos que en pacientes adultos. *C. lusitaniae* es un patógeno infrecuente en recién nacidos que es resistente a la anfotericina B desoxicolato. La anfotericina liposomal se asocia a peores resultados en los lactantes y solo debería usarse cuando puede descartarse con fiabilidad la afectación del aparato urinario. Es particularmente útil para las infecciones del aparato urinario y alcanza concentraciones altas en la orina. Debe administrarse una dosis de carga para alcanzar concentraciones séricas terapéuticas a tiempo. El fluconazol es inactivo contra todas las cepas de *C. krusei* y algunas de *C. glabrata*. Además, en los centros en los que se usa profilaxis con fluconazol, debería usarse para el tratamiento otro fármaco, como anfotericina B desoxicolato. Las equinocandinas tienen una actividad excelente contra la mayoría de las especies de *Candida* y se han usado con éxito en pacientes con microorganismos o en quienes han fracasado otros tratamientos. Varios estudios han descrito la farmacocinética de los antifúngicos en los lactantes (tabla 261.1).

PRONÓSTICO

Las cifras descritas de mortalidad después de una candidiasis invasiva en lactantes prematuros han estado de forma constante alrededor del 20% en estudios a gran escala, pero pueden ser tan elevadas como el 50% en lactantes que pesan menos de 1.500 g en el nacimiento. La candidiasis también se asocia con malos resultados del desarrollo neurológico, neuropatía crónica y casos graves de retinopatía de la prematuridad.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

261.2 Infecciones en niños y adolescentes inmunocompetentes

Jessica E. Ericson y Daniel K. Benjamin, Jr.

CANDIDIASIS ORAL

El muguet oral es una infección superficial de las mucosas que afecta a alrededor del 2-5% de los recién nacidos sanos. *C. albicans* es la especie aislada con más frecuencia. El muguet oral puede aparecer ya a los 7-10

días de vida. El uso de antibióticos, sobre todo en el primer año de vida, puede causar muguet recidivante o persistente. Se caracteriza por la presencia de un material blanco nacarado similar a la cuajada visible en la mucosa de la lengua, del paladar y bucal. El muguet oral puede ser asintomático o provocar dolor, irritabilidad y reducción de las tomas, lo que causa una ingesta nutricional inadecuada y deshidratación. Es infrecuente después del año de edad, pero puede aparecer en niños mayores tratados con antibióticos. El muguet persistente o recidivante sin un motivo predisponente claro, como un tratamiento antibiótico reciente, requiere evaluar la existencia de una inmunodeficiencia subyacente, sobre todo una infección por VIH de transmisión vertical o un defecto inmunitario congénito primario.

Los casos leves pueden no requerir tratamiento. Cuando sí es preciso, el antifúngico más utilizado es la nistatina tópica. Para las infecciones recalcitrantes o recidivantes, una dosis única de fluconazol puede ser útil. En los lactantes que toman lactancia materna, puede estar indicado el tratamiento simultáneo del niño y de la madre con nistatina tópica o fluconazol oral.

DERMATITIS DEL PAÑAL

La dermatitis del pañal es la infección más frecuente de las causadas por *Candida* (v. cap. 686) y se caracteriza por un exantema eritematoso confluyente con pústulas satélites. Esta dermatitis suele complicar otras dermatitis del pañal no infecciosas y a menudo aparece después de un ciclo de antibióticos orales.

Una práctica habitual es tratar de forma empírica cualquier exantema del pañal de más de 3 días de evolución con antifúngicos tópicos, como nistatina, clotrimazol o miconazol. Si se observa una inflamación significativa, la adición de hidrocortisona al 1% puede ser útil durante los primeros 1-2 días, pero los corticoides tópicos deberían usarse con cautela en los lactantes debido a que los potentes pueden causar efectos adversos. Los cambios frecuentes del pañal y los períodos cortos sin pañales son medidas complementarias fundamentales.

INFECCIONES UNGUEALES Y PERIUNGUEALES

Candida puede causar paroniquia y onicomicosis, aunque *Trichophyton* y *Epidermophyton* son etiologías mucho más frecuentes (v. cap. 686). La onicomicosis por *Candida* difiere de las infecciones por tiña debido a su propensión a afectar a las uñas de las manos y no a las de los pies, y por la paroniquia asociada. La paroniquia por *Candida* suele responder al tratamiento consistente en mantener las uñas secas y utilizar un antifúngico tópico. La psoriasis y las disfunciones inmunitarias, como el VIH y las inmunodeficiencias primarias, predisponen a infecciones por *Candida*. Para las infecciones ungueales, puede ser necesario un tratamiento sistémico con azoles. La administración semanal de fluconazol durante 4-12 meses es una estrategia terapéutica eficaz con una toxicidad relativamente baja.

VULVOVAGINITIS

La vulvovaginitis es una infección candidásica frecuente en edad puberal y pospuberal (v. cap. 564). Los factores predisponentes son el embarazo, el uso de anticonceptivos orales y de antibióticos orales. Las mujeres prepúberales con vulvovaginitis por *Candida* suelen tener un factor predisponente, como diabetes mellitus o un tratamiento antibiótico prolongado. Las manifestaciones clínicas pueden consistir en dolor o prurito, disuria, eritema vulvar o vaginal y un exudado blanquecino u opaco similar al queso. Más del 80% de los casos se deben a *C. albicans*.

La vulvovaginitis por *Candida* puede tratarse con eficacia mediante cremas vaginales o tabletas de nistatina, clotrimazol o miconazol. El tratamiento oral con una dosis única de fluconazol también es eficaz.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

261.3 Infecciones en niños y adolescentes inmunodeprimidos

Jessica E. Ericson y Daniel K. Benjamin, Jr.

ETIOLOGÍA

Candida albicans es la causa más frecuente de candidiasis invasiva entre los pacientes pediátricos inmunodeprimidos y se asocia con tasas más elevadas de mortalidad y de afectación de órganos que las especies no *albicans*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Niños infectados por VIH

El muguet oral y la dermatitis del pañal son las infecciones más frecuentes por *Candida* en los niños infectados por VIH. Aparte del muguet oral, estos niños pueden desarrollar otros tres tipos de infecciones orales por *Candida*: candidiasis atrófica, que se manifiesta por un eritema intenso de la mucosa o depapilación de la lengua; candidiasis hiperplásica crónica, que presenta placas blanquecinas orales simétricas, y queilitis angular, en la que existen eritema y fisuración de las comisuras bucales. El tratamiento antifúngico tópico puede ser eficaz, pero suele requerirse un tratamiento sistémico con fluconazol o itraconazol. Los síntomas de disfagia o mala tolerancia oral pueden indicar una progresión a esofagitis por *Candida*, que requiere tratamiento antifúngico sistémico. En pacientes con VIH, la esofagitis también puede deberse a citomegalovirus, VHS, reflujo o linfoma; *Candida* es la causa más frecuente y la esofagitis que causa puede producirse en ausencia de muguet.

La dermatitis y la onicomicosis candidiásicas son más frecuentes en los niños infectados por VIH. Estas infecciones suelen ser más graves que en los niños inmunocompetentes y pueden requerir tratamiento antifúngico sistémico.

Cáncer y pacientes trasplantados

Las infecciones fúngicas, sobre todo las causadas por *Candida* y *Aspergillus*, son un problema significativo en los pacientes oncológicos con neutropenia asociada a quimioterapia (v. cap. 205); el riesgo de estas infecciones aumenta después de 5 días de neutropenia y fiebre, por lo que se suele añadir un tratamiento antifúngico empírico a la pauta antimicrobiana si la fiebre y la neutropenia persisten 5 días o más. Debería usarse una equinocandina hasta que los resultados de las pruebas de sensibilidad estén disponibles. En los pacientes oncológicos de alto riesgo está justificada una profilaxis contra la infección por *Candida* invasiva. Tanto el fluconazol como las equinocandinas se usan para esta indicación, típicamente en dosis más bajas que las usadas para el tratamiento. Si se utiliza una equinocandina para profilaxis, se debe utilizar anfotericina B liposomal si se justifica el tratamiento empírico.

Los receptores de trasplante de médula ósea tienen un riesgo mucho mayor de sufrir infecciones fúngicas debido a una duración de la neutropenia muy prolongada. La profilaxis con voriconazol reduce la incidencia de candidemia en los receptores de este trasplante, y aporta un beneficio sobre la profilaxis contra levaduras que no aporta el fluconazol. El uso de factor estimulante de colonias granulocíticas influye en la duración de la neutropenia después de la quimioterapia y se asocia con un menor riesgo de candidemia. Cuando se produce una infección por *Candida* en esta población, el pulmón, el bazo, el riñón y el hígado se hallan afectados en más de la mitad de los casos.

Los receptores de trasplante de órganos sólidos también tienen un mayor riesgo de infecciones superficiales e invasivas por *Candida*. Los estudios en receptores de trasplante hepático demuestran la utilidad de la profilaxis antifúngica con anfotericina B desoxicilato, fluconazol, voriconazol o caspofungina en pacientes de alto riesgo (aquellos con un tiempo quirúrgico prolongado, enfermedades asociadas, exposición reciente a antibióticos o fugas biliares).

Infecciones asociadas a catéteres

Las infecciones de un catéter venoso central se producen sobre todo en pacientes oncológicos, pero pueden afectar a cualquier paciente con un catéter central (v. cap. 206). La neutropenia, el uso de antibióticos de amplio espectro y la alimentación parenteral se asocian con un mayor riesgo de infección del catéter central por *Candida*. El tratamiento requiere retirar o sustituir el catéter y un ciclo de 2-3 semanas de tratamiento antifúngico sistémico. Se aconseja retirar el catéter venoso central en el momento en el que el resultado del hemocultivo sea positivo y usar un soporte periférico intravenoso o enteral durante al menos 48 h antes de volver a intentar colocar otro catéter venoso central. La retirada del catéter original seguida de la implantación de uno nuevo en una localización anatómica distinta es una alternativa aceptable en caso de que no pueda demorarse el acceso central. Los retrasos en la extracción del catéter se asocian con mayor riesgo de complicaciones metastásicas y muerte.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico suele ser de sospecha en los pacientes neutropénicos con fiebre prolongada debido a que solo una minoría de pacientes en quienes después se descubre que tienen una infección diseminada presentan hemocultivos fúngicos por hongos. Si se aísla *Candida*, crece con facilidad en los medios rutinarios de hemocultivo, con una identificación del 90% o más de los cul-

Tabla 261.2

Posología de fármacos antifúngicos en niños mayores de 1 año para el tratamiento de la enfermedad invasiva

FÁRMACO	POSOLOGÍA SUGERIDA
Anfotericina B desoxicilato	1 mg/kg/día
Anfotericina B en complejo lipídico	5 mg/kg/día
Anfotericina B liposómica	5 mg/kg/día
Anfotericina B en dispersión coloidal	5 mg/kg/día
Fluconazol [†]	12 mg/kg/día
Voriconazol*,‡	8 mg/kg cada 12 h
Micafungina	2-4 mg/kg/día
Caspofungina	50 mg/m ² /día
Anidulafungina	1,5 mg/kg/día

*Se debe usar la posología para adultos en niños mayores de 12 años para el voriconazol y en mayores de 8 años para la micafungina.

[†]Se deberían utilizar dosis de carga para fluconazol (25 mg/kg), voriconazol (9 mg/kg cada 12 × 24 h), caspofungina (70 mg/m²) y anidulafungina (3 mg/kg).

[‡]La dosis debe ajustarse en función de los resultados del seguimiento terapéutico del fármaco.

tivos positivos en 72 h. La TC muestra datos compatibles con una infección micótica invasiva, pero también se ve limitada por la falta de especificidad de los hallazgos y por la tasa de falsos negativos. Aún no se ha definido el papel del cribado mediante TC. En pacientes de alto riesgo, los análisis seriados de suero para (1,3)-β-D-glucano, un componente polisacárido de la pared celular fúngica, pueden contribuir al diagnóstico de la infección invasiva por *Candida*. Sin embargo, esta prueba no es lo suficientemente sensible o específica para ser utilizada sin una evaluación cuidadosa de las limitaciones del análisis.

TRATAMIENTO

Las equinocandinas son el tratamiento de elección en los niños con una enfermedad moderada o grave y para aquellos con neutropenia; el fluconazol es aceptable para las infecciones por microorganismos sensibles y una enfermedad menos crítica; los productos de anfotericina B también son aceptables. La elección del antimicótico definitivo debe basarse en los resultados de las pruebas de sensibilidad. El fluconazol no es eficaz contra *C. krusei* y algunas cepas de *C. glabrata*. *C. parapsilosis* muestra una resistencia ocasional a equinocandinas, pero la incidencia global aún es baja. La anfotericina B desoxicilato es inactiva contra alrededor del 20% de las cepas de *C. lusitaniae*, por lo que se debería realizar un antibiograma para todas las cepas (tabla 261.2). *C. auris*, una especie identificada por primera vez en 2009 que ha producido infecciones nosocomiales en todo el mundo, es resistente a la mayoría de los antifúngicos. Debe utilizarse una equinocandina hasta que los resultados de las pruebas de sensibilidad estén disponibles.

DEFECTOS INMUNITARIOS PRIMARIOS

La candidiasis mucocutánea crónica es un grupo de infecciones por *Candida* de la cavidad oral, el esófago y la mucosa genital, así como afectación de la piel y las uñas, recurrente o persistente y difícil de tratar. Los trastornos inmunitarios genéticos asociados a la candidiasis mucocutánea crónica son variados y suelen guardar relación con defectos de los linfocitos T o trastornos de la producción de interleucina 17 (v. cap. 151). Los genes o trastornos asociados a la candidiasis mucocutánea crónica abarcan el síndrome de inmunodeficiencia combinada, el déficit NEMO o IKBG, el déficit de DOCK8, el déficit STAT3 (síndrome de hiperinmunoglobulinemia E autosómico dominante), la poliendoocrinopatía autoinmunitaria de tipo 1, el déficit de CARD9, la ganancia STAT1 o las mutaciones funcionales, y las mutaciones IL17RA.

Las inmunodeficiencias primarias asociadas a un mayor riesgo de infecciones por *Candida* invasiva son la neutropenia congénita grave, el déficit de CARD9, la enfermedad granulomatosa crónica y el déficit de adhesión leucocitario de tipo 1.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 262

Cryptococcus neoformans y *Cryptococcus gattii*

David L. Goldman

ETIOLOGÍA

Mientras que se han descrito más de 30 especies de *Cryptococcus*, tan solo dos especies (*Cryptococcus neoformans* y *C. gattii*) son las responsables de la gran mayoría de las enfermedades. Estas especies pueden ser clasificadas además mediante técnicas de tipificación serológica y molecular. *C. neoformans* y *C. gattii* son patógenos intracelulares facultativos encapsulados. Hay un solapamiento significativo en las enfermedades causadas por estos patógenos. Sin embargo, existen importantes diferencias en la presentación epidemiológica y clínica. La enfermedad criptocócica puede ser producida en raras ocasiones por otras especies (p. ej., *C. laurentii* y *C. albidus*), especialmente en individuos inmunocomprometidos (incluidos los recién nacidos).

EPIDEMIOLOGÍA

C. neoformans se encuentra en climas templados, principalmente en suelos contaminados por guano de determinadas especies de aves como palomas, canarios y cacatúas. También puede encontrarse en madera en descomposición, frutas y verduras, y puede ser portado por las cucarachas. La enfermedad producida por *C. neoformans* se produce principalmente en individuos inmunocomprometidos y especialmente en aquellos con defectos en la inmunidad celular, aunque aparentemente los individuos sanos pueden verse también afectados. Se notificó un gran aumento en la incidencia de criptococosis en relación con la epidemia de SIDA, produciéndose la enfermedad generalmente con inmunosupresión grave (niveles de linfocitos T CD4⁺ menores de 100/ μ l). Sin embargo, desde el desarrollo del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la incidencia de la criptococosis asociada al SIDA ha disminuido drásticamente, excepto en áreas de recursos limitados del mundo como el África subsahariana, donde el TARGA no está fácilmente disponible.

Otros factores de riesgo para la infección criptocócica son la inmunosupresión asociada a trasplante de órgano, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la cirrosis, el uso de corticoides, trastornos reumatólogicos, quimioterápicos y anticuerpos monoclonales inmunomoduladores (p. ej., etanercept, infliximab y alemtuzumab). En pacientes que se han sometido a un trasplante de órgano, la criptococosis es la tercera infección por hongos más común después de la candidiasis y la aspergilosis. Los niños con ciertas inmunodeficiencias primarias pueden presentar más riesgo de criptococosis, incluyendo aquellos con síndrome de hiper-IgM, inmunodeficiencia combinada severa, linfopenia CD4⁺ idiopática, déficit de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos o interferón γ , déficit de ligando CD40 y síndrome monoMAC (monocitopenia, linfopenia de linfocitos B y citolíticos).

C. gattii fue reconocido inicialmente por su tendencia a producir enfermedad en regiones tropicales, especialmente entre los pueblos nativos de Australasia, donde el organismo puede encontrarse en asociación con los eucaliptos. En estas regiones, los individuos afectados frecuentemente son inmunocompetentes. Más recientemente, la enfermedad por *C. gattii* se ha observado fuera de estas regiones tropicales. Por primera vez en 1999 se observó un brote de la enfermedad por *C. gattii* que afectó a British Columbia y se extendió a la región del noroeste del Pacífico de Estados Unidos. Los individuos afectados fueron principalmente adultos, y la enfermedad se presentó tanto en individuos inmunocompetentes como en individuos inmunocomprometidos. Con frecuencia se presentaron comorbilidades, incluyendo enfermedades pulmonares y cardíacas crónicas. Una fracción desproporcionada de pacientes (en relación con los infectados con *C. neoformans*) presentaron enfermedad pulmonar. Es típico un periodo de incubación de 2 a 12 meses. En el contexto clínico apropiado, la criptococosis debe considerarse en el diagnóstico diferencial de los residentes del noroeste del Pacífico, así como de los viajeros que regresan.

En general, la criptococosis es significativamente menos común en niños que en adultos. La base de esta discrepancia no se comprende bien, pero podría estar relacionada con las diferencias en la exposición o la respuesta

inmunitaria. Los estudios serológicos sugieren que la infección subclínica es frecuente en niños que viven en áreas urbanas después de los 2 años. Durante la primera epidemia de SIDA, la incidencia de criptococosis en Estados Unidos se notificó que era del orden del 10% en adultos y del 1% en niños. La serie más grande de criptococosis pediátrica proviene de Sudáfrica y describe 361 casos, lo que representa el 2% de los casos de criptococosis en un periodo de 2 años. Series más recientes de casos pediátricos, incluyendo los de Asia, Estados Unidos y Colombia, destacan el potencial del *Cryptococcus* (incluyendo *C. neoformans*) de causar enfermedades en niños inmunosuprimidos y no inmunosuprimidos.

PATOGENIA

Como muchos hongos, *C. neoformans* y *C. gattii* sobreviven como saprofitos en el medio ambiente. Sus características de virulencia parecen haber evolucionado como una respuesta adaptativa a los factores estresantes del medio ambiente. Se han identificado varios factores principales, incluyendo la capacidad de crecer a 37°C, la encapsulación y la producción de melanina. La cápsula de polisacáridos presenta una variedad de actividades biológicas que son importantes en la patogénesis de la enfermedad, incluyendo la interferencia en la opsonización, la inhibición de la quimiotaxis y el aumento de la inflamación no protectora del TH2. El material capsular es vertido por el organismo en los tejidos y fluidos corporales durante la infección y ha sido implicado en el desarrollo de un aumento de la presión intracranal (PIC), un sello distintivo de la meningoencefalitis criptocócica. La detección del antígeno capsular liberado en el suero y el LCR son fundamentales para el diagnóstico de la enfermedad criptocócica. El organismo también tiene la capacidad de sufrir variaciones fenotípicas en respuesta a los cambios ambientales a través de una variedad de mecanismos y puede formar células gigantes (del orden de 20 veces su tamaño normal), que son resistentes a la fagocitosis.

En la mayoría de los casos, la infección se adquiere por la inhalación de formas desecadas del organismo, que tras depositarse en los pulmones son fagocitadas por los macrófagos alveolares. Una puerta de entrada adicional puede observarse en caso de trasplante de órganos con tejido infectado. Además, la inoculación directa puede producir infección cutánea u oftálmica. Después de la entrada en el tracto respiratorio, se produce una infección que puede ser latente y luego progresar en el contexto de una inmunodeficiencia. De forma alternativa, la infección puede progresar y diseminarse para producir enfermedad sintomática. La inmunidad celular que produce la activación de macrófagos es la defensa principal del huésped para producir una inflamación granulomatosa y, de ese modo, contener la infección criptocócica. La entrada del organismo en el SNC puede producirse por varios mecanismos, como por macrófagos infectados, a través de células endoteliales y entre las uniones estrechas de las células endoteliales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la infección criptocócica reflejan la vía de inoculación, la cepa infectante y la situación inmunitaria del huésped. La infección puede localizarse en pulmón, SNC, sangre, piel, hueso, ojos y ganglios linfáticos.

Meningitis

La infección del SNC es la manifestación más frecuente de infección criptocócica. La enfermedad es característicamente subaguda o crónica, y los pacientes afectados pueden desarrollar masas cerebrales conocidas como criptococomas y una PIC aumentada. Pueden estar ausentes signos meníngeos importantes (típicos de otras meningitis pediátricas). En una revisión de criptococosis pediátrica de Colombia, los síntomas más frecuentes fueron cefalea (78%), fiebre (69%), náuseas y vómitos (66%), confusión (50%) y meningismos (38%).

A pesar del tratamiento antifúngico, la tasa de mortalidad de la criptococosis permanece elevada, en un rango de entre el 15 y el 40%. La mayor parte de las muertes se producen a las pocas semanas del diagnóstico. Los factores asociados con un mal pronóstico reflejan una carga fúngica elevada y una respuesta deficiente del huésped, incluido un nivel de conciencia alterado, una carga fúngica elevada en el LCR, un número bajo de glóbulos blancos en el LCR (menor de 10 células/mm³) y el fracaso en la esterilización rápida del LCR. La PIC aumentada es un factor clave en la morbilidad y la mortalidad de la meningitis criptocócica y es especialmente problemática en pacientes con enfermedad por *C. gattii*. Por tanto, el control adecuado del aumento de la PIC es esencial para el manejo adecuado de la meningitis criptocócica (v. más adelante). Las secuelas postinfecciosas son habituales y consisten en hidrocefalia, disminución de la agudeza visual, hipoacusia, parálisis de pares craneales, crisis comiciales y ataxia.

Neumonía

Tras la enfermedad del SNC, la neumonía es la forma más frecuente de criptococosis. Al igual que en la meningitis, la neumonía se produce tanto en individuos inmunocomprometidos como en individuos inmunocompetentes. La enfermedad pulmonar puede presentarse de forma aislada o en el contexto de una meningitis o enfermedad diseminada, que es típica entre los individuos inmunocomprometidos. En este sentido, entre los adultos con neumonía criptocócica asociada al SIDA, más del 90% tenían una infección concomitante del SNC. Los médicos deben tener una alta sospecha de meningitis criptocócica o de enfermedad diseminada en pacientes con neumonía criptocócica, especialmente entre individuos inmunocomprometidos.

La neumonía criptocócica es a menudo asintomática y puede detectarse por radiografías realizadas por otros motivos. En este sentido, se ha descrito la detección de nódulos pulmonares asintomáticos secundarios a *C. neoformans* en niños con sarcomas, que están siendo evaluados en busca de enfermedad metastásica. Entre los pacientes sintomáticos, se han observado una amplia gama de síntomas, entre ellos fiebre, tos, dolor pleurítico en el pecho y síntomas constitucionales como pérdida de peso. En una revisión de 24 pacientes con criptococosis pulmonar, la tos fue el síntoma más común. La enfermedad grave puede provocar insuficiencia respiratoria. Los hallazgos de las radiografías de tórax son variables y pueden presentar una bronconeumonía, nódulos, masas o consolidaciones lobulares mal localizadas. Sin embargo, las cavidades y los derrames pleurales son poco frecuentes. Los pacientes inmunocomprometidos pueden tener infiltrados alveolares e intersticiales que imitan la neumonía por *Pneumocystis* y que generalmente presentan una enfermedad diseminada.

Infección cutánea

La enfermedad cutánea es la mayoría de las veces secundaria a criptococosis diseminada y pocas veces a una inoculación local. Las primeras lesiones son eritematosas, únicas o múltiples, de consistencia variable y dolorosas a la palpación. A menudo se ulceran y aparecen con necrosis central y bordes elevados. La criptococosis cutánea en pacientes inmunodeprimidos puede parecerse al molusco contagioso.

Infección esquelética

La infección esquelética se observa en alrededor del 5% de los pacientes con infección diseminada; sin embargo, es rara en pacientes infectados por VIH. El comienzo de los síntomas es insidioso y crónico. La afectación ósea se caracteriza por tumefacción y sensibilidad de las partes blandas, mientras que la artritis se manifiesta con derrame, eritema y dolor con el movimiento. La enfermedad esquelética es monofocal en un 75% de los casos. Las vértebras representan el sitio más habitual de infección, seguidas por tibia, ilion, costillas, fémur y húmero. La afectación concomitante de huesos y articulaciones deriva de la diseminación por contigüidad.

Síndrome séptico

El síndrome séptico es una manifestación poco frecuente de la criptococosis y se produce casi exclusivamente en pacientes infectados con el VIH. Tras la fiebre, aparecen dificultad respiratoria e insuficiencia multiorgánica, que es a menudo mortal.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria asociado al criptocócico (SIRI-C) se produce en el contexto del SIDA. La mejora de la función inmunitaria debida al tratamiento con TARGA en pacientes con SIDA (o la reducción de la inmunosupresión en pacientes trasplantados) puede aumentar la inflamación del organismo, produciendo una exacerbación de los síntomas. Esta situación es similar al SIRI observado con otros patógenos oportunistas. El SIRI puede presentarse como un empeoramiento de los síntomas en alguien con un diagnóstico conocido de criptococosis o en alguien en quien el diagnóstico de criptococosis es subclínico (SIRI desmascarador). El SIRI es particularmente problemático en la criptococosis del SNC y puede producir un empeoramiento de una PIC aumentada. La magnitud de SIRI-C en la criptococosis pediátrica no está bien caracterizada.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo se logra por el aislamiento del hongo en cultivo o su visualización en preparaciones histológicas de tejidos infectados o fluidos corporales por tinción con tinta china. Los criptococos pueden crecer fácilmente en medios de cultivo estándar para hongos y bacterias. Las colonias se pueden ver a las 48-72 h cuando se cultivan en condiciones aerobias y a temperatura estándar. El perfil del LCR en pacientes con meningitis criptocócica puede revelar una linfocitosis leve y proteínas elevadas, pero a menudo es normal. La prueba de aglutinación con látex, que detecta el antígeno criptocócico en suero y LCR, es la técnica diagnóstica más útil.

Los títulos mayores de 1:4 en líquidos corporales son muy sugestivos de infección, y los mayores de 1:1.024 reflejan la presencia de un gran número de células fúngicas, escasa respuesta inmunitaria del huésped y mayor probabilidad de fracaso terapéutico. La monitorización seriada de los niveles de antígeno criptocócico no es útil para guiar el tratamiento, ya que el antígeno polisacárido se libera activamente en el tejido y puede persistir durante períodos prolongados. Los pacientes con neumonía localizada no suelen tener niveles elevados de antígeno sérico (aunque ocasionalmente se pueden detectar niveles bajos de antígeno, menores de 1:4). Los niveles más altos de antígeno sérico en pacientes con enfermedad pulmonar son indicativos de diseminación fuera de los pulmones. Se ha desarrollado un análisis de flujo lateral en el centro de salud basado en la detección de antígenos polisacáridos para su uso en áreas de recursos limitados.

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento depende de los órganos involucrados y de la situación inmunitaria del huésped. Los regímenes de tratamiento no han sido rigurosamente estudiados en niños y generalmente representan extrapolaciones de estudios realizados en adultos. Los enfermos inmunocompetentes con enfermedad asintomática o leve limitada a los pulmones deben ser tratados con fluconazol oral (dosis pediátrica, 6-12 mg/kg/día, y dosis en adultos, 400 mg/kg/día) durante 6-12 meses para prevenir la diseminación de la enfermedad. Entre los tratamientos alternativos se encuentran el itraconazol (dosis pediátrica, 5-10 mg/kg/día divididos en dos tomas diarias, y dosis en adultos, 400 mg/día), el voriconazol y el posaconazol. El tratamiento con fluconazol puede utilizarse también en individuos inmunocomprometidos con enfermedad pulmonar leve-moderada aislada en ausencia de diseminación o de afectación del SNC, evidenciada por estudios del LCR. Se debe considerar un tratamiento de mantenimiento más prolongado con fluconazol para prevenir la recurrencia en esta cohorte, especialmente entre los pacientes con SIDA si los linfocitos T CD4⁺ permanecen por debajo de 100/ μ l. Se debe considerar el tratamiento quirúrgico adyuvante de las lesiones pulmonares que no responden al tratamiento quirúrgico.

En las formas de la enfermedad más graves incluyendo meningitis y cualquier forma de enfermedad diseminada, está indicada un régimen de inducción inicial para promover una rápida disminución de la carga fúngica. La terapia de inducción debe basarse en anfotericina B (1 mg/kg/día) más flucitosina (100-150 mg/kg/día divididos cada 6 h suponiendo una función renal normal) durante un mínimo de dos semanas, manteniendo unas concentraciones séricas de flucitosina de 40-60 μ g/ml. Deben considerarse períodos más largos de inducción (4-6 semanas) en los siguientes escenarios: 1) pacientes inmunocompetentes con meningitis criptocócica; 2) meningitis debida a *C. gattii*; 3) complicaciones neurológicas (incluyendo criptocomas), y 4) ausencia de flucitosina en el régimen de inducción. El complejo lipídico de la anfotericina B (3-6 mg/kg/día) puede utilizarse en lugar de la anfotericina B para pacientes con patología renal subyacente o para aquellos que reciben fármacos nefrotóxicos. Despues de la inducción, debe administrarse la terapia de consolidación con fluconazol oral (dosis pediátrica, 10-12 mg/kg/día; dosis en adultos, 400-800 mg/día) durante 8 semanas. En pacientes con inmunosupresión, debe administrarse fluconazol de mantenimiento para prevenir las recurrencias. En receptores de trasplante de órganos, la recomendación es una terapia de mantenimiento durante 6-12 meses con fluconazol (dosis pediátrica, 6 mg/kg/día; dosis en adultos, 200-400 mg/día). En pacientes con SIDA debe administrarse terapia de mantenimiento prolongada. Los estudios en adultos sugieren que la terapia de mantenimiento puede suspenderse una vez que el paciente haya logrado la reconstitución inmunitaria (confirmada por niveles de linfocitos T CD4⁺ mayores de 100/ μ l y el nivel de ARN del VIH indetectable o muy bajo que se mantiene durante más de 3 meses). Está indicado un mínimo de 12 meses de tratamiento antifúngico. Se ha descrito el uso de interferón γ adyuvante para pacientes con meningitis criptocócica refractaria en adultos, pero no en pacientes pediátricos.

Aumento de la PIC. El aumento de la PIC contribuye en gran medida a la morbilidad y la mortalidad de la meningitis criptocócica, y está indicado el tratamiento agresivo de este fenómeno. Las directrices actuales indican que en pacientes con aumento de la PIC (mayor de 25 cmH₂O) se debe extraer LCR para lograr una presión de 20 cmH₂O o menos o del 50% si la PIC es extremadamente alta. Las derivaciones ventriculoperitoneales pueden ser necesarias para pacientes con aumento persistente de la PIC. Los corticoides, el manitol y la acetazolamida generalmente no están indicados en el tratamiento del aumento de la PIC, aunque ciertos informes anecdóticos describen su uso en asociación con el criptoccoma y el SIRI-C.

SIRI-C. Para prevenir el desarrollo de SIRI-C, la mayoría de los expertos recomiendan retrasar la institución del TARGA de 4 a 10 semanas después

del inicio de la terapia antifúngica. La recurrencia de la enfermedad y la aparición de resistencia a los antimicóticos deben excluirse en el contexto de un diagnóstico de SIRI-C. Las estrategias de tratamiento no se han estudiado bien, pero generalmente consisten en un tratamiento antimicótico junto con agentes antiinflamatorios (p. ej., AINE y corticoides). Puede ser necesario reducir el aumento de la PIC mediante la punción lumbar terapéutica.

PREVENCIÓN

Las personas con riesgo elevado de infección deben evitar la exposición a materiales infectados, como el guano de las aves. El TARGA, eficaz en pacientes con infección por VIH, reduce el riesgo de enfermedad criptocócica. La profilaxis con fluconazol es eficaz para evitar la criptococosis en pacientes con SIDA y recuentos de linfocitos CD4⁺ menores de 100/ μ l. Un enfoque alternativo consiste en la monitorización seriada del antígeno criptocócico sérico con tratamiento antifúngico preventivo.

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

Capítulo 263

Malassezia

Ashley M. Maranich

El género *Malassezia* incluye los patógenos causantes de la **tiña (pitiriasis) versicolor** (fig. 263.1), se ha asociado con otros procesos dermatológicos y se reconoce ahora como causa infrecuente de fungemia en pacientes con catéteres permanentes. *Malassezia* es una levadura comensal lipofílica con predilección por zonas cutáneas sebáceas. Se considera una parte de la flora cutánea normal, cuya presencia se establece hacia los 3-6 meses.

La historia de la nomenclatura de *Malassezia* es compleja y puede ser origen de confusión. Debido a que las formas levaduriformes pueden ser tanto ovales como redondas, estos microorganismos se denominaron inicialmente *Pityrosporum ovale* y *Pityrosporum orbiculare*. Las nuevas tecnologías han permitido mejorar el sistema de clasificación, con 13 especies reconocidas. Solo *Malassezia pachydermatitis*, una levadura zoofílica que causa dermatitis en perros, no es lipofílica.

La transformación de las levaduras en hifas facilita la enfermedad invasiva. Los racimos de blastosporos de pared gruesa junto con las hifas confieren a *Malassezia* el aspecto característico de espaguetis con albóndigas.

M. globosa, *M. sympodialis*, *M. restricta*, y *M. furfur* son las principales especies que producen pitiriasis versicolor (v. cap. 686). *Malassezia* también

se asocia cada vez más con otros procesos dermatológicos. *M. sympodialis* y *M. globosa* se han implicado en la producción de acné neonatal, mientras que *M. globosa* y *M. restricta* son las especies más estrechamente asociadas con la dermatitis seborreica y la caspa. La psoriasis del cuero cabelludo, la foliculitis por *Pityrosporum* y la dermatitis atópica de cabeza y cuello también se han relacionado ocasionalmente con *Malassezia*. *Malassezia* puede aislarse en tejidos cutáneos sebáceos en personas asintomáticas, lo que significa que su detección no equivale a infección.

El tratamiento primario tradicional de la tiña versicolor es el sulfuro de selenio al 2,5% aplicado a diario durante al menos 10 min durante 1 semana, seguido de aplicaciones semanales o mensuales durante varios meses para evitar la recidiva. Otros fármacos tópicos con eficacia son la terbinafina, el clotrimazol, los azoles tópicos y el tacrolimus. Las afecciones cutáneas de cabeza y cuello asociadas a *Malassezia* pueden tratarse eficazmente con ciclopirox al 1%, con ketoconazol o con champús de zinc piritiona.

El tratamiento oral de la pitiriasis versicolor con fluconazol o itraconazol es más fácil de administrar, pero es más caro, tiene más riesgo de efectos secundarios y es menos eficaz que el tratamiento tópico. Se han usado diversas pautas posológicas con éxito, como fluconazol (300 mg semanalmente durante 2-4 semanas), fluconazol en dosis única de 400 mg e itraconazol (200 mg/día durante 5-7 días o 100 mg/día durante 2 semanas). Con independencia de la pauta escogida, se debe animar a los pacientes a que hagan ejercicio cuando toman estas medicaciones para incrementar la concentración cutánea del fármaco mediante la sudoración.

A pesar del éxito del tratamiento, puede que la repigmentación tarde varios meses. Las recidivas son frecuentes y pueden requerir repetir el tratamiento o cambiarlo por otro.

M. furfur es la especie que con más frecuencia provoca fungemia, y *M. pachydermatis* se ha visto implicada en varios brotes epidémicos de infección en unidades de cuidados intensivos neonatales. El uso de emulsiones lipídicas que contienen triglicerídos de cadena media inhibe el crecimiento de *Malassezia* y puede prevenir la infección. La infección es más frecuente en lactantes prematuros, aunque los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo aquellos con neoplasias malignas, también pueden infectarse. Los síntomas de la fungemia asociada a catéteres son indistinguibles de otras causas de infección asociadas a catéteres, pero deben sospecharse en pacientes, especialmente recién nacidos, que reciben infusiones de lípidos por vía intravenosa. Comparada con otras etiologías de sepsis fungica, es infrecuente que la fungemia por *Malassezia* relacionada con catéteres esté asociada a una infección focal secundaria.

Malassezia no crece fácilmente en medios estándares para hongos, sino que su cultivo precisa cubrir el agar con aceite de oliva. El aislamiento de *Malassezia* en hemocultivos se optimiza añadiendo al medio aceite de oliva o ácido palmítico.

La fungemia causada por *M. furfur* u otras especies puede tratarse con éxito mediante la retirada inmediata de la infusión lipídica y del catéter involucrado. En infecciones persistentes o invasivas, el tratamiento con anfotericina B (desoxicolato o formulaciones de complejos lipídicos), fluconazol e itraconazol es eficaz. La flucitosina no es activa frente a *Malassezia*.

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



Fig. 263.1 Adulto joven con tiña versicolor. Obsérvense las máculas hipopigmentadas características descamativas. El patrón asimétrico en este paciente no es característico de todos los pacientes con esta infección. (Por cortesía de Ashley M Maranich, MD.)

Capítulo 264

Aspergillus

William J. Steinbach

Los hongos del género *Aspergillus* son ubicuos y su nicho ecológico normal consiste en saprofitos del suelo que reciclan el carbono y el nitrógeno. Este género contiene unas 250 especies, pero la mayoría de las enfermedades humanas se deben a *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans*. La mayoría de los casos de enfermedad invasiva están causados por *A. fumigatus*. *Aspergillus* se reproduce por vía asexual mediante la producción de conidios similares a esporas. La mayoría de los casos de enfermedad causados por *Aspergillus* (**aspergilosis**) se deben a la inhalación de conidios transportados por el aire que después germinan en hifas fúngicas e invaden

los tejidos del huésped. Es probable que las personas estén expuestas a los conidios a diario. Cuando una persona inmunocompetente inhala conidios, pocas veces son perjudiciales, supuestamente porque las células fagocíticas los eliminan con eficacia. Las defensas del huésped mediadas por macrófagos y neutrófilos son necesarias para resistir la enfermedad invasiva.

Aspergillus es un patógeno relativamente infrecuente, porque puede ocasionar estados patológicos muy diferentes, dependiendo de las características del huésped, como enfermedad alérgica (hipersensibilidad), saprofítica (no invasiva) o invasiva. Los huéspedes inmunodeficientes tienen riesgo de desarrollar una enfermedad invasiva, mientras que los inmunocompetentes atópicos tienden a desarrollar la forma alérgica. Las manifestaciones patológicas consisten en reacciones alérgicas primarias, colonización pulmonar o sinusal, infección localizada del pulmón o la piel, infección crónica del pulmón, enfermedad pulmonar invasiva o enfermedad ampliamente diseminada del pulmón, el cerebro, la piel, el ojo, el hueso, el corazón y otros órganos. Desde el punto de vista clínico, estos síndromes suelen manifestarse con síntomas leves, inespecíficos y de inicio tardío, sobre todo en huéspedes inmunodeprimidos, lo que complica establecer un diagnóstico preciso y aplicar un tratamiento a tiempo.

264.1 Enfermedad alérgica (síndromes de hipersensibilidad)

William J. Steinbach

ASMA

Las crisis de asma atópica pueden desencadenarse por la inhalación de esporas de *Aspergillus*, que producen respuestas alérgicas y después broncoespasmo. La exposición a los hongos, sobre todo a *Aspergillus*, debe tenerse siempre en cuenta como desencadenante en un paciente con un episodio de asma, sobre todo en aquellos con asma grave o recalcitrante.

ALVEOLITIS ALVEOLAR EXTRÍNSECA

La alveolitis alveolar extrínseca es una neumonitis por hipersensibilidad debida a la exposición repetitiva por inhalación de materiales desencadenantes, como los conidios de *Aspergillus*. Los síntomas suelen aparecer poco después de la exposición y consisten en fiebre, tos y disnea. No se observa eosinofilia en la sangre ni en el esputo. La exposición crónica al material desencadenante puede causar fibrosis pulmonar.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una enfermedad por hipersensibilidad debida a la sensibilización inmunológica a antígenos de *Aspergillus*. Se observa sobre todo en pacientes con asma o fibrosis quística. La inhalación de los conidios produce una colonización no invasiva de las vías respiratorias bronquiales, lo que causa inflamación persistente y aparición de respuestas inflamatorias de hipersensibilidad. Las manifestaciones patológicas se deben a respuestas inmunológicas anómalas contra los antígenos de *A. fumigatus* y consisten en sibilancias, infiltrados pulmonares, bronquiectasias e incluso fibrosis.

Hay ocho criterios principales para el diagnóstico de ABPA: obstrucción bronquial episódica, eosinofilia periférica, reactividad cutánea inmediata a los antígenos de *Aspergillus*, anticuerpos IgE precipitantes contra el antígeno de *Aspergillus*, elevación de la IgE total, anticuerpos de precipitina sérica (IgG específica) contra *A. fumigatus*, infiltrados pulmonares y bronquiectasias centrales. Los criterios diagnósticos secundarios son la detección repetida de *Aspergillus* en el esputo mediante la identificación de los elementos fúngicos con morfología compatible o cultivo directo, expectoración de tapones o fragmentos de color marrón. Desde el punto de vista radiológico, pueden observarse un engrosamiento de la pared bronquial, infiltrados pulmonares y bronquiectasias centrales.

El tratamiento consiste en aliviar la inflamación mediante un ciclo prolongado de corticoides sistémicos. La administración simultánea de antimicóticos orales, como itraconazol o voriconazol, se emplea para disminuir la carga fúngica y reducir el estímulo desencadenante de la inflamación. Debido a que la actividad de la enfermedad se correlaciona con las concentraciones séricas de IgE, estos niveles pueden usarse como un marcador para definir la duración del tratamiento. Un área de interés en la investigación es la utilidad de la terapia con anticuerpos anti-IgE en el tratamiento de la ABPA.

SINUSITIS ALÉRGICA POR ASPERGILLUS

Se cree que la sinusitis alérgica por *Aspergillus* tiene una etiología similar a la ABPA. Se ha descrito principalmente en pacientes jóvenes y adultos con asma, y puede verse o no en combinación con ABPA. Los pacientes a menudo presentan síntomas de sinusitis crónica o sinusitis aguda recidivante, como congestión, cefalea y rinitis, y se observa la presencia de pólipos nasales y opacificación de múltiples senos en las pruebas de imagen. Las pruebas de laboratorio pueden mostrar niveles elevados de IgE, anticuerpos precipitantes contra el antígeno de *Aspergillus* y reactividad cutánea inmediata frente a los antígenos de *Aspergillus*. Las muestras de tejido sinusal pueden contener eosinófilos, cristales de Charcot-Leyden y elementos fúngicos compatibles con el género *Aspergillus*. El drenaje quirúrgico es un aspecto relevante del tratamiento, acompañado a menudo de ciclos de esteroides sistémicos o inhalados. También puede plantearse el uso de un agente antifúngico.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

264.2 Síndromes saprofíticos (no invasivos)

William J. Steinbach

ASPERGILOMA PULMONAR

Los aspergilomas son masas de hifas fúngicas, detritos celulares y células inflamatorias que proliferan sin invasión vascular, por lo general en el contexto de lesiones cavitarias o bronquiectasias preexistentes. Estas lesiones cavitarias pueden deberse a infecciones como tuberculosis, histoplasmosis o abscesos resueltos, o ser secundarias a defectos congénitos o adquiridos, como quistes pulmonares o enfisema bulloso. Los pacientes pueden estar asintomáticos, y el diagnóstico se realiza en pruebas de imagen solicitadas por otras razones, o puede ser que presenten hemoptisis, tos o fiebre. En las pruebas de imagen, inicialmente puede haber engrosamiento de las paredes de una cavidad y después una masa redonda sólida separada de la pared de la cavidad, a medida que la bola fúngica se desarrolla. La detección de anticuerpos frente a *Aspergillus* en el suero sugiere este diagnóstico. El tratamiento está indicado para el control de las complicaciones, como la hemoptisis. La resección quirúrgica es el tratamiento definitivo, pero se ha asociado con riesgos significativos. El tratamiento antimicótico sistémico con fármacos de la clase de los azoles puede estar indicado en determinados pacientes.

ASPERGILOSIS PULMONAR CRÓNICA

La aspergilosis crónica puede ocurrir en pacientes con sistemas inmunitarios normales o con grados leves de inmunosupresión, incluido el tratamiento intermitente con corticoides. Se han propuesto tres categorías principales, cada una con características clínicas que se solapan, para describir las diferentes manifestaciones de la aspergilosis crónica. La primera es la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (APCC), que es similar al aspergiloma, salvo que se forman cavidades múltiples que se expanden con la ocupación por las bolas fúngicas. La segunda es la aspergilosis pulmonar fibrosante crónica, donde múltiples lesiones individuales progresan hasta causar una fibrosis pulmonar significativa. La última es la aspergilosis invasiva (AI) subaguda antes denominada aspergilosis pulmonar necrosante crónica, un subtipo lentamente progresivo que se observa en los pacientes con inmunodeficiencia leve o moderada.

El tratamiento basado en las nuevas guías de consenso puede requerir en ocasiones una resección quirúrgica, aunque a menudo está indicado el tratamiento antifúngico a largo plazo. El tratamiento de la AI subaguda es similar al de la aspergilosis pulmonar invasiva; sin embargo, la enfermedad es más indolente, por lo que se hace más hincapié en el tratamiento oral. La instilación directa de antifúngicos en la cavidad de la lesión se ha empleado con cierto éxito.

SINUSITIS

La aspergilosis sinusal se suele manifestar con síntomas de sinusitis crónica que son refractarios al tratamiento antibacteriano. Las pruebas de imagen pueden mostrar un engrosamiento de la mucosa en el caso de la sinusitis por *Aspergillus* o una masa única en el seno maxilar o etmoidal en el aspergiloma sinusal. Si no se trata, la sinusitis puede progresar y extenderse a los senos etmoidales y las órbitas. El tratamiento de la sinusitis consiste en el desbridamiento quirúrgico y el drenaje, incluida la resección quirúrgica de la masa fúngica en los casos de aspergiloma sinusal. El tratamiento de la aspergilosis sinusal invasiva es idéntico al tratamiento de la aspergilosis pulmonar invasiva.

OTOMICOSIS

Aspergillus puede colonizar el conducto auditivo externo, con una posible extensión al oído medio y a los espacios aéreos mastoideos si la membrana timpánica no está íntegra debido a una infección bacteriana simultánea. Los síntomas consisten en dolor, prurito, hipoacusia unilateral u otorrea. La otomicosis es más frecuente en pacientes con alteración de la inmunidad de las mucosas, como los que tienen hipogammaglobulinemia, diabetes mellitus, eczema crónico o VIH y los que toman corticoides de forma crónica. Los tratamientos no han sido bien estudiados, pero se ha descrito el uso tópico de instilaciones de ácido acético o bórico, o las cremas de azoles, así como los azoles orales, como el voriconazol, el itraconazol y el posaconazol.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



Fig. 264.1 Aspergilosis angioinvasiva. La sección de la TC al nivel inferior de la tráquea muestra una consolidación con una cavitación excéntrica y un signo de media luna de aire (flechas). Este hallazgo en este paciente neutropénico es altamente sugestivo de aspergilosis angioinvasiva. (De Franquet T: Nonneoplastic parenchymal lung disease. En Haaga JR, Boll DT, editors: CT and MRI of the Whole Body, ed 6, Philadelphia, 2017, Elsevier, Fig. 36.14.)

264.3 Enfermedad invasiva

William J. Steinbach

La AI se produce después de que los conidios entran en el organismo, escapan a los mecanismos inmunológicos de control y germinen para producir hifas fúngicas que después invaden los parénquimas tisulares y la vasculatura. La invasión de los vasos puede provocar trombosis y necrosis localizada, y facilita la diseminación hematogena. La incidencia de la AI parece estar en aumento en las últimas décadas, debido posiblemente a un mayor uso de terapias inmunosupresoras potentes para una gama de enfermedades cada vez mayor y a los avances en el tratamiento de infecciones diagnosticadas en poblaciones de riesgo. El sitio más común de la primoinfección es el pulmón, pero la primoinfección invasiva se observa también en los senos paranasales y la piel y, de forma excepcional, en otras zonas. La infección secundaria se puede producir después de la diseminación hematogena, con frecuencia a piel, sistema nervioso central (SNC), ojo, hueso y corazón.

La AI es sobre todo una enfermedad de huéspedes inmunodeprimidos y, entre los factores de riesgo en adultos, se encuentran la neutropenia (sobre todo si es intensa y/o prolongada) inducida por cáncer o quimioterapia; el trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas, especialmente durante la fase inicial previa al prendimiento o si se complica con una enfermedad de injerto contra el huésped; la disfunción de los neutrófilos o macrófagos, como sucede en la inmunodeficiencia combinada grave o en la enfermedad granulomatosa crónica (EGC); el uso prolongado de dosis altas de corticoides; el trasplante de órganos sólidos, y, en raras ocasiones, el VIH. Los adultos con neumonía grave por el virus de la gripe también pueden estar en riesgo de padecer AI. Solo se han realizado unos pocos estudios en pacientes pediátricos para identificar los factores de riesgo de AI, hasta el momento no se ha determinado con precisión la incidencia de AI en pacientes pediátricos.

ASPERGILLOSIS PULMONAR INVASIVA

La aspergilosis pulmonar invasiva es la forma más común de aspergilosis. Desempeña un papel destacado en la morbilidad y la mortalidad en las poblaciones de pacientes con mayor riesgo de AI. Los síntomas de presentación pueden consistir en fiebre a pesar de iniciar un tratamiento antibacteriano empírico de amplio espectro, tos, dolor torácico, hemoptisis e infiltrados pulmonares. Los pacientes tratados con altas dosis de corticoides son menos propensos a presentar fiebre. Los síntomas en estos pacientes inmunodeprimidos pueden ser muy imprecisos, por lo que es esencial mantener un alto índice de sospecha al evaluar a un paciente de alto riesgo.

Diagnóstico

Las pruebas de imagen pueden ser útiles, aunque no hay signos patognomónicos de la aspergilosis pulmonar invasiva. Como dato característico, se pueden ver múltiples nódulos mal definidos, aunque la consolidación lobar o difusa no es infrecuente y la radiografía de tórax normal no descarta la enfermedad. Uno de los signos radiológicos clásicos en la TC es el **signo del halo**, cuando la angioinvasión produce un nódulo hemorrágico, rodeado por isquemia (fig. 264.1). Al principio, se observa un nódulo rodeado de un borde de opacificación en vidrio esmerilado. Con el tiempo, estas lesiones evolucionan hacia la cavitación o a la formación de lesiones con un signo de **media luna de aire** cuando el pulmón se necrosa alrededor de la masa fúngica, lo que se observa a menudo durante la recuperación de la neutropenia. Por desgracia, estos hallazgos no son específicos de la aspergilosis pulmonar invasiva y también se pueden ver en otras infecciones pulmonares fúngicas, así como en la hemorragia pulmonar y la neumonía organizada. Además, varias revisiones de los resultados de las pruebas de imagen de

casos pediátricos de aspergilosis sugieren que la cavitación y la formación de una media luna de aire son menos comunes entre estos pacientes que en los adultos. En la RM, el hallazgo típico de la enfermedad pulmonar es el **signo de la diana**, un nódulo con hiposeñal central en comparación con un realce periférico en anillo.

El diagnóstico de la AI puede complicarse por diversas razones. El diagnóstico definitivo requiere el cultivo de *Aspergillus* en una localización normalmente estéril y la identificación histológica de invasión tisular por hifas fúngicas compatibles con la morfología de *Aspergillus*. Sin embargo, obtener muestras de tejido suele ser prácticamente imposible en pacientes en estado crítico, a menudo neutropénicos. Además, dependiendo del tipo de muestra, un resultado positivo del cultivo puede corresponder a colonización y no a infección; sin embargo, este resultado debe interpretarse de forma conservadora en los pacientes de alto riesgo. El aislamiento de *Aspergillus* en hemocultivos no es común, debido probablemente a que la fungemia es de bajo nivel e intermitente.

La serología puede ser útil en el diagnóstico de los síndromes alérgicos debidos a *Aspergillus*, así como del aspergiloma, pero tiene un escaso rendimiento para la enfermedad invasiva, debido probablemente a la deficiencia de las respuestas inmunitarias en la población inmunodeprimida de alto riesgo. El lavado broncoalveolar (LBA) puede ser útil, pero los resultados negativos no se pueden utilizar para descartar la enfermedad, debido a la falta de sensibilidad. La adición de análisis de biología molecular, como la detección de抗ígenos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), puede mejorar en gran medida el rendimiento diagnóstico del LBA para la aspergilosis. Se ha desarrollado un análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) para el galactomanano, uno de los componentes de la pared celular de *Aspergillus*, que es el biomarcador molecular de elección para el diagnóstico de la AI en suero, líquido de LBA y LCR. Este nuevo análisis molecular es útil cuando se utiliza en la monitorización seriada del desarrollo de la infección y se ha demostrado que es el más sensible para detectar la enfermedad en pacientes oncológicos o receptores de trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas. Las publicaciones previas que indicaban una mayor tasa de reacciones con falsos positivos en los niños que en los adultos se han refutado, y el análisis de galactomanano es eficaz para diagnosticar la AI en los niños. Esta prueba parece tener altas tasas de falsos negativos en pacientes con inmunodeficiencia congénita (p. ej., EGC) e infecciones invasivas por *Aspergillus*. Otro análisis molecular, de β-glucano, es un análisis inespecífico para hongos que detecta el componente fundamental de la pared del hongo y se ha usado para diagnosticar la AI. A diferencia del análisis de galactomanano, el análisis de β-glucano no discriminará cuál es la infección micótica que está afectando al paciente. Se están desarrollando análisis basados en PCR para el diagnóstico de la aspergilosis, pero todavía deben optimizarse y aún no se comercializan.

Tratamiento

El éxito del tratamiento de la AI depende de la capacidad de reconstituir la función inmunitaria normal y del uso de antifúngicos eficaces hasta que se pueda lograr la recuperación inmunitaria. Por tanto, la reducción de la

inmunosupresión global mediante la interrupción del uso de corticoides es vital para mejorar el resultado final. En 2016, la Infectious Diseases Society of America publicó las nuevas directrices actualizadas para el tratamiento de las infecciones por *Aspergillus*, que continuaron con lo que decían las directrices previas del cambio en el tratamiento de anfotericina B a voriconazol. El tratamiento de primera elección para todas las formas de AI es el voriconazol (un antifúngico azólico), lo que se basa en múltiples estudios que muestran una mejoría tanto de las tasas de respuesta como de la supervivencia en pacientes tratados con voriconazol en comparación con anfotericina B. Además, el voriconazol se tolera mejor que la anfotericina B y se puede administrar por vía oral o intravenosa. Los tratamientos alternativos recomendados por las guías incluyen la anfotericina B liposomal, el isavuconazol u otras formulaciones lipídicas de anfotericina B.

Los azoles se metabolizan a través del citocromo P-450, por lo que las interacciones farmacológicas pueden ser una complicación significativa, especialmente con algunos agentes quimioterápicos (p. ej., vincristina). También se dispone de otros antifúngicos triazólicos, como el posaconazol, que se ha aprobado para la profilaxis antimicótica y puede ser un fármaco alternativo para el tratamiento de primera línea de la AI. Aunque la posología de itraconazol y voriconazol se ha establecido en pacientes pediátricos, aún no se han completado estudios farmacocinéticos de posaconazol. Un punto importante es que la dosis de voriconazol usada en niños es mayor que la usada en adultos (v. cap. 260).

Las equinocandinas son una clase de antifúngicos que también pueden estar indicados en el tratamiento de la AI, pero por el momento estos fármacos suelen usarse como terapia de segunda línea, sobre todo como tratamiento de rescate. El tratamiento antimicótico combinado ha arrojado resultados contradictorios. Se puede considerar el tratamiento antifúngico combinado con voriconazol más una equinocandina en pacientes seleccionados con AI documentada, pero no se recomienda. No obstante, es posible que el tratamiento combinado sea eficaz en ciertos grupos de pacientes. Es importante destacar que no se recomienda el tratamiento de elección con una equinocandina, pero se puede utilizar una equinocandina en los casos en los que el azol o el antifúngico polienico están contraindicados. Por desgracia, incluso con las nuevas clases de antifúngicos, las tasas de respuesta completa o parcial para el tratamiento de la AI solo son de alrededor del 50%. Para aumentar la eficacia de los tratamientos antifúngicos, se han usado factores de crecimiento con el fin de incrementar los recuentos de neutrófilos, transfusiones de granulocitos, interferón γ y cirugía.

Poblaciones especiales de pacientes

Los pacientes con EGC constituyen una población pediátrica con un riesgo especial de aspergilosis pulmonar. La aspergilosis pulmonar invasiva puede ser la primera infección grave que se identifique en este grupo, y el riesgo de desarrollarla a lo largo de la vida se estima en un 33%. Al contrario que en la AI clásica en los pacientes con cáncer, la aparición de los síntomas suele ser gradual, con un desarrollo lento de fiebre, fatiga, neumonía y elevación de la velocidad de sedimentación. Los neutrófilos de los pacientes con EGC rodean las colecciones de elementos fúngicos, pero no pueden destruirlos, lo que permite la invasión local con extensión de la enfermedad a la pleura, las costillas y las vértebras, aunque no se observa angioinvasión. En estos pacientes, es mucho menos probable que las pruebas de imagen muestren el signo del halo, los infartos o las lesiones cavitarias, y en su lugar suelen observarse áreas de destrucción tisular debido a los procesos inflamatorios continuos.

ASPERGILLOSIS CUTÁNEA

La aspergilosis cutánea puede ser una enfermedad primaria o secundaria a la diseminación hematogena o a la propagación desde estructuras subyacentes. La enfermedad cutánea primaria suele producirse en zonas de alteración de la piel, como lugares de inserción de accesos intravenosos, apóstitos adhesivos, o en los sitios de lesión o cirugía. Los lactantes prematuros tienen un riesgo especial, debido a la inmadurez de su piel y a la necesidad de utilizar múltiples accesos venosos. Las enfermedades cutáneas en los pacientes transplantados tienden a reflejar la distribución hematogena a partir de un sitio primario de infección (a menudo, los pulmones). Las lesiones son pápulas eritematosas induradas que se convierten en lesiones necróticas, ulceradas y dolorosas. El tratamiento depende de la combinación de desbridamiento quirúrgico y antifúngicos. El voriconazol sistémico se recomienda como tratamiento de primera línea.

ENFERMEDAD NASOSINUSAL INVASIVA

La sinusitis invasiva por *Aspergillus* es un diagnóstico difícil debido a que el cuadro clínico tiende a ser muy variable. Los pacientes pueden presentar

congestión, rinorrea, epistaxis, cefalea, dolor o hinchazón facial, inflamación orbitaria, fiebre o aspecto anómalo de los cornetes nasales. Debido a que las pruebas de imagen no invasivas pueden ser normales, el diagnóstico se basa en la visualización directa mediante endoscopia y biopsia. La mucosa sinusal puede aparecer pálida, descolorida, con granulaciones o necrótica, según el estadio y la extensión de la enfermedad. La infección puede invadir estructuras adyacentes, incluidos el ojo y el cerebro. Este síndrome es difícil de distinguir clínicamente de otros tipos de enfermedad fungica invasiva sinusal, como la zigomicosis, por lo que la obtención de muestras para el cultivo y el estudio histológico es fundamental. Si se confirma el diagnóstico, el tratamiento debe consistir, al igual que en la enfermedad pulmonar invasiva, en voriconazol. Debido a que el voriconazol no es activo frente a la mucormicosis, se debe plantear el uso de formulaciones de anfotericina B a la espera del diagnóstico definitivo.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La localización primaria de la infección por *Aspergillus* tiende a ser pulmonar, pero a medida que las hifas invaden los vasos, los elementos fúngicos pueden desprenderse y viajar por el torrente sanguíneo, lo que permite que aparezcan focos de infección secundaria. Uno de los lugares que suelen afectarse en la enfermedad diseminada es el SNC. La aspergilosis cerebral también puede ser secundaria a la extensión local de la enfermedad sinusal. La presentación de la aspergilosis cerebral es muy variable, pero puede asociar cambios del nivel de conciencia, crisis comitiales, parálisis, coma y oftalmoplejia. A medida que las hifas invaden los vasos del SNC, se producen infartos hemorrágicos que se abscesifican. Se necesita una biopsia para establecer el diagnóstico definitivo, pero los pacientes suelen estar demasiado enfermos para tolerar la cirugía. Las pruebas de imagen pueden ser útiles para el diagnóstico, y es preferible la RM. Las lesiones suelen ser múltiples, localizadas en los ganglios basales, con una intensidad intermedia que no se realiza, y no tienen efecto de masa. La TC muestra lesiones hipodensas, bien delimitadas, a veces con realce en anillo y edema. El diagnóstico suele depender de los hallazgos característicos en las pruebas de imagen en un paciente diagnosticado de aspergilosis en otras localizaciones. Se han evaluado los análisis de galactomanano en el LCR y pueden convertirse en una metodología futura para confirmar el diagnóstico. En general, el pronóstico de la aspergilosis del SNC es muy malo, debido probablemente a que los signos aparecen de forma tardía. La reversión de la inmunosupresión es fundamental. La resección quirúrgica de las lesiones puede ser útil. Se cree que el voriconazol es el mejor tratamiento, y el itraconazol, el posaconazol y las formulaciones liposómicas de anfotericina B son las opciones alternativas.

OJO

Los pacientes con infección diseminada por *Aspergillus* pueden desarrollar endoftalmitis y queratitis micóticas. Puede haber dolor, fotofobia y reducción de la agudeza visual, aunque muchos pacientes están asintomáticos. Se debe realizar una evaluación oftalmológica urgente cuando se sospechen estos cuadros. La endoftalmitis se trata con la inyección intravítreas de anfotericina B o voriconazol, junto con una intervención quirúrgica y antifúngicos sistémicos como anfotericina B o voriconazol. La queratitis requiere un tratamiento antifúngico tópico y sistémico.

HUESO

Se puede producir una osteomielitis por *Aspergillus*, sobre todo en las vértebras. La afectación costal se debe a la extensión de la enfermedad en pacientes con EGC y su causa más frecuente es *A. nidulans*. El tratamiento depende de la combinación de desbridamiento quirúrgico y antimicóticos sistémicos. Puede aparecer una artritis por diseminación hematogena o extensión local, y el tratamiento depende del drenaje articular en combinación con la terapia antifúngica. La anfotericina B era el tratamiento más usado previamente, aunque el voriconazol es el tratamiento de elección de primera línea.

CORAZÓN

La infección cardíaca puede ser secundaria a la contaminación quirúrgica, a una infección diseminada o a la extensión directa desde un foco contiguo de infección y consiste en endocarditis, miocarditis y pericarditis. El tratamiento requiere una intervención quirúrgica en el caso de endocarditis y pericarditis, junto con antifúngicos sistémicos, a veces de por vida, debido a la posibilidad de una infección recidivante.

TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO EMPÍRICO

Debido a que el diagnóstico de las infecciones invasivas por *Aspergillus* suele ser complicado y a menudo se retrasa, en los pacientes de alto riesgo es frecuente comenzar un tratamiento antifúngico empírico. En la actualidad,

se debe plantear una cobertura antifúngica con anfotericina B (convencional o liposómica), voriconazol, itraconazol o la equinocandina caspofungina en pacientes con riesgo de presentar una neutropenia prolongada o con signos sugestivos de infecciones fúngicas invasivas. En este momento, nuestra capacidad para diagnosticar y tratar las infecciones causadas por *Aspergillus* sigue siendo subóptima. Un estudio adicional de los análisis de detección antigenica basados en galactomanano y otros componentes de la pared celular de *Aspergillus*, así como la estandarización de los análisis basados en PCR, facilitará el diagnóstico. El tratamiento óptimo sigue siendo otra cuestión difícil de esclarecer, porque las pautas terapéuticas actuales tienden a producir una respuesta completa o parcial solo alrededor de la mitad de las veces. Se están diseñando antimicóticos nuevos que representarán el futuro del tratamiento y que se espera que mejoren la supervivencia, pero la reconstitución inmunitaria sigue siendo de vital importancia.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 265

Histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*)

Matthew C. Washam
y Lara A. Danziger-Isakov

ETIOLOGÍA

La histoplasmosis está producida por *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico que se encuentra en el ambiente como saprofito en su forma micelial (moho filamentoso) y en los tejidos como parásito levaduriforme.

EPIDEMIOLOGÍA

Dos variedades de *Histoplasma* producen histoplasmosis en humanos. La variedad más frecuente, *H. capsulatum* var. *capsulatum* se encuentra como saprofito en el suelo de los estados del medio oeste de Estados Unidos, principalmente a lo largo de los ríos Ohio y Misisipi. En algunas zonas de Kentucky y Tennessee, casi el 90% de la población mayor de 20 años muestra resultados positivos de las pruebas cutáneas frente a la histoplasmina. Se han comunicado casos esporádicos también en estados no endémicos en pacientes sin antecedentes de viajes. En el mundo, *H. capsulatum* var. *capsulatum* es endémico en algunas zonas de Centroamérica y Sudamérica, el Caribe, China, India, el sudeste asiático y el Mediterráneo. La variedad menos común, *H. capsulatum* var. *duboisii*, es endémica de ciertas zonas del África subsahariana occidental y central.

H. capsulatum prolifera en suelos ricos en nitratos, como áreas muy contaminadas por deyecciones de aves o madera en putrefacción. Las aves portan, a menudo, las esporas en sus alas. Se han comunicado brotes focales de histoplasmosis tras la aerosolización de microconidios en obras realizadas en áreas previamente ocupadas por estorninos, gallineros o por cortar madera podrida, o bien por la quema de bambú expuesto a nidos de mirlos. A diferencia de las aves, los murciélagos se encuentran activamente infectados por *Histoplasma*. También se han comunicado brotes focales de histoplasmosis después de exposiciones intensas al guano de murciélagos en cuevas y a lo largo de puentes frecuentados por tales animales. La histoplasmosis no se transmite de forma horizontal de persona a persona, aunque se ha informado transmisión transplacentaria de *H. capsulatum* en madres inmunocomprometidas.

PATOGENIA

La inhalación de microconidios (esporas fúngicas) es la fase inicial de la infección humana. Los conidios alcanzan los alveolos, germinan y proliferan como levaduras. Alternativamente, las esporas pueden permanecer en su forma micelial con la posibilidad de activación. La mayoría de las infecciones iniciales son asintomáticas o autolimitadas. La enfermedad diseminada puede afectar a cualquier órgano. La infección inicial es una bronconeumonía. A medida que la lesión inicial evoluciona, aparecen células gigantes, a lo que sigue la formación de granulomas (caseificantes

y no caseificantes) y necrosis central. Los granulomas contienen levaduras viables y la enfermedad puede recidivar. En el momento de la germinación de las esporas, las células levaduriformes son fagocitadas por los macrófagos alveolares, donde se replican y acceden al sistema reticuloendotelial a través del sistema linfático pulmonar y los ganglios linfáticos hilares. La infección pulmonar primaria suele seguirse de la diseminación y la afectación esplénica. En huéspedes sanos, se produce una respuesta inmunitaria celular específica aproximadamente a las 2 semanas, lo que permite que los linfocitos T sensibilizados activen los macrófagos y destruyan el microorganismo. La lesión pulmonar primaria desaparece en 2-4 meses, aunque puede calcificarse, simulando un complejo de Ghon tuberculoso. Alternativamente, es posible observar calcificaciones en peridigona en pulmones y bazo. A diferencia de la tuberculosis, puede producirse una reinfección por *H. capsulatum*, lo que puede provocar respuestas exageradas del huésped en algunos casos.

Los niños con inmunodeficiencias, específicamente con deficiencias que afecten a la inmunidad celular, tienen más riesgo de desarrollar histoplasmosis diseminada. Se han notificado inmunodeficiencias primarias con mutaciones en la vía IL-12/IFN-γ en niños con histoplasmosis diseminada, incluyendo déficit de IL-12Rβ1 y de IFN-γR1. Otras inmunodeficiencias primarias identificadas en niños con enfermedad diseminada son las mutaciones STAT1 con ganancia de función, linfopenia de CD4 idiopática, déficit de AR-DOCK8, déficit de AD-GATA2 y déficit de CD40L ligado al cromosoma X. Los niños con ciertas inmunodeficiencias secundarias (pacientes con cáncer, receptores de trasplantes de órganos sólidos, niños con infección por VIH y niños que reciben terapia inmunomoduladora con inhibidores de TNF-α) también tienen un mayor riesgo de enfermedad diseminada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La exposición a *Histoplasma* es frecuente en áreas endémicas, aunque la gran mayoría de las infecciones son subclínicas. Menos del 1% de las personas infectadas presentan las siguientes manifestaciones clínicas.

La **histoplasmosis pulmonar aguda** se produce como consecuencia de una primera exposición o una exposición recidivante del aparato respiratorio a los microconidios. La sintomatología aparece con mayor frecuencia en niños de corta edad; en pacientes mayores, los síntomas son la consecuencia de grandes inóculos en espacios cerrados (p. ej., gallineros, cuevas) o de exposiciones prolongadas (p. ej., acampadas en terrenos contaminados, cortar madera en descomposición). La mediana del tiempo de incubación es de 14 días. Los pródomos son inespecíficos y consisten generalmente en síntomas seudogripales: cefalea, fiebre, dolor torácico, tos y mialgias. La hepatosplenomegalia tiene lugar con mayor frecuencia en bebés y niños de corta edad. Las infecciones sintomáticas pueden asociarse a dificultad respiratoria e hipoxia intensas, por lo que pueden requerir intubación, ventilación mecánica y tratamiento con corticoides. La enfermedad pulmonar aguda puede presentarse también como una enfermedad prolongada (de 10 días a 3 semanas), que cursa con pérdida de peso, disnea, fiebre elevada, astenia y cansancio. Los niños que presentan síntomas muestran típicamente una bronconeumonía de aspecto parcheado; pueden presentar o no adenopatías hilares (fig. 265.1). En niños de corta edad, las lesiones pulmonares (neumonías) pueden coalescer. Las calcificaciones focales o múltiples, en peridigona, se observan en pacientes convalecientes de infecciones pulmonares agudas.

Las **complicaciones de la histoplasmosis pulmonar** se producen como consecuencia de una respuesta exagerada del huésped frente a los抗genos fúngicos en el interior del parénquima pulmonar o en los ganglios hilares. Los **histoplasmomomas** son lesiones de origen parenquimatoso y suelen ser asintomáticos. Estas lesiones con aspecto de fibroma son habitualmente solitarias y calcificadas en forma concéntrica. De forma excepcional, estas lesiones pueden producir una broncolitiasis asociada a expectoración de «piedras», sibilancias y hemoptisis. En regiones endémicas, estas lesiones pueden parecerse a tumores parenquimatosos y en ocasiones se diagnostican tras la biopsia pulmonar. Los **granulomas mediastínicos** se forman cuando las adenopatías hilares reactivas coalescen y forman un conglomerado. Aunque suelen ser asintomáticos, los granulomas de gran tamaño pueden comprimir las estructuras mediastínicas, produciendo síntomas de obstrucción esofágica, bronquial o de la vena cava. La extensión local y la necrosis pueden provocar pericarditis o derrame pleural. La **fibrosis mediastínica** es una complicación infrecuente de los granulomas mediastínicos y representa una reacción fibrosa incontrolada desde los ganglios hilares. Las estructuras mediastínicas se encuentran atrapadas por una masa fibrosa, dando lugar a sintomatología obstructiva. Se ha descrito la aparición de un síndrome de la cava superior, la obstrucción de venas pulmonares con síndrome similar a la estenosis mitral y la obstrucción de la arteria pulmonar con insuficiencia cardiaca congestiva. La disfagia se



Fig. 265.1 Radiografía de un niño de 5 años con histoplasmosis pulmonar aguda en la que se observa linfoadenopatía perihiliar derecha.

asocia a la compresión esofágica, mientras que un síndrome compuesto por tos, sibilancias, hemoptisis y disnea acompaña a la obstrucción bronquial. En raras ocasiones, los niños desarrollan una enfermedad similar a la sarcoidosis con artritis o artralgia, eritema nudoso, queratoconjuntivitis, iridocititis y pericarditis. La **pericarditis**, con derrames tanto pericárdicos como pleurales, es una afección benigna autolimitada que se desarrolla como resultado de una reacción inflamatoria a una enfermedad mediastínica adyacente. Los derrames son de tipo exudativo y el organismo responsable rara vez se puede cultivar a partir del líquido. La **histoplasmosis progresiva diseminada** puede producirse tanto en lactantes como en niños con inmunidad celular deficiente. La enfermedad diseminada puede producirse ya sea durante la infección aguda inicial en niños con inmunodeficiencias primarias o secundarias que afectan la función de los linfocitos T (v. Patogenia anteriormente), en lactantes, o como reactivación de un foco latente de infección dentro del sistema reticulendoendotelial en niños que adquieren un trastorno inmunosupresor años después de la infección primaria. La histoplasmosis diseminada en un paciente infectado con VIH es una enfermedad definitiva de SIDA. La fiebre es el signo más habitual y se puede prolongar durante semanas o meses antes de que se diagnostique la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan hepatosplenomegalia, linfoadenopatía y enfermedad pulmonar intersticial. La infección extrapulmonar es característica de la enfermedad diseminada, pudiendo aparecer lesiones osteolíticas, enfermedad de Addison, meningitis, coriorretinitis multifocal y endocarditis. Algunos pacientes desarrollan úlceras de la membrana mucosa y hallazgos cutáneos como nódulos, úlceras o pápulas similares a moluscos. Se ha identificado un síndrome parecido a la sepsis en un pequeño número de pacientes infectados por VIH con histoplasmosis diseminada, caracterizado por la aparición rápida de conmoción, insuficiencia multiorgánica y coagulopatía. Se ha descrito un síndrome hemofagocítico en pacientes inmunodeprimidos con histoplasmosis diseminada grave. Muchos niños con enfermedad diseminada desarrollan hiperglobulinemia transitoria. Los reactantes de fase aguda elevados y la hipercalcemia se observan con frecuencia, pero no son específicos. La anemia, la trombocitopenia y la pancitopenia están presentes de forma variable; se pueden observar pruebas de función hepática elevadas y altas concentraciones séricas de enzima convertidora de angiotensina. Las radiografías de tórax son normales en más de la mitad de los niños con enfermedad diseminada.

La **histoplasmosis pulmonar crónica** es una infección oportunista en pacientes adultos con enfisema centrolobular. La **histoplasmosis crónica progresiva diseminada** es una infección de progresión lenta debido al *Histoplasma* que se produce en adultos mayores sin inmunosupresión obvia que es uniformemente mortal si no se trata. Estas entidades son raras en los niños.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico óptimo de la sospecha de histoplasmosis depende de la presentación clínica y del estado inmunológico del paciente. La utilización de pruebas de antígenos en suero y orina junto con pruebas de anticuerpos en suero mediante fijación del complemento e inmunodifusión presenta una sensibilidad diagnóstica >90% para las formas pulmonares agudas y diseminadas de histoplasmosis. Las opciones de pruebas diagnósticas son las siguientes:

La detección del antígeno es la técnica más asequible en pacientes con sospecha de histoplasmosis pulmonar o de histoplasmosis progresiva diseminada. El inmunoanálisis enzimático ha reemplazado al radioinmunoanálisis en muchos laboratorios como método para detectar el antígeno polisacárido de *H. capsulatum* en orina, sangre, líquido de lavado broncoalveolar y líquido cefalorraquídeo. En pacientes con riesgo de enfermedad diseminada, el antígeno puede identificarse en orina, sangre o líquido del lavado broncoalveolar en más del 90% de los casos. Se ha demostrado que la antigenuria guarda relación con la gravedad de la histoplasmosis diseminada. El suero, la orina y el líquido obtenido por lavado broncoalveolar de pacientes con infecciones pulmonares agudas o crónicas pueden mostrar resultados variables en cuanto a la detección del antígeno. En un estudio, la antigenuria estaba presente en el 83% de los pacientes con enfermedad aguda y en el 30% de los pacientes con enfermedad pulmonar subaguda. Puede haber falsos positivos en el análisis del antígeno urinario en pacientes con *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* y *posadasii*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffei*. El análisis de muestras de orina y de suero para la detección del antígeno del histoplasma aumenta la sensibilidad en comparación con el análisis de la orina o del suero de forma aislada. La detección seriada de antígenos en pacientes con enfermedad diseminada es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, pueden hallarse niveles de antigenuria bajos de forma persistente en pacientes que han terminado el tratamiento y que no tienen evidencia de infección activa.

Las pruebas de anticuerpos siguen siendo útiles en el diagnóstico de la histoplasmosis pulmonar aguda, de sus complicaciones y de la enfermedad pulmonar crónica. Los anticuerpos séricos frente a antígenos asociados a levaduras y micelios se miden clásicamente a través de fijación de complemento. Aunque se encuentran títulos superiores a 1:8 en más del 80% de los pacientes con histoplasmosis, los títulos de 1:32 o mayores son mucho más significativos para el diagnóstico de infección reciente. Con frecuencia, los títulos de anticuerpos fijadores de complemento no son significativos en los estadios iniciales de la infección y no se positivizan hasta 4-6 semanas tras la exposición. Un incremento de cuatro veces en los títulos frente a la fase de levadura o micelial, o un título aislado de 1:32 o mayor aportan una evidencia que sugiere una infección activa. Los títulos de fijación de complemento pueden ser falsamente positivos en pacientes con otras micosis sistémicas, como *B. dermatitidis* y *C. immitis*, y falsamente negativos en pacientes inmunodeprimidos. La detección de anticuerpos por inmunodifusión es menos sensible, pero más específica que la fijación de complemento, y se usa para confirmar aquellos títulos positivos de esta última técnica que sean dudosos. La máxima sensibilidad para las pruebas de anticuerpos se consigue combinando la fijación del complemento con las pruebas de inmunodifusión.

La sensibilidad del cultivo de muestras de tejido o de fluidos corporales es generalmente mayor en los niños con histoplasmosis progresiva diseminada o histoplasmosis pulmonar aguda debido a la presencia de un gran inóculo de organismos. *Histoplasma* suele crecer en 6 semanas en agar Sabouraud a 25 °C. La identificación de los macroconidios tuberculados permite establecer solo un diagnóstico de sospecha, porque *Sepedonium* también forma estructuras similares. Es necesario realizar una prueba de confirmación con una sonda de ADN quimioluminiscente para *H. capsulatum* para lograr una identificación definitiva. La levadura se puede recuperar a partir de la sangre o de la médula ósea en más del 90% de los pacientes con histoplasmosis progresiva diseminada. Los cultivos de esputos rara vez se obtienen y son positivos de forma variable en huéspedes normales con histoplasmosis pulmonar aguda. Los cultivos del lavado broncoalveolar tienen una rentabilidad diagnóstica un poco mayor que los esputos. Los hemocultivos son estériles en pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda, y los cultivos de cualquier localización suelen ser estériles en tejidos de los pacientes con la variante sarcoide de la enfermedad.

Pueden observarse levaduras histológicamente en tejidos de pacientes con formas complicadas de la enfermedad pulmonar aguda (histoplasmosoma, granuloma mediastínico y fibrosis mediastínica). El tejido debería teñirse con metenamina argéntica o ácido peryódico de Schiff, y la levadura puede observarse dentro o fuera de los macrófagos. En niños con enfermedad diseminada, los organismos pueden identificarse en la médula ósea, el hígado y en lesiones mucocutáneas. En aquellos que están gravemente enfermos, la

tinción de Wright de muestras de sangre periférica puede revelar elementos fungicos dentro de los leucocitos. El examen del tejido fibrótico de niños con fibrosis mediastínica generalmente no demuestra la presencia de organismos.

La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real se ha usado en tejido de biopsia incrustado en parafina y fijado en formalina, y posee una sensibilidad analítica de al menos 6 pg/μl de ADN extraído de tejido y una sensibilidad y una especificidad clínicas del 88,9% y el 100%, respectivamente. Aunque aún no están ampliamente disponibles, los métodos moleculares pueden proporcionar a la larga un diagnóstico más preciso y precoz.

Las pruebas cutáneas son útiles solo en estudios epidemiológicos, debido a que la reactividad cutánea dura toda la vida y la inyección intradérmica puede provocar una respuesta inmunitaria en personas por lo demás seronegativas.

TRATAMIENTO

La **histoplasmosis pulmonar aguda** no requiere tratamiento antifúngico en niños asintomáticos o ligeramente sintomáticos. Debe considerarse el uso de itraconazol oral (4-10 mg/kg/día en dos dosis divididas, sin exceder 400 mg/día) durante 6-12 semanas en pacientes con infecciones pulmonares agudas que no mejoren clínicamente en 1 mes. Aunque parece que es menos eficaz, el fluconazol puede considerarse como tratamiento alternativo en niños con intolerancia al itraconazol. La experiencia clínica en el tratamiento de la histoplasmosis con los nuevos azoles (voriconazol y posaconazol) está aumentando, aunque estos fármacos no están recomendados en este momento. *Los pacientes con histoplasmosis pulmonar que desarrollen hipoxia o que requieran ventilación asistida* deben recibir anfotericina B desoxicólico (0,7-1 mg/kg/día) o un complejo lipídico de anfotericina B (3-5 mg/kg/día) hasta su mejoría; también se recomienda continuar el tratamiento con itraconazol oral durante un mínimo de 12 semanas. Las preparaciones lipídicas de anfotericina no se recomiendan preferentemente en niños con histoplasmosis pulmonar, ya que el preparado clásico es generalmente bien tolerado en esta población de pacientes. Los enfermos con síntomas obstructivos graves causados por afectación granulomatosa del mediastino pueden tratarse secuencialmente, primero con anfotericina B y después con itraconazol durante 6-12 meses. Los pacientes con enfermedad mediastínica más leve pueden tratarse con itraconazol oral en solitario. Algunos expertos recomiendan que la cirugía se reserve para aquellos pacientes que no mejoren tras 1 mes de tratamiento intensivo con anfotericina B. La enfermedad de aspecto sárcoide, con o sin pericarditis, puede tratarse con antiinflamatorios no esteroideos durante 2-12 semanas.

La **histoplasmosis progresiva diseminada** generalmente requiere desoxicólico de anfotericina B (1 mg/kg/día durante 4-6 semanas) como piedra angular del tratamiento. Las preparaciones lipídicas de anfotericina pueden utilizarse en pacientes intolerantes a la preparación de fármacos clásica. De modo alternativo, la anfotericina B puede administrarse durante 2-4 semanas seguida de itraconazol oral (4-10 mg/kg/día en dos dosis divididas) como tratamiento de mantenimiento durante 3 meses, dependiendo de la variación de los niveles antigenicos de *Histoplasma*. En los pacientes con enfermedad grave, inmunosupresión o síndromes de inmunodeficiencia primaria, puede requerirse un tratamiento más prolongado. Se recomienda monitorizar la concentración sanguínea de itraconazol durante el tratamiento, con el fin de lograr una concentración de 1 μg/ml o mayor, pero inferior a 10 μg/ml para evitar la posible toxicidad del fármaco. También se recomienda monitorizar los niveles antigenicos en orina durante el tratamiento y durante 12 meses después de haberlo acabado para asegurar la curación. Las recidivas son relativamente frecuentes en pacientes inmunocomprometidos con histoplasmosis progresiva diseminada. Puede ser necesario también un tratamiento de supresión de por vida con itraconazol diario (5 mg/kg/día hasta una dosis de 200 mg/día en adultos) si la inmunosupresión no puede ser revertida. En niños infectados por VIH con inmunodepresión grave y que viven en regiones endémicas, puede emplearse itraconazol (2-5 mg/kg cada 12-24 h) de forma profiláctica. Hay que procurar evitar las interacciones entre los antifúngicos azólicos y los inhibidores de la proteasa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 266

Blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis* y *Blastomyces gilchristii*)

Gregory M. Gauthier y Bruce S. Klein

ETIOLOGÍA

Blastomyces dermatitidis y *Blastomyces gilchristii* pertenecen a un grupo de hongos que presentan dimorfismo térmico. En el suelo (22-25 °C) estos hongos crecen en forma de mohos y producen esporas, que son las partículas infecciosas. Tras removerse el suelo, los micelios aerosolizados se fragmentan y las esporas se inhalan a los pulmones (37 °C), se convierten en levaduras patógenas y causan infección. Además de *B. dermatitidis* y *B. gilchristii*, se han identificado recientemente cuatro especies adicionales: *B. percursus*, *B. helicus*, *B. parvus* y *B. silverae*.

EPIDEMIOLOGÍA

B. dermatitidis y *B. gilchristii* causan enfermedades en niños inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Solo el 2-13% de los casos de blastomicosis se producen en la población pediátrica (promedio de edad: 9,1-11,5 años; intervalo: de 19 días a 18 años). La blastomicosis neonatal y en el lactante es infrecuente. En Norteamérica, la distribución geográfica de los casos de blastomicosis se limita al medio oeste, los estados centrales y orientales del sur de Estados Unidos y las partes de Canadá que circundan los Grandes Lagos y el valle del río San Lorenzo. En estas regiones geográficas, varias zonas son hiperendémicas para blastomicosis (p. ej., condados de Marathon y Vilas en Wisconsin; Washington Parish, Luisiana; zonas central y meridional de Misisipi; Kenora, Ontario). Fueras de Norteamérica se han publicado casos en África (unos 100 casos) e India (menos de 12 casos). *Blastomyces* no se considera endémico en Oriente Medio, Centroamérica, Sudamérica, Europa, Asia o Australia. En Norteamérica, *Blastomyces* crece en nichos ecológicos caracterizados por suelos arenosos que tienen vegetación en descomposición con un pH ácido y que están cerca del agua. La mayoría de las infecciones por este hongo son esporádicas, aunque se han descrito más de 17 brotes y la mayoría en poblaciones pediátricas. Los brotes se han asociado a la construcción y a actividades al aire libre (acampadas, senderismo, pesca, rafting en un río, el uso de una pila de compost comunitaria); sin embargo, algunos brotes carecen de factores de riesgo identificables aparte de la situación geográfica. La gravedad de la infección se ve influida por el tamaño del inóculo inhalado y la integridad del sistema inmunitario del paciente. Aquellos que corren riesgo de desarrollar una infección grave o diseminada son los individuos inmunodeprimidos por trasplante de órganos sólido, con SIDA o con inhibidores del factor de necrosis tumoral α.

PATOGENIA

La capacidad de los fragmentos de los micelios y de las esporas de convertirse en levadura a partir de las esporas en el pulmón es el fenómeno fundamental en la patogenia de la infección por *Blastomyces* y de otros hongos dimórficos. Este cambio morfológico dependiente de la temperatura, conocido como fase de transición, permite que *Blastomyces* evada el sistema inmunitario del huésped y origine la infección. En la forma de levadura, el principal factor de virulencia BAD1 (*Blastomyces adhesin-1*; anteriormente WI-1) aparece en la pared celular que se segregó al medio extracelular y que se vuelve a unir a la quitina de la pared del hongo. BAD1 es una proteína multifuncional que estimula la unión de la levadura a los macrófagos alveolares y al tejido pulmonar (mediante heparán sulfato), bloquea el depósito de complemento en la superficie celular, se une al calcio, suprime capacidad del huésped para producir citocinas (factor de necrosis tumoral α, interleucina 17, interferón γ) e inhibe la activación de linfocitos T CD4+. La supresión de BAD1 elimina la virulencia de la levadura *Blastomyces* en un modelo murino de infección pulmonar.

La fase de transición entre las formas de moho y levadura es un fenómeno complejo que implica una modificación de la composición de la pared celular, el metabolismo, la señalización intracelular y la expresión génica. El cambio morfológico a levadura está regulado por una histidina

cinasa denominada DRK1 (*dimorphism regulating kinase-1*). Esta cinasa controla no solo la conversión del moho en una levadura, sino también la producción de esporas, la composición de la pared celular y la expresión de *BAD1*; la pérdida de la expresión del gen *DRK1* debido a la alteración del gen convierte a *B. dermatitidis* en avirulento en un modelo murino de blastomicosis pulmonar. La función de DRK1 se conserva en otros hongos termicosimáticos dimórficos, como *Histoplasma capsulatum* y *Talaromyces marnieffei* (anteriormente *Penicillium marnieffei*).

La fase de transición es reversible, y después de un descenso en la temperatura desde 37 °C a 22 °C, el moho se convierte en levadura productora de esporas. El crecimiento como moho favorece la supervivencia en el suelo, permite la reproducción sexual para potenciar la diversidad genética y facilita la transmisión a los nuevos huéspedes (mediante esporas y fragmentos de micelio). La transición de moho a levadura está influenciada por SREB (represor de la biosíntesis de sideróforos en *Blastomyces*) y por N-acetilglucosaminas transportadoras (NGT1, NGT2). La falta de SREB, que codifica un factor de transcripción GATA, condiciona la falta de conversión hacia mohos a 22 °C. La N-acetilglucosamina, que polimeriza para formar quitina, acelera la transición a hifas a través de los transportadores NGT1 y NGT2.

Para poder controlar eficazmente la infección es preciso que los sistemas de inmunidad innata y adaptativa funcionen con normalidad; la inmunidad humoral es indispensable. Los macrófagos y los neutrófilos son capaces de ingerir y destruir conidios de *Blastomyces*. Por el contrario, las levaduras son escasamente destruidas por macrófagos inactivados, son resistentes a especies de oxígeno reactivas y suprimen la producción de óxido nítrico. La inmunidad adaptativa está mediada por linfocitos T (Th1 y Th17), que activan a los macrófagos y los neutrófilos para facilitar la eliminación de la infección. Después de esta, la inmunidad celular contra *Blastomyces* puede durar al menos 2 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la blastomicosis son heterogéneas y consisten en infección subclínica, neumonía sintomática y enfermedad diseminada. La enfermedad clínica se desarrolla de 3 semanas a 3 meses después de la inhalación de esporas o de fragmentos de micelio. Se estima que las infecciones asintomáticas o subclínicas ocurren en el 50% de los pacientes.

La manifestación clínica más común de la blastomicosis es la **neumonía**, que puede ir desde aguda a crónica. Los síntomas agudos simulan una neumonía extrahospitalaria y consisten en fiebre, disnea, tos, dolor torácico y malestar general (fig. 266.1). Los pacientes con una carga infecciosa abrumadora pueden tener insuficiencia respiratoria, incluyendo un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Las pruebas de imagen del tórax suelen mostrar una consolidación del espacio aéreo, lo que puede afectar los lóbulos superiores o inferiores. Otras características radiográficas son los patrones nodular, reticulonodular y miliar. Las adenopatías hilarias y los derrames pleurales son poco comunes. Debido a que las características clínicas y radiográficas pueden simular

una neumonía bacteriana, los pacientes pueden ser tratados erróneamente con antibióticos, lo que causa la progresión de la enfermedad y pueden evolucionar a una enfermedad diseminada o a fallo respiratorio, incluyendo SDRA. Los pacientes con neumonía subaguda o crónica presentan fiebre, escalofríos, sudores nocturnos, tos, pérdida de peso, hemoptisis, disnea y dolor torácico. En la radiografía de tórax pueden observarse lesiones ocupantes de espacio o enfermedad cavitaria que pueden simular un cáncer o una tuberculosis, respectivamente.

La **blastomicosis extrapulmonar** afecta sobre todo a la piel o el hueso, pero puede afectar a casi cualquier órgano. La incidencia de la **blastomicosis extrapulmonar** en niños oscila entre el 38 y el 50%, similar a la tasa en adultos (25-40%). La piel es el sitio más común de blastomicosis extrapulmonar, que suele deberse a la diseminación hematogena. La inoculación directa de *B. dermatitidis* en la piel por un traumatismo o un accidente de laboratorio puede causar una blastomicosis cutánea primaria. Las manifestaciones cutáneas consisten en placas, pápulas, úlceras, nódulos y lesiones verrugosas. El eritema nodoso es infrecuente en la blastomicosis. La diseminación de *B. dermatitidis* provoca destrucción lítica, dolor, inflamación de partes blandas, formación de fistulas y úlceras. Los huesos afectados con más frecuencia son costillas, cráneo, columna y huesos largos. Los pacientes con osteomielitis con frecuencia tienen manifestaciones pulmonares o cutáneas de blastomicosis. La osteomielitis vertebral puede complicarse con absceso paravertebral, abscesos en el psoas y hundimiento de cuerpos vertebrales. La extensión de una osteomielitis de hueso largo puede dar lugar a una fractura patológica o a artritis séptica. La blastomicosis genitourinaria se produce en menos del 10% de los adultos, pero es infrecuente en niños.

La **blastomicosis del sistema nervioso central (SNC)** (absceso cerebral, meningitis) se presenta en menos del 10% de los pacientes inmunocompetentes, pero en más del 40% de las personas con SIDA. La mayoría de los pacientes con blastomicosis del SNC tienen infección clínicamente aparente en lugares que no son el SNC (p. ej., pulmones, piel). Los síntomas de la infección del SNC consisten en cefalea, alteración del nivel de conciencia, amnesia, crisis comiciales, déficit de pares craneales y déficits neurológicos focales. Las complicaciones consisten en hidrocefalia, herniación cerebral, infartos, panhipopituitarismo, debilidad residual y rendimiento escolar escaso. La punción lumbar muestra leucocitosis con predominio de linfocitos, proteínas elevadas y glucosa baja. El crecimiento de *Blastomyces* en cultivo del líquido cefalorraquídeo ocurre en menos del 50% de los pacientes afectados.

La blastomicosis puede complicar el embarazo, y la información clínica se limita a casos clínicos. La infección diseminada con afectación de pulmón, piel y hueso es frecuente. La propagación de la infección a la placenta se ha documentado en exámenes anatómopatológicos; sin embargo, aún se desconoce la frecuencia de la blastomicosis placentaria. La transmisión de *Blastomyces* al feto es infrecuente y se piensa que se produce por transmisión transplacentaria o la aspiración de secreciones vaginales infectadas. Aunque hay pocos datos clínicos, la blastomicosis durante el embarazo no parece aumentar el riesgo de malformaciones congénitas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de blastomicosis requiere un alto índice de sospecha, debido a que las manifestaciones clínicas y radiológicas pueden simular otras enfermedades, como neumonía extrahospitalaria, tuberculosis y neoplasias malignas. El diagnóstico erróneo de la blastomicosis, más a menudo como neumonía adquirida en la comunidad, tiene como resultado el retraso del tratamiento y la progresión de la enfermedad, incluida la diseminación y la insuficiencia respiratoria. La blastomicosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes con neumonía que: 1) viven o visitan áreas en las que este patógeno es endémico; 2) no responden a los antibióticos, o 3) tienen lesiones concomitantes de la piel u osteomielitis. Debe obtenerse una anamnesis meticulosa relativa a riesgos de exposición (p. ej., canoa, rafting, senderismo, pesca, zonas al aire libre, exploración de aguas bravas, remodelaciones de la casa, cercanía a trabajos de construcción en carreteras o de edificios, uso de leña apilada para hornos de madera y el uso de una pila de compost comunitario). Además, también debe asegurarse la salud de las mascotas familiares, como los perros, ya que la enfermedad canina puede ser un precursor de infección en seres humanos. La incidencia de blastomicosis en perros es 10 veces más frecuente que en seres humanos, y la infección canina sugiere una fuente de exposición ambiental a *Blastomyces* frecuente.

El crecimiento de *Blastomyces* en el cultivo de esputo, piel, huesos u otras muestras clínicas proporciona un diagnóstico definitivo. Las muestras de esputo deben teñirse con hidróxido de potasio al 10% o blanco calcoflúor. La anatomía patológica muestra la infiltración de neutrófilos,



Fig. 266.1 Infección del pulmón izquierdo en un paciente con síntomas similares a los de la neumonía bacteriana aguda. Los organismos de *Blastomyces dermatitidis* en el esputo observados con la preparación de hidróxido de potasio y su posterior cultivo confirmaron el diagnóstico. (De Bradsher Jr RW: *Blastomycoses*. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editores: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 266-5.)

con granulomas no caseificantes (piogranulomas). La levadura *Blastomyces* en muestras tisulares puede visualizarse usando la tinción de metenamina de Gomori argéntica o de ácido periódico de Schiff (PAS). Las levaduras tienen 8-20 µm de tamaño, cuentan con una doble pared celular refringente y presentan característicamente gemaciones de base amplia entre la célula madre y la célula hija.

Los métodos serológicos deben simultanearse con los frotis micóticos y los cultivos para facilitar el diagnóstico de blastomicosis. El desarrollo de una prueba para antígeno de *Blastomyces* ha reemplazado a métodos serológicos insensibles, como la fijación del complemento y la inmunodifusión. Para realizar la prueba de antígeno a *Blastomyces* pueden obtenerse muestras de orina, suero, líquido cefalorraquídeo y líquido broncoalveolar. La prueba de antígeno urinario de *Blastomyces* tiene una sensibilidad del 76,3-92,9%; sin embargo, presenta reacciones cruzadas por la infección con otros hongos dimórficos, como *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Penicillium marneffei*, lo que reduce su especificidad al 76,9-79%. Se ha desarrollado una prueba de anticuerpo contra la proteína BAD1, con una sensibilidad del 87,8% y una especificidad del 94-99%; sin embargo, esta prueba no está disponible comercialmente actualmente. La combinación del antígeno y el anticuerpo contra BAD1 puede incrementar la sensibilidad diagnóstica al 97,6%.

TRATAMIENTO

El tratamiento antifúngico depende de la gravedad de la infección, la afectación del sistema nervioso central, la integridad del sistema inmunitario del huésped y la gestación. Todas las personas diagnosticadas de blastomicosis deberían recibir tratamiento antimicótico. Los **recién nacidos** con blastomicosis deben tratarse con anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día). Los **niños con infección leve o moderadamente grave** pueden tratarse con itraconazol (10 mg/kg/día; máximo, 400 mg/día) durante 6-12 meses. Los **niños con enfermedad grave o inmunodeficiencia** deben recibir anfotericina B desoxicolato (0,7-1 mg/kg/día) o en formulación lipídica (3-5 mg/kg/día), hasta que haya una mejoría clínica, por lo general, 7-14 días, y luego itraconazol (10 mg/kg/día; máximo, 400 mg/día) durante un total de 12 meses. La **blastomicosis del sistema nervioso central** requiere un tratamiento con una formulación lipídica de anfotericina B en dosis de 5 mg/kg/día durante 4-6 semanas seguido de itraconazol, fluconazol o voriconazol durante 12 meses o más.

Todas las mujeres en edad fértil deben someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar un tratamiento con azoles. El itraconazol puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo y el fluconazol puede causar defectos craneofaciales que simulan un síndrome de Antley-Bixler. El voriconazol y el posaconazol causan anomalías esqueléticas en modelos animales. El tratamiento de la blastomicosis en las **pacientes embarazadas** consiste en anfotericina B lipídica a una dosis de 3-5 mg/kg/día.

En los pacientes tratados con itraconazol, el antimicótico de elección, la *monitorización del tratamiento* debe realizarse en los primeros 14 días de tratamiento (objetivo nivel de itraconazol total: 1-5 µg/ml) y las pruebas funcionales hepáticas deben vigilarse periódicamente. Debido a la vida media larga del itraconazol, los niveles séricos del fármaco pueden obtenerse en cualquier momento del día independientemente de cuando haya sido administrado. Los niveles totales de itraconazol se determinan sumando las concentraciones de itraconazol e hidroxi-itraconazol; el hidroxi-itraconazol es un metabolito que posee actividad antifúngica. El voriconazol, el posaconazol y el sulfato de isavuconazonio poseen actividad frente a *B. dermatitidis*. La experiencia clínica con estos fármacos parece prometedora, pero sigue siendo limitada. Es necesario monitorizar los niveles terapéuticos del voriconazol y del posaconazol (el objetivo son niveles de 1-5 µg/ml). Las equinocandininas (caspofungina, micafungina y anidulafungina) *no deben usarse* para tratar la blastomicosis. Las determinaciones seriadas de la cifra de antígeno urinario para evaluar la respuesta al tratamiento pueden resultar de ayuda en la monitorización de la respuesta al tratamiento antifúngico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 267

Coccidioidomicosis (género *Coccidioides*)

Rebecca C. Brady

ETIOLOGÍA

La coccidioidomicosis (fiebre del valle, fiebre de San Joaquín, reumatismo del desierto, granuloma coccidióideo) está causada por *Coccidioides* spp., unos hongos dimórficos que habitan en el suelo. *Coccidioides* spp. crecen en el medio ambiente como formas micélidas que contienen esporas (portadores de arroconidios). En su forma parasitaria, aparecen como esférulas endosporulantes únicas en el tejido infectado. Las dos especies reconocidas, *C. immitis* y *C. posadasii*, causan enfermedades similares.

EPIDEMIOLOGÍA

Coccidioides spp. habitan en el suelo de regiones áridas. *C. immitis* se encuentra principalmente en el Valle de San Joaquín en California. *C. posadasii* es endémico en regiones del sur de Arizona, Utah, Nevada, Nuevo México, oeste de Texas y en regiones de México, Centroamérica y Sudamérica.

Las migraciones de población a zonas endémicas y el número creciente de personas inmunodeprimidas han hecho que la coccidioidomicosis se convierta en un problema de salud significativo. Entre 2000 y 2012, se notificaron 3.453 casos de coccidioidomicosis pediátrica en California, cerca del 9,6% del total de casos de coccidioidomicosis. Durante el mismo periodo, hubo 1.301 hospitalizaciones y 11 muertes asociadas con coccidioidomicosis en la población pediátrica de California. Las tasas de casos y de hospitalizaciones por cada 100.000 habitantes aumentaron de 0,7 a 3,9 y de 0,2 a 1,2, respectivamente. Estas tasas de casos y de hospitalizaciones fueron más altas en hombres, en el grupo de edad de 12 a 17 años y en los residentes de la región endémica de California.

La infección se debe a la inhalación de las esporas. La incidencia aumenta durante los períodos ventosos y secos que siguen a las estaciones lluviosas. Los fenómenos sísmicos, excavaciones arqueológicas y otras actividades que alteran los sitios contaminados han causado brotes. No se produce el contagio interpersonal. En raras ocasiones, las infecciones se deben a esporas que contaminan los fomites o que crecen por debajo de yesos o vendajes de heridas de los pacientes infectados. También ha habido casos de infección por un trasplante de órganos de donantes infectados y de la madre al feto o recién nacido. Quienes visiten zonas endémicas pueden infectarse, y el diagnóstico puede retrasarse cuando se evalúan en áreas no endémicas. Las esporas son muy virulentas y *Coccidioides* spp. son patógenos potenciales de bioterrorismo (v. cap. 741).

PATOGENIA

Las esporas inhaladas llegan a los bronquiolos terminales, donde se transforman en esférulas tabicadas que resisten la fagocitosis y en las que se desarrollan muchas endosporas. Las endosporas liberadas se transforman en esférulas nuevas y el proceso da lugar a un foco agudo de infección. Las endosporas también pueden diseminarse por vía linfática o hematólica. Al final, predomina una reacción granulomatosa. Tanto la recuperación como la protección frente a la reexpozición dependen de una inmunidad celular eficaz.

Los niños con **inmunodeficiencias primarias congénitas** pueden correr más riesgo de infección; entre estos trastornos están el déficit de interleucina 12R β 1, el déficit de interferón γ R1 y las mutaciones STAT1 de ganancia de función.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico (fig. 267.1) engloba la enfermedad pulmonar y la extrapulmonar. La infección pulmonar se produce en el 95% de los casos y se puede dividir en infecciones primarias, complicadas y residuales. Alrededor del 60% de las infecciones son asintomáticas. Los síntomas en los niños a menudo son más leves que en los adultos. La incidencia de diseminación extrapulmonar en niños se acerca a la de los adultos.

Coccidioidomicosis primaria

El periodo de incubación es de 1-4 semanas, con un promedio de 10-16 días. Los síntomas iniciales consisten en malestar general, escalofríos,

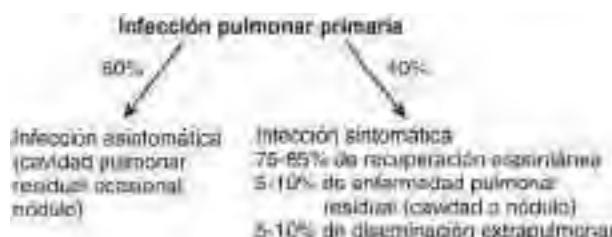


Fig. 267.1 Historia natural de la coccidioidomicosis.



Fig. 267.2 Radiografía de tórax de un hombre de 19 años con coccidioidomicosis primaria aguda. Se observan una linfoadenopatía hilar sobresaliente y un ensanchamiento mediastínico.

fiebre y sudores nocturnos. El 50-70% de los pacientes tienen molestias torácicas que varían de una opresión leve a un dolor intenso. En ocasiones, se refieren cefalea o dolor de espalda, o ambos. Se puede observar una erupción fina eritematosa macular o urticarial evanescente y generalizada en los primeros días de infección. Puede haber eritema nodoso (con más frecuencia en las mujeres) y, en ocasiones, se acompaña de eritema multiforme, generalmente 3-21 días después de la aparición de los síntomas. La asociación clínica de eritema nodoso, fiebre, dolor torácico y artralgias (especialmente en las rodillas y los tobillos) se ha denominado *reumatismo del desierto y fiebre del valle*. La exploración del tórax suele ser normal, incluso si hay signos radiográficos. Puede haber matidez a la percusión, roce de fricción o estertores finos, así como derrames pleurales, que pueden llegar a ser lo suficientemente grandes como para comprometer la función respiratoria. Las linfoadenopatías hiliares y mediastínicas son frecuentes (fig. 267.2).

Infección pulmonar complicada

Las infecciones complicadas son la neumonía grave y persistente, la coccidioidomicosis primaria progresiva, la enfermedad fibrocavitaria progresiva, las cavidades transitorias que se desarrollan en áreas de consolidación pulmonar y el empiema secundario a la rotura de una cavidad en el espacio pleural. Algunas cavidades persistentes, tienen paredes delgadas, son periféricas y no causan síntomas; a veces hay hemoptisis leve y pocas veces hay

Tabla 267.1 Factores de riesgo de mal pronóstico en pacientes con coccidioidomicosis activa

INFECCIONES PRIMARIAS

Infección grave, prolongada (≥ 6 semanas) o progresiva

FACTORES DE RIESGO DE DISEMINACIÓN EXTRAPULMONAR

Inmunodeficiencia primaria o adquirida (incluidos los pacientes que reciben inhibidores del factor de necrosis tumoral)

Recién nacidos, lactantes, ancianos

Hombres (adultos)

Etnicidad filipina, africana, nativa americana o latinoamericana

Última etapa del embarazo y posparto precoz

Título de anticuerpo estandarizado de fijación del complemento

>1:16 o título en aumento con síntomas persistentes

Grupo sanguíneo B

Alelo DRB1*1301 del HLA de clase II

una hemorragia grave. En pocas ocasiones, se produce una insuficiencia respiratoria aguda tras una exposición intensa, lo que se asocia con una mortalidad elevada.

Coccidioidomicosis pulmonar residual

En la coccidioidomicosis pulmonar residual existen fibrosis y persistencia de nódulos pulmonares. Los nódulos se encuentran presentes en el 5-7% de las infecciones y requieren a veces diferenciarlos de neoplasias malignas en adultos.

Infección diseminada (extrapulmonar)

La diseminación clínicamente aparente se produce en el 0,5% de los pacientes. Su incidencia es mayor en los lactantes, los hombres, las personas con antepasados filipinos, africanos y latinoamericanos, así como en otros países asiáticos. Los trastornos primarios o adquiridos de la inmunidad celular (tabla 267.1) aumentan notablemente el riesgo de diseminación.

Los síntomas suelen ocurrir en los primeros 6 meses de la primoinfección. La fiebre prolongada; la presencia de toxicidad; las lesiones cutáneas, subcutáneas y/o abscesos óseos fríos, así como las lesiones de la laringe, pueden anunciar el inicio. Las lesiones cutáneas específicas de los microorganismos tienen una predilección por el área nasolabial y aparecen inicialmente como pápulas, que evolucionan para formar pústulas, placas, abscesos y placas verrugosas. La biopsia de estas lesiones muestra esférulas. La **meningitis basilar** es la manifestación más común y puede acompañarse de ventriculitis, ependimitis, vasculitis cerebral, abscesos y siringomielia. A menudo hay cefalea, vómitos, meningismo y disfunción de pares craneales. La meningitis no tratada es casi siempre mortal. Las infecciones óseas representan el 20-50% de las manifestaciones extrapulmonares, suelen ser multifocales y pueden afectar a las estructuras adyacentes. La diseminación miliar y la peritonitis pueden simular una tuberculosis.

DIAGNÓSTICO

Las pruebas inespecíficas tienen una utilidad limitada. El hemograma completo puede mostrar eosinofilia, que puede ser muy intensa en las formas diseminadas.

Cultivo, hallazgos histopatológicos y detección de抗原

Aunque el cultivo es diagnóstico, solo es positivo en el 8,3% de las muestras del tracto respiratorio y únicamente en el 3,2% de todas las demás localizaciones. *Coccidioides* se aísla de muestras clínicas en forma de moho portador de esporas, por lo que se debe informar al laboratorio y tomar precauciones especiales cuando se sospecha el diagnóstico. La observación de esférulas endosporulantes en las muestras histopatológicas también es diagnóstica.

Se dispone de un enzimoinmunoanálisis (EIA) cuantitativo (MiraVista Diagnostics) que detecta el galactomanano coccidiideo en la orina, el suero, el plasma, el líquido cefalorraquídeo (LCR) o el líquido de lavado broncoalveolar, y que tiene una especificidad excelente y es positivo en el 70% de los pacientes con infecciones graves. Aunque el EIA puede tener una reacción cruzada con otras micosis endémicas, la interpretación suele ser fácil, porque no hay una superposición geográfica apreciable con las zonas endémicas de otras micosis. Además, se ha desarrollado un análisis

de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para detectar directamente el hongo en muestras de tejido y está en proceso de validación, pero todavía no está comercialmente disponible.

Se debería realizar un análisis del LCR en pacientes con sospecha de formas diseminadas. Los resultados en la meningitis son similares a los observados con la meningitis tuberculosa (v. cap. 242). Puede haber una pleocitosis eosinofílica. Las tinciones para hongos y el cultivo suelen ser negativos. Los volúmenes de 10 ml en adultos han mejorado el rendimiento del cultivo.

Serología

Las pruebas serológicas proporcionan información diagnóstica valiosa, pero pueden tener resultados falsos negativos en las fases iniciales de las infecciones autolimitadas y en pacientes inmunodeprimidos. Se emplean tres métodos principales: EIA, fijación del complemento (FC) e inmunodifusión (ID). El EIA y la FC es mejor realizarlos en laboratorios de referencia experimentados.

Los anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M específicos alcanzan un nivel detectable en el 50% de los pacientes infectados 1 semana después del inicio y en el 90% de los pacientes infectados hacia las 3 semanas. El EIA es sensible y puede detectar anticuerpos IgM e IgG, es menos específico que otros métodos, y puede ser necesaria la confirmación con ID o FC. Los anticuerpos IgG medidos por FC aparecen entre las semanas 2 y 3, pero pueden tardar varios meses; es preciso realizar análisis de seguimiento si las pruebas son negativas y persiste la sospecha clínica. En presencia de títulos de FC de 1:2 o 1:4, una prueba positiva de ID puede ayudar a corroborar su significado. Los anticuerpos IgG específicos pueden persistir durante meses, con títulos elevados en proporción a la gravedad de la enfermedad. Unos títulos de FC mayores de 1:16 son sugestivos de diseminación. La comparación directa de los resultados de las pruebas de anticuerpos FC (IgG) medidos por diferentes técnicas debe interpretarse con precaución. Los títulos de anticuerpos IgG utilizados para monitorizar la actividad de la enfermedad deben analizarse al mismo tiempo que las muestras de suero tomadas a principios de la enfermedad utilizando la misma metodología.

Los anticuerpos contra *C. immitis* aparecen en el LCR del 95% de los pacientes con meningitis y suelen ser diagnósticos. En raras ocasiones, puede haber una «fuga» al LCR en pacientes sin meningitis, pero con altos títulos de IgG en suero. El aislamiento de *Coccidioides* en cultivo de LCR de pacientes con meningitis es poco frecuente, aunque el cultivo de grandes volúmenes de LCR puede mejorar la sensibilidad.

Pruebas de imagen

Durante la primoinfección, la radiografía de tórax puede ser normal o mostrar consolidación, lesiones circunscritas únicas o múltiples, o densidades pulmonares de partes blandas. Suele haber adenopatías hilarias y subcarinales (v. fig. 267.2). Las cavidades tienden a ser de paredes delgadas (fig. 267.3). Los derrames pleurales pueden variar en tamaño. La presencia de lesiones miliares o reticulonodulares son un factor de pronóstico desfavorable. Las lesiones óseas aisladas o múltiples suelen ser líticas y a menudo afectan al hueso esponjoso. Las lesiones pueden afectar a las estructuras adyacentes, y las lesiones vertebrales pueden comprimir la médula.

TRATAMIENTO

Se han desarrollado unas directrices terapéuticas de consenso, basadas en los escasos ensayos clínicos rigurosos llevados a cabo y en las opiniones de expertos sobre el tratamiento de la coccidioidomicosis (tabla 267.2). Debe plantearse la consulta con expertos en las zonas de endemidad cuando se vaya a elaborar un plan terapéutico.

Se debe realizar un seguimiento estrecho de los pacientes, debido a que puede ocurrir una recidiva tardía, sobre todo en los que están inmunosuprimidos o tienen manifestaciones graves. El tratamiento se recomienda en todos los pacientes infectados por VIH con coccidioidomicosis activa y recuentos de linfocitos CD4 menores de 250/ μ l. Después de un tratamiento con éxito, se pueden interrumpir los antifúngicos si el recuento de CD4 es superior a 250/ μ l, pero debe continuar si se mantiene por debajo de 250/ μ l y se debe dar por tiempo indefinido en todos los pacientes infectados por VIH con meningitis coccidioidídea.

Los tratamientos de primera línea son las preparaciones orales o intravenosas de fluconazol (12 mg/kg/día i.v. o v.o.) e itraconazol (10 mg/kg/día). Deben monitorizarse los niveles séricos de itraconazol.

La anfotericina B es la alternativa de elección para el tratamiento inicial de infecciones graves. La anfotericina B desoxicilato es más barata que las formulaciones lipídicas y suele tolerarse bien en los niños. Una vez que se alcanza una dosis diaria de anfotericina B desoxicilato de 1-1,5 mg/kg/día, la frecuencia de administración puede reducirse a tres veces a la semana. La

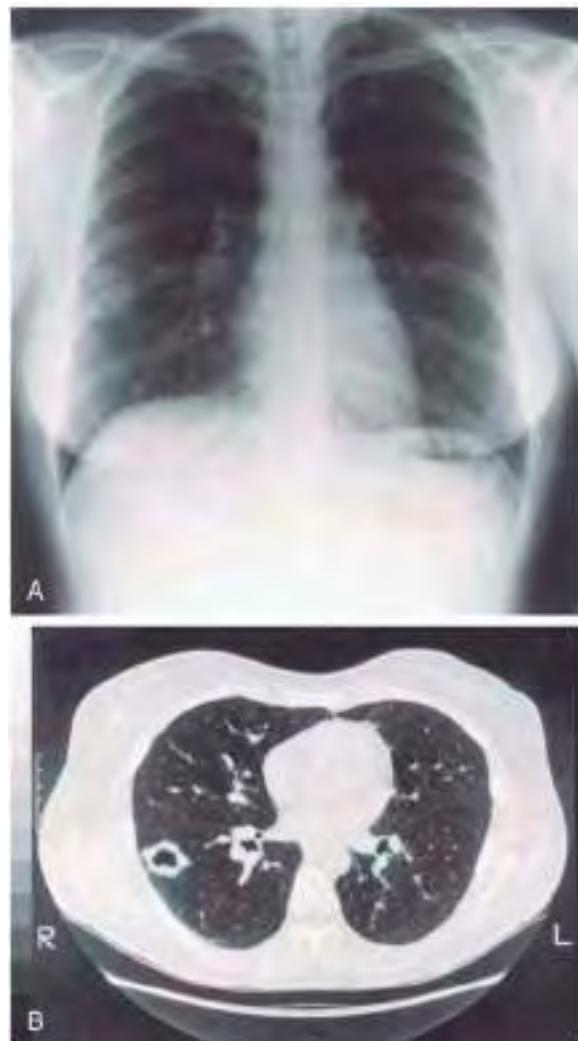


Fig. 267.3 A, Radiografía de tórax que muestra una lesión cavitaria crónica en el pulmón derecho de una mujer con coccidioidomicosis. B, TC que muestra la misma cavidad en el pulmón derecho.

posología total recomendada es de 15-45 mg/kg y depende de la respuesta clínica. Las formulaciones lipídicas de anfotericina se recomiendan para pacientes con insuficiencia renal, los que reciben otros fármacos nefrotóxicos o si la anfotericina B desoxicilato no se tolera. Algunos expertos prefieren la anfotericina liposómica para el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central (SNC), ya que alcanza los niveles más altos en el parénquima cerebral. Las preparaciones de anfotericina B no atraviesan la barrera hematoencefálica para tratar con eficacia las infecciones por *Coccidioides* spp., pero pueden enmascarar los signos de meningitis. Las infecciones durante el embarazo deben tratarse con anfotericina B, debido a que los azoles tienen un potencial teratogénico. El voriconazol y el posaconazol se han utilizado con éxito como terapia de rescate en las infecciones que no responden a los fármacos estándar.

Infección pulmonar primaria

La coccidioidomicosis pulmonar primaria se resuelve en el 95% de los pacientes sin factores de riesgo para su diseminación; el tratamiento antifúngico no disminuye la frecuencia de diseminación ni las secuelas pulmonares. Cuando se opta por diferir la terapia antifúngica, se recomienda al paciente que acuda a consulta según sea necesario, a intervalos de 1-3 meses durante 2 años y cuando lo precise.

Los pacientes con síntomas significativos o prolongados son más propensos a beneficiarse de los agentes antifúngicos, pero no existen criterios establecidos en los que basar la decisión. Los indicadores comúnmente utilizados en los adultos se resumen en la tabla 267.2. Un ensayo clínico del tratamiento en adultos con infecciones respiratorias primarias evaluó los resultados del tratamiento antifúngico prescrito en función de la gravedad y

Tabla 267.2

Indicaciones para el tratamiento de la coccidioidomicosis en adultos

INDICACIÓN	TRATAMIENTO
Neumonía aguda, leve	Observación sin tratamiento antifúngico a intervalos de 1-3 meses durante 2 años; algunos expertos recomiendan el tratamiento antifúngico
Pérdida de peso >10%; diaforesis nocturna durante más de 3 semanas; infiltrados en al menos la mitad de un pulmón o en partes de ambos pulmones; linfoadenopatía hilar prominente o persistente; títulos de FC >1:16; incapacidad para trabajar, síntomas durante >2 meses	Tratar con un azol a diario durante 3-6 meses, con seguimiento a intervalos de 1-3 meses durante 2 años
Neumonía aguda no complicada, circunstancias especiales: inmunosupresión, final del embarazo, ascendencia filipina o africana, edad >55 años, otras enfermedades crónicas (diabetes, enfermedad cardiopulmonar), síntomas durante >2 meses	Tratar con un azol a diario durante 3-6 meses, con seguimiento a intervalos de 1-3 meses durante 2 años Tratar con anfotericina B al final del embarazo
Neumonía difusa: los infiltrados reticulonodulares o miliares sugieren una inmunodeficiencia subyacente y posiblemente fungemia, dolor	Tratar inicialmente con anfotericina B si hay una hipoxia significativa o un deterioro rápido, seguida de un azol durante ≥1 año En casos leves, usar un azol durante ≥1 año
Neumonía crónica	Tratar con un azol durante ≥1 año
Enfermedad diseminada, no meníngea	Tratar con un azol durante ≥1 año, salvo en los casos graves o con empeoramiento rápido, en los que se recomienda la anfotericina B
Enfermedad diseminada, meníngea	Tratar con fluconazol (algunos añaden anfotericina B intratecal) y tratar de forma indefinida

FC, fijación del complemento.

los comparó con un grupo no tratado que tenía síntomas menos graves; solo se produjeron complicaciones en los pacientes del grupo de tratamiento y únicamente en quienes se interrumpió la medicación. Si se opta por administrar un tratamiento, se recomienda un ciclo de 3-6 meses de fluconazol (12 mg/kg/día) o itraconazol (10 mg/kg/día).

Neumonía difusa

Las densidades reticulonodulares difusas o los infiltrados miliares, a veces acompañados de una enfermedad grave, pueden aparecer en la fase de diseminación o después de la exposición a un inóculo fúngico de gran tamaño. En este contexto, la anfotericina B se recomienda para el tratamiento inicial, seguida después por la administración prolongada de dosis altas de fluconazol (v. tabla 267.2).

Infección diseminada (extrapulmonar)

Para la infección no meníngea (v. tabla 267.2), el fluconazol y el itraconazol por vía oral son eficaces en el tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada que no sea extensa, que no progrese rápidamente y que no haya afectado al SNC. Algunos expertos recomiendan dosis más altas para los adultos de las que se han usado en los ensayos clínicos. Un análisis de subgrupos mostró una tendencia a una mejor respuesta en las infecciones óseas tratadas con itraconazol. La anfotericina B desoxicolato se utiliza como una alternativa, sobre todo si hay un empeoramiento rápido y lesiones en lugares críticos. El voriconazol se ha utilizado con éxito como tratamiento de rescate. La duración óptima del tratamiento con azoles no se ha definido con claridad. Se han producido recidivas tardías después de un tratamiento prolongado y una respuesta clínica favorable.

Meningitis

En la actualidad, el tratamiento con fluconazol oral o intravenoso es la alternativa de elección en la meningitis coccidióidea. En los adultos, está recomendada una dosis de 400-1.200 mg/día. En niños, la dosis es de 12 mg/kg/día. Algunos expertos utilizan anfotericina B por vía intratecal, intraventricular o intracisternal, además de un azol, con la creencia de que la respuesta clínica puede ser más rápida. Los pacientes que responden al azol deben continuar el tratamiento indefinidamente. La hidrocefalia es una complicación común y no siempre es un indicador de fracaso terapéutico. Si fracasa el tratamiento con azoles, está indicado administrar anfotericina B desoxicolato intratecal, con o sin el azol. Se puede producir una vasculitis cerebral, que puede predisponer a isquemia, infarto o hemorragia cerebral. La eficacia de los corticoides a dosis altas no se ha determinado. El tratamiento de rescate con voriconazol ha resultado ser eficaz.

Tratamiento quirúrgico

En las cavidades de localización periférica o si hay hemorragias recidivantes o extensión pleural, la escisión puede ser necesaria. De forma esporádica,

puede producirse una fistula broncopleural o una cavitación recidivante como complicaciones quirúrgicas; en raras ocasiones, se puede producir la diseminación de la infección. Se puede plantear un tratamiento perioperatorio por vía intravenosa con anfotericina B. A veces, se precisa el drenaje de los abscesos fríos, la sinovectomía y el legrado o escisión de las lesiones óseas. La administración local y sistémica de la anfotericina B puede emplearse para tratar la enfermedad articular coccidióidea.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en la educación sobre las formas de reducir la exposición. Los médicos que ejercen en regiones no endémicas deben incorporar una anamnesis detallada de los viajes al evaluar a pacientes con síntomas compatibles con coccidioidomicosis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 268

Paracoccidioides brasiliensis

Andrew P. Steenhoff

ETIOLOGÍA

La paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana o brasileña, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida) es la micosis sistémica más común en América Latina. Es una infección fúngica endémica de Sudamérica, con algunos casos declarados también en Centroamérica y en México. En Brasil se han publicado más del 80% de los casos. El patógeno etiológico, *Paracoccidioides brasiliensis*, es un hongo con dimorfismo térmico que se presenta en forma micelial (moho) en el ambiente y como levadura en los tejidos.

EPIDEMIOLOGÍA

P. brasiliensis es un microorganismo que habita en el suelo y está presente únicamente en América Central y del Sur. Los brotes endémicos tienen lugar principalmente en las pluviales tropicales de Brasil, con algunos casos esparcidos por Argentina, Colombia y Venezuela. Existe un aumento de la

incidencia en zonas con una altitud moderadamente elevada, con humedad y precipitaciones altas, donde se cultivan el café y el tabaco. El armadillo parece ser un reservorio natural de *P. brasiliensis*. La vía infecciosa más frecuente es la inhalación de conídios. En general, no se cree que la enfermedad sea contagiosa y no se ha confirmado que se transmita de persona a persona. La paracoccidioidomicosis es más frecuente en hombres tras la pubertad, a causa del papel que desempeñan los estrógenos para impedir la transición de los conídios a la forma levaduriforme. Los niños suponen menos del 10% de los casos en conjunto.

PATOGENIA

La invasión de *P. brasiliensis* en el cuerpo humano se basa en una miríada de componentes fúngicos y estrategias para evitar los mecanismos de defensa del huésped. Con el surgimiento de la tecnología CRISPR y el acceso total a diversos bancos de datos (como genomas, transcriptomas, proteomas, metabolomas, lipidomas), los investigadores están preparados para comprender mejor los procesos de virulencia de *P. brasiliensis*, con la esperanza de permitir su traducción en beneficios para los pacientes.

La vía de entrada en el organismo es el aparato respiratorio y la primoinfección se localiza en los pulmones, aunque no todos los pacientes tienen síntomas respiratorios. Una vez que los conídios o los fragmentos de hifas alcanzan los alveolos, se produce la transformación en levadura. A continuación, la infección se disemina a las mucosas nasales, la boca y el tubo digestivo. La inmunidad celular, principalmente a través de linfocitos y la producción de citocinas de Th1, es crucial para contener la infección. Los macrófagos activados por factor de necrosis tumoral α e interferón γ son responsables de la destrucción intracelular de *P. brasiliensis*. Si la respuesta inmune inicial no es exitosa, la respuesta puede cambiar hacia un patrón de Th2, el cual es incapaz de contener la infección, generando una progresión clínica. La levadura puede diseminarse por vía linfohematogena a piel, ganglios linfáticos y otros órganos, y permanecer quiescente en los ganglios linfáticos, lo que causa una infección latente que puede reactivarse más adelante. Se han descrito casos de pacientes que desarrollaron la enfermedad 30 años o más después de dejar una región endémica.

Desde el punto de vista histopatológico, las células levaduriformes son redondeadas. La célula original es bastante grande y está rodeada por pequeñas yemas, lo que le da el aspecto de una rueda de timón. En las infecciones pulmonares, se observa una reacción inflamatoria mixta supurativa y granulomatosa, con áreas de necrosis. En las infecciones crónicas puede haber fibrosis y calcificación. Las infecciones mucocutáneas se caracterizan por la presencia de ulceración e hiperplasia seudoepitelomatosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen dos formas clínicas de enfermedad. La forma **aguda** (paracoccidioidomicosis juvenil) es infrecuente, ocurre casi exclusivamente en niños y personas con alteración de su inmunidad y ataca al sistema reticuloendotelial. La sintomatología pulmonar puede estar ausente, aunque las radiografías de tórax a menudo muestran opacidades parcheadas, confluentes o nodulares. El inicio suele ser agudo, con fiebre, malestar general, emaciación, linfoadenopatías y distensión abdominal por linfoadenopatías intraabdominales. La hepatomegalia y la esplenomegalia aparecen de forma casi constante. En los niños se han descrito lesiones óseas localizadas que pueden progresar a enfermedad sistémica. También pueden presentar osteomielitis multifocal, artritis y derrame pericárdico en múltiples localizaciones. Entre los hallazgos inespecíficos de laboratorio se encuentran anemia, eosinofilia e hipergammaglobulinemia. La paracoccidioidomicosis aguda tiene una mortalidad del 25%. La afectación hepática con ictericia asociada podría tener un peor pronóstico.

Los adultos desarrollan una enfermedad **crónica** progresiva, que se presenta con un cuadro inicial seudogripal, fiebre y pérdida de peso (paracoccidioidomicosis del adulto). La infección pulmonar causa disnea, tos, dolor torácico y hemoptisis. La exploración física proporciona escasos hallazgos, mientras que las radiografías pueden mostrar infiltrados de un tamaño desproporcionado respecto a la leve sintomatología clínica. La mucositis que afecta a la cavidad oral y sus estructuras, así como a las fosas nasales, puede manifestarse con dolor localizado, cambios en la voz o disfagia. Las lesiones pueden extenderse más allá de la cavidad oral, hacia la piel. También pueden aparecer una linfoadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y afectación suprarrenal (en el 15-50% de los casos) que evoluciona a enfermedad de Addison. Tanto la meningoencefalitis como los granulomas del

sistema nervioso central pueden estar presentes al inicio o aparecer como síntomas secundarios. Los adultos que pasan mucho tiempo expuestos a la tierra, como los granjeros, son más propensos a desarrollar la forma crónica de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

La identificación del hongo en una preparación directa en fresco (con hidróxido potásico) del espumo, de exudados o de pus apoya el diagnóstico en muchos casos. El examen histopatológico de muestras de biopsia mediante tinciones fúngicas especiales es también diagnóstico. La inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales contra glucoproteínas específicas también se puede realizar en cortes tisulares. El cultivo del hongo en agar Sabouraud-dextrosa o en agar extracto de levadura confirma el diagnóstico. Pueden identificarse anticuerpos frente a *P. brasiliensis* en la mayoría de los pacientes. Los títulos seriados de anticuerpos y la respuesta proliferativa de los linfocitos frente a los antígenos fúngicos son útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento. La glucoproteína de 43 kDa (gp43) está presente en el suero de más del 90% de los enfermos con paracoccidioidomicosis cuando se analiza por inmunodifusión y en el 100% cuando se utiliza la inmuotransferencia. Está desarrollándose una prueba de aglutinación en látex con exoantígenos micóticos crudos agrupados para la detección de anticuerpos anti-*P. brasiliensis* que muestra una compatibilidad del 92% con la prueba de inmunodifusión doble. Entre los métodos diagnósticos más recientes que probablemente serán muy útiles en el futuro se encuentran la reacción en cadena de la polimerasa, la detección de gp43 y el ELISA de captura para detectar inmunoglobulinas E específicas en el suero del enfermo. Las pruebas cutáneas con paracoccidioidina no son fiables, ya que el 30-50% de los pacientes con enfermedad activa no presentan reactividad al principio y una prueba positiva indica una exposición previa, pero no necesariamente una enfermedad activa.

TRATAMIENTO

El itraconazol oral (5-10 mg/kg/día, con una dosis máxima de 200 mg/día) durante 6 meses es el tratamiento de elección de la paracoccidioidomicosis. También se ha empleado fluconazol, pero se requieren dosis más altas (600 mg/día o más) y períodos de tratamiento más prolongados. Un pequeño número de pacientes han sido tratados con otros azoles: voriconazol, posaconazol e isavuconazol. Estos medicamentos son sustitutos potenciales del itraconazol, pero son más costosos y pueden tener interacciones con otros medicamentos. La terbinafina es una alilamina que presenta una potente actividad *in vitro* frente a *P. brasiliensis* y se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la paracoccidioidomicosis. Se recomienda administrar anfotericina B en casos de enfermedad diseminada y cuando hayan fracasado otras medidas terapéuticas. De forma histórica, se ha utilizado el tratamiento con sulfamidas, como sulfadiazina, TMP-SMZ (trimetoprima 8-10 mg/kg/día hasta un máximo de 160 mg, sulfametoazol 40-50 mg/kg/día hasta un máximo de 800 mg) y dapsona, que suelen ser más baratas que los nuevos azoles y las alilaminas. El principal inconveniente es que el ciclo de tratamiento es muy largo y se prolonga meses o años, dependiendo del fármaco seleccionado. Se pueden producir recidivas al finalizar cualquier tipo de tratamiento, incluida la anfotericina B. En pacientes seleccionados con inflamación intensa en áreas como el sistema nervioso central o con lesiones pulmonares que causan insuficiencia respiratoria, existen algunas pruebas de que el uso de prednisona durante 1 o 2 semanas concomitantemente con el tratamiento antimicótico reduce la inflamación de forma más efectiva y puede ser beneficiosa. Ocasionalmente, los niños desarrollan un empeoramiento clínico paradójico durante el tratamiento, que consiste en el agrandamiento de nuevos ganglios linfáticos, la formación de fistulas, la fiebre y la pérdida de peso. En esta circunstancia, también se recomiendan los corticoides.

Los tratamientos que actualmente son objeto de investigación son el uso de la curcumina, un antioxidante que se encuentra en la especia india cúrcuma, y el inhibidor de la calcineurina ciclosporina A. La curcumina ha demostrado tener una mayor actividad antifúngica que el fluconazol contra *P. brasiliensis* cuando se estudió *in vitro* utilizando células epiteliales bucales humanas. Se ha demostrado que la ciclosporina A bloquea el dimorfismo térmico de *P. brasiliensis*. Los modelos animales han demostrado que las vacunas tanto de ADN como de péptidos tienen un gran potencial para el desarrollo de una vacuna que pueda usarse en seres humanos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 269

Esporotricosis (*Sporothrix schenckii*)

Andrew P. Steenhoff

ETIOLOGÍA

La esporotricosis es una infección fungica infrecuente de distribución mundial, que se produce tanto de forma esporádica como en brotes. El patógeno etiológico, *Sporothrix schenckii*, es un hongo con dimorfismo térmico que se presenta en forma micelial (moho) en el ambiente (a 25-30 °C) y como levadura *in vivo* (37 °C).

EPIDEMIOLOGÍA

S. schenckii se encuentra en todo el mundo, aunque la mayoría de los casos aparecen en Norteamérica, Sudamérica y Japón. La mayoría de los casos de Estados Unidos se han producido en el Medio Oeste, sobre todo en regiones a lo largo de los ríos Misisipi y Misuri. El hongo está presente en la vegetación en estado de putrefacción y se ha aislado sobre todo en musgos del género *Sphagnum*, rosales, agracejos, paja y heno. La esporotricosis puede aparecer como enfermedad profesional de granjeros, jardineros, veterinarios y personal de laboratorio. Se ha comunicado la transmisión a partir de mordeduras y arañazos de animales, en la mayoría de las ocasiones por gatos y armadillos. La transmisión interpersonal es infrecuente. Es una enfermedad infrecuente en lactantes. El mecanismo de transmisión en los niños puede ser zoonótico, aunque no está claro. En una zona endémica de Perú, la incidencia de infección en los niños es mayor que en los adultos; los factores de riesgo para la infección en estos niños es haber jugado en campos de cultivo, vivir en casas con suciedad en el suelo y tener gatos.

PATOGENIA

La enfermedad en el ser humano suele deberse a la inoculación cutánea del hongo en heridas de escasa consideración. La infección pulmonar puede ser secundaria a la inhalación de grandes cantidades de esporas. La infección diseminada es infrecuente, pero puede aparecer en pacientes inmunodeprimidos tras la ingestión o inhalación de esporas. La respuesta inmunitaria celular frente a la infección por *S. schenckii* es neutrofílica y monocítica. Desde el punto de vista histológico, es característica la formación de granulomas no caseosos y microabscesos concomitantes. La inmunidad mediada por linfocitos T parece ser relevante para limitar la infección y los anticuerpos no protegen contra la infección. Por lo general, debido a la escasez de microorganismos, es difícil identificar el hongo en biopsias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esporotricosis cutánea es la forma más frecuente de la enfermedad en cualquier grupo de edad. La afectación cutánea puede ser tanto linfocutánea como cutánea fija, siendo aquella mucho más frecuente que esta (fig. 269.1). La esporotricosis linfocutánea supone más del 75% de los casos infantiles y se produce tras inoculación subcutánea por traumatismos. Después de un periodo de incubación variable, con frecuencia prolongado (1-12 semanas), se desarrolla una pápula eritematosa, aislada e indolora, en el sitio de inoculación. La lesión inicial surge generalmente en una extremidad, aunque en niños puede aparecer en la cara. La pápula inicial aumenta de tamaño y se ulcerá. Aunque la infección podría limitarse al sitio de inoculación (forma cutánea fija), aparecen lesiones satélites después de la diseminación linfangítica en forma de múltiples nódulos subcutáneos dolorosos a la palpación a lo largo de las vías linfáticas que drenan la lesión. Estos nódulos secundarios son granulomas subcutáneos que se adhieren a la piel que los cubre y se ulceran a continuación. La esporotricosis no se cura espontáneamente, de modo que estas úlceras pueden persistir durante años si el paciente no recibe tratamiento. Los signos y los síntomas sistémicos son infrecuentes.

La esporotricosis extracutánea es rara en niños y la mayoría de los casos corresponden a adultos con enfermedades subyacentes, como inmunosupresión y SIDA. La forma más frecuente de esporotricosis extracutánea es



Fig. 269.1 Esporotricosis. Pápulas y nódulos eritematosos en la superficie plantar con propagación linfática precoz (esporotricoide). (De Paller AS, Mancini AJ: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 5, Philadelphia, 2016, Elsevier, Fig. 17.48.)

la infección osteoarticular. La esporotricosis pulmonar se presenta generalmente como una neumonitis crónica, de modo parecido a como lo hace la tuberculosis pulmonar.

DIAGNÓSTICO

Las esporotricosis linfocutánea y cutánea deben distinguirse de otras etiologías de linfangitis nodular, como la infección micobacteriana atípica, la nocardiosis, la leishmaniasis, la tularemia, la melioidosis, el carbunclo cutáneo y otras micosis sistémicas como la coccidioidomicosis. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del hongo en cultivos a partir del sitio de infección. Es necesario emplear tinciones histológicas especiales, como el ácido peryódico de Schiff o la metenamina argéntica, para identificar levaduras en los tejidos. A pesar de las tinciones especiales, el rendimiento diagnóstico de las biopsias es bajo, debido al escaso número de microorganismos en los tejidos, que son típicamente ovalados o en forma de cigarro. En casos de enfermedad diseminada, la detección de anticuerpos séricos frente a antígenos relacionados con *S. schenckii* puede ser útil para el diagnóstico. En la actualidad, no se comercializan pruebas serológicas, pero están disponibles en laboratorios especializados, como en los Centers for Disease Control and Prevention en Estados Unidos.

TRATAMIENTO

Aunque no se dispone de ensayos clínicos comparativos y de una experiencia extensa en niños, el tratamiento recomendado frente a las esporotricosis ajenas al sistema nervioso central es el itraconazol. La dosis aconsejada en niños es de 5-10 mg/kg/día v.o., con una dosis máxima inicial de 200 mg/día, que puede aumentarse hasta 400 mg/día si no hay respuesta inicial. De modo alternativo, los niños más pequeños que presentan solo la forma cutánea pueden tratarse con una solución saturada de yoduro potásico (1 gota, tres veces al día, aumentando según se tolere hasta un máximo de 1 gota/kg de peso corporal o 40-50 gotas, tres veces al día, lo que sea más bajo). Las reacciones adversas (por lo general, náuseas y vómitos) deben tratarse con una suspensión temporal del tratamiento, que se reiniciarán a dosis más bajas más adelante. El tratamiento se mantiene de 2 a 4 semanas hasta que las lesiones cutáneas hayan desaparecido, lo que sucede generalmente a las 6-12 semanas. Se ha empleado con éxito la terbinafina, una alilamina, en el tratamiento de la esporotricosis cutánea, pero se ha informado que tiene tasas de curación más bajas y tasas de recaída más elevadas que el itraconazol. Los datos de eficacia disponibles son todavía insuficientes como para que pueda recomendarse su uso. La anfotericina B es el tratamiento de elección para las infecciones pulmonares y diseminadas, enfermedades del sistema nervioso central e infecciones en pacientes inmunodeprimidos. El fluconazol oral 12 mg/kg/día (dosis máxima, 400-800 mg/día) se puede utilizar si no se toleran otros fármacos. El posaconazol parece prometedor, pero se necesitan más datos.

El tratamiento con azoles o con una solución saturada de yoduro potásico no debe utilizarse en mujeres embarazadas. La anfotericina B puede usarse con seguridad para los casos de enfermedad pulmonar o diseminada en el embarazo. Las gestantes con enfermedad cutánea pueden ser tratadas con hipertermia local o es posible diferir el tratamiento hasta la finalización del

embarazo. La hipertermia, en la que el área afectada se calienta a 42-45 °C con baños de agua o con compresas calientes, inhibe el crecimiento del hongo. No se produce diseminación al feto ni la gestación agrava la enfermedad. El desbridamiento quirúrgico desempeña un papel significativo en el tratamiento de algunos casos de esporotricosis, sobre todo en la enfermedad osteoarticular.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 270

Mucormicosis

Rachel L. Wattier y William J. Steinbach

ETIOLOGÍA

El término mucormicosis se aplica a un grupo de infecciones fúngicas oportunistas causadas por hongos del orden Mucorales, que son hongos primitivos de crecimiento rápido, principalmente saprofítos y ubicuos. Estos microorganismos se encuentran habitualmente en suelo, plantas o sustancias animales en estado de descomposición y en quesos, fruta y pan enmohecidos. Anteriormente, la mucormicosis se denominaba zigomicosis, y los organismos causantes se denominaban zigomicetos, pero esta terminología se ha abandonado debido a la reclasificación de organismos del antiguo filo Zygomycota mediante análisis filogenético molecular.

El género que más comúnmente produce enfermedad de Mucorales son *Rhizopus*, *Mucor*, y *Lichtheimia* (anteriormente, *Absidia*). Las infecciones producidas por los géneros *Actinomucor*, *Apophysomyces*, *Cokeromyces*, *Cunninghamella*, *Rhizomucor*, *Saksenaea* y *Syncephalastrum* se observan con menos frecuencia. La mucormicosis en el ser humano se caracteriza por una evolución rápida, necrosis tisular e invasión de los vasos sanguíneos.

EPIDEMIOLOGÍA

La mucormicosis es ante todo una enfermedad de personas con enfermedades subyacentes que alteran la inmunidad del huésped. Entre los factores predisponentes se encuentran la diabetes, neoplasias malignas hematológicas, el trasplante de células madre o de órganos, la acidosis persistente, el tratamiento con corticoides o con deferoxamina, la prematuridad y, con menor frecuencia, el SIDA. La mucormicosis es la segunda infección por mohos invasiva más común en huéspedes inmunocomprometidos, después de las aspergillosis.

PATOGENIA

La vía principal de infección es la inhalación de esporas presentes en el medio ambiente. En las personas inmunodeprimidas, si los macrófagos no

eliminan las esporas terminarán germinando para producir hifas, lo que lleva a invasión local y destrucción tisular. La adquisición de la infección por vía cutánea o subcutánea puede llevar a la producción de mucormicosis en estas localizaciones. La ingesta de alimentos o suplementos contaminados se ha relacionado con la producción de enfermedad gastrointestinal. Estas infecciones se caracterizan típicamente por invasión vascular que provoca trombosis, infartos y necrosis tisulares, lo que podría limitar la llegada de los antimicóticos y los leucocitos al foco de infección y contribuir a la diseminación de la infección a otros órganos.

Los macrófagos y los neutrófilos constituyen la principal defensa del huésped frente a Mucorales y a otros hongos filamentosos, y proporcionan una inmunidad prácticamente completa frente a la mucormicosis a través de la fagocitosis y de la destrucción oxidativa de sus esporas. Esto podría explicar la predilección de las mucormicosis por pacientes con neutropenia o disfunción de los neutrófilos. Gran parte de los Mucorales tienen mecanismos de virulencia que recogen hierro del huésped, un elemento esencial para el crecimiento celular. El quelante del hierro deferoxamina paradójicamente aumenta la disponibilidad de hierro y la absorción por parte de los miembros de los Mucorales. La acidosis disminuye la capacidad fagocítica y quimiotáctica de los neutrófilos al mismo tiempo que aumenta la disponibilidad de hierro libre, lo que probablemente explica la propensión a la mucormicosis entre los individuos con acidosis no controlada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No existen signos o síntomas específicos de las mucormicosis. Pueden manifestarse mediante una diversidad de síndromes clínicos, como enfermedad sinusal/rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, diseminada o cutánea/subcutánea.

La **infección sinusal y rinocerebral** ha sido históricamente la forma más frecuente de mucormicosis y afecta principalmente a personas con diabetes mellitus o con inmunodepresión. La infección se origina de forma característica en los senos paranasales. Los síntomas iniciales son compatibles con sinusitis, como cefalea, dolor retroorbitario, fiebre y rinorrea. La infección puede evolucionar rápidamente o ser lentamente progresiva. Al inicio de la enfermedad, puede aparecer un compromiso orbital, que se manifiesta como edema periorbitario, proptosis, ptosis y oftalmoplejía. Con frecuencia, la secreción nasal tiene un aspecto oscuro y sanguinolento. Los tejidos afectados se vuelven rojos, a continuación, violáceos, y después, negros, a medida que se desarrollan trombosis vascular y necrosis tisular. La extensión más allá de la cavidad nasal hacia la boca es común. Es frecuente la afectación ósea como resultado de la presión ejercida desde tejidos adyacentes o por invasión directa e infarto del hueso. Una sinusitis paranasal destructiva con extensión intracranial puede ser diagnosticada mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) (fig. 270.1). Se han descrito casos complicados con trombosis del seno cavernoso y de la arteria carótida interna. En pacientes con infección rinocerebral pueden producirse abscesos cerebrales por extensión directa desde las fosas nasales y los senos, habitualmente hacia los lóbulos frontal o frontotemporal. En pacientes con enfermedad hematogena diseminada, los abscesos pueden afectar al lóbulo occipital o al tronco del encéfalo.



Fig. 270.1 Resultados radiográficos en la mucormicosis sinopulmonar. **A**, En esta tomografía computarizada (TC) se observa un nivel hidroaéreo en el seno maxilar izquierdo, que es indistinguible de la sinusitis bacteriana. **B**, La resonancia magnética revela hiperintensidad de la señal en T2 en la musculatura pterigoide izquierda (flecha) junto con un nivel hidroaéreo en el seno maxilar izquierdo. **C**, Múltiples lesiones nodulares heterogéneas y consolidativas con un infarto de vasos pulmonares grandes (cuña) y derrames pleurales moderados se muestran en un paciente con cáncer y mucormicosis pulmonar. **D**, La tomografía computarizada mejorada con contraste muestra una cavidad dentro de un infiltrado denso en un paciente con leucemia mielógena aguda y mucormicosis pulmonar. (De Konotoyannis DP, Lewis RE: Agents of mucormycosis and entomophthoramycosis. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 260-5; por cortesía de la Dra. Edith Marom, University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas.)

La **mucormicosis pulmonar** suele afectar a pacientes con neutropenia intensa y se ha vuelto más frecuente en series epidemiológicas recientes. Se caracteriza por fiebre, taquipnea y tos productiva, con dolor torácico de carácter pleurítico y hemoptisis. Se observa una amplia gama de signos radiológicos, como nódulos pulmonares solitarios, consolidación segmentaria o lobar, y cambios cavitarios y bronconeumáticos (v. fig. 270.1). Aunque los hallazgos radiográficos se solapan con otras infecciones micóticas pulmonares invasivas, la presencia de múltiples nódulos (10 o más), derrames pleurales o el signo de halo invertido es más sugestiva de mucormicosis.

La **mucormicosis gastrointestinal** es poco frecuente. El diagnóstico suele retrasarse; solo el 25% de los casos se diagnostican antes del fallecimiento y la mortalidad puede llegar a ser del 85%. Puede ser, bien una complicación de la enfermedad diseminada, bien una infección intestinal aislada en niños diabéticos, immunodeprimidos o malnutridos, o en lactantes prematuros. Puede afectarse cualquier parte del aparato digestivo, pero por orden de frecuencia destaca el estómago, seguido del colon y el íleon. Puede haber dolor y distensión abdominales, hematemesis, hematoquecia o melenas. No es infrecuente observar perforaciones gástricas o intestinales.

La **mucormicosis diseminada** conlleva una mortalidad muy elevada, especialmente entre las personas immunodeprimidas. La infección diseminada puede originarse desde cualquiera de los puntos primarios de infección, pero a menudo se origina desde una infección pulmonar. La presentación clínica varía en función de la zona afectada.

La **mucormicosis cutánea y de partes blandas** puede complicar la evolución de quemaduras y heridas quirúrgicas o traumáticas. La enfermedad cutánea primaria puede ser localmente invasiva y progresar a través de todas las capas tisulares, incluidos el músculo, la fascia y el hueso (fig. 270.2). También puede producirse una fascitis necrosante. La infección se presenta como una pápula eritematosa que se ulcerá, dejando un área central negra y necrótica. Las lesiones cutáneas son dolorosas y los enfermos afectados pueden mostrarse febriles. En contraste, las lesiones cutáneas secundarias de causa hematogena tienden a ser nodulares, con una mínima destrucción de la epidermis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la identificación morfológica directa de los elementos del hongo y del cultivo o por muestras de biopsias de tejidos obtenidas de zonas involucradas. Con la tinción de metenamina argéntica de Gomori

(MAG) o con hematoxilina y eosina, los Mucorales muestran hifas anchas (5-25 µm de diámetro) de pared delgada, raramente tabicadas, con bifurcación irregular que forma ángulos rectos cuando se tinge con metenamina argéntica de Gomori o con hematoxilina-eosina. Debido a su estructura con pared fina y a la falta de una tabicación regular, suelen tener un aspecto retorcido, colapsado o plegado. Los organismos pueden ser difíciles de identificar de forma fiable mediante morfología a partir de muestras de tejido; la inmunohistoquímica o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) pueden proporcionar una identificación más fiable cuando la morfología no es característica. La angioinvasión dentro del tejido es una característica distintiva de la mucormicosis.

Los Mucorales pueden cultivarse en medios habituales de laboratorio a partir de muestras de esputo, líquido de lavado broncoalveolar, lesiones cutáneas o material de biopsia. Los cultivos de muestras que no proceden de tejidos, como el líquido de lavado broncoalveolar, tienen una sensibilidad pobre. Los métodos basados en la PCR pueden mejorar la detección frente al cultivo, pero no han sido evaluados a gran escala. Aunque los Mucorales pueden ser contaminantes de cultivo, el aislamiento en un huésped susceptible debe llevar a la consideración de la enfermedad clínica. Los biomarcadores fúngicos no invasivos, como el galactomanano, o 1,3-β-D-glucano, no detectan los agentes causantes de la mucormicosis.

TRATAMIENTO

La mayoría de las formas de mucormicosis pueden ser agresivas y difíciles de tratar, y presenta una mortalidad elevada, excepto la enfermedad cutánea localizada, que tiene resultados relativamente favorables. El tratamiento óptimo de la mucormicosis en niños requiere un diagnóstico precoz y la pronta instauración de farmacoterapia, combinada con un desbridamiento quirúrgico amplio de todos los tejidos desvitalizados. La corrección de los factores predisponentes como la neutropenia, la hiperglucemia y la acidosis, si es posible, representa un componente esencial del tratamiento.

Las formulaciones lipídicas de anfotericina B, ya sean de anfotericina B liposomal o de anfotericina B en complejo lipídico son el pilar de la terapia antifúngica para la mucormicosis. Se recomiendan dosis de al menos 5 mg/kg/día y hasta 10 mg/kg/día, aunque el beneficio de aumentar hasta 10 mg/kg/día no está bien definido. La duración del tratamiento es individualizada, dependiendo de la respuesta clínica y la reconstitución inmunológica.

Otros antifúngicos con actividad contra los Mucorales son el posaconazol y el isavuconazol. Es importante destacar que el voriconazol no es activo contra los agentes de la mucormicosis y en algunos estudios se ha identificado como un factor predisponente para la mucormicosis. Esta asociación no se entiende completamente; algunos estudios sugieren que puede ser un marcador para los pacientes de mayor riesgo en lugar de influir realmente en la susceptibilidad. El posaconazol es activo contra muchos de los Mucorales y se ha mostrado prometedor cuando se usa como tratamiento de rescate, aunque no ha sido evaluado para el tratamiento primario de la mucormicosis. Se han planteado preocupaciones sobre su actividad frente a *Rhizopus oryzae* y *Mucor circinelloides*, dos de los agentes causantes más comunes de la mucormicosis. El posaconazol no se recomienda actualmente para el tratamiento primario, pero se puede utilizar para el tratamiento de rescate o para abandonar un régimen basado en la anfotericina B. El isavuconazol se autorizó recientemente para el tratamiento primario de la mucormicosis sobre la base de un estudio de un solo brazo en el que mostró resultados favorables en comparación con las tasas de respuesta con el tratamiento basado en la anfotericina B. Sin embargo, actualmente no existen datos de dosis pediátricas para el isavuconazol.

Aunque las equinocandinas carecen de actividad significativa contra los Mucorales, los modelos animales han demostrado una sinergia potencial cuando se usan con la anfotericina B en el tratamiento de la mucormicosis experimental. Se ha demostrado que la caspofungina expone el β-glucano de la pared celular de *Rhizopus*, lo que aumenta la actividad de los neutrófilos. Sin embargo, los estudios clínicos que evaluaron el tratamiento combinado con la adición de equinocandina o posaconazol a un régimen basado en anfotericina B han mostrado resultados contradictorios. Actualmente, el tratamiento combinado no se recomienda como tratamiento de elección, pero puede considerarse como terapia de rescate para la enfermedad refractaria. El oxígeno hiperbárico se ha usado de forma esporádica como tratamiento complementario. La quelación del hierro con deferasirox se ha probado como tratamiento de rescate en la mucormicosis refractaria, pero actualmente no se recomienda debido a los resultados adversos en un ensayo clínico pequeño.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



Fig. 270.2 Presentación cutánea de la mucormicosis. Úlcera crónica que no cicatriza con necrosis después de la inoculación traumática. (De Konotyiannis DP, Lewis RE: Agents of mucormycosis and entomophthoramycosis. En Bennett JF, Dolin R, Blaser MJ, editors: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, ed 8, Philadelphia, 2015, Elsevier, Fig. 260-6A.)

Capítulo 271

Pneumocystis jirovecii

Francis Gigliotti y Terry W. Wright

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (neumonitis intersticial de células plasmáticas) es una infección de riesgo vital en pacientes inmunodeprimidos. En las personas inmunocompetentes, la primoinfección suele ser subclínica y pasa desapercibida. Muy probablemente, la enfermedad aparece como consecuencia de la adquisición única o repetida del microorganismo, más que por su reactivación desde un estado de latencia. Incluso en los casos más graves, con muy raras excepciones, los parásitos y la enfermedad se limitan a los pulmones.

ETIOLOGÍA

P. jirovecii es un parásito extracelular común que se encuentra en los pulmones de los mamíferos de todo el mundo. No se ha establecido aún de forma inequívoca su ubicación taxonómica, pero las homologías de sus ácidos nucleicos lo sitúan en una posición más cercana a los hongos a pesar de que comparte características morfológicas y su sensibilidad a fármacos con los protozoos. Debido a la imposibilidad de mantener cultivos viables de *P. jirovecii*, no ha sido posible realizar hasta la fecha estudios exhaustivos sobre la biología básica de este microorganismo. Tanto los análisis fenotípicos como genéticos demuestran que cada especie de mamíferos se infecta por una cepa (o quizás especie) diferente de *Pneumocystis*. La correlación biológica de estas diferencias ha sido puesta de manifiesto en experimentos animales que demuestran que los microorganismos no se transmiten de unas especies a otras de mamíferos. Estas observaciones han llevado a sugerir que el microorganismo debería ser identificado con un nuevo nombre, que sería *P. jirovecii* para la especie que infecta al ser humano.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seguimientos serológicos muestran que la mayoría de las personas se infectan por *P. jirovecii* antes de los 4 años de edad. En niños inmunocompetentes, estas infecciones suelen ser asintomáticas. El ADN de *P. jirovecii* puede detectarse ocasionalmente en los aspirados nasofaringeos de lactantes sanos. La neumonía por *P. jirovecii* se produce casi exclusivamente en huéspedes con una inmunodepresión grave, incluidos los que tienen inmunodeficiencias adquiridas o congénitas, o neoplasias malignas, así como en los receptores de trasplante de órganos. Los pacientes con inmunodeficiencias primarias con riesgo de infectarse son la inmunodeficiencia combinada grave, el déficit de ligando CD40 ligado al cromosoma X, el déficit del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, el déficit del modulador esencial del factor κ B nuclear, el déficit del dedicador de la citocinesis 8, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el déficit del dominio 11 del reclutamiento de la caspasa. En los pulmones de lactantes que fallecen con diagnóstico de síndrome de muerte súbita del lactante pueden encontrarse pequeñas cantidades de *P. jirovecii*. Este hallazgo podría indicar una relación causa-efecto o que simplemente existe un solapamiento temporal entre la adquisición de la primoinfección por *P. jirovecii* y el síndrome de muerte súbita del lactante.

Sin profilaxis, alrededor del 40% de los lactantes y niños con SIDA, un 70% de los adultos con dicho síndrome, un 12% de los niños con leucemia y un 10% de los receptores de trasplantes de órganos sufren neumonía por *P. jirovecii*. Las epidemias padecidas por los niños debilitados de Europa durante la Segunda Guerra Mundial y después de esta se atribuyen a malnutrición. El uso de los nuevos fármacos inmunosupresores biológicos ha aumentado las poblaciones de riesgo. La adición de inhibidores del factor de necrosis tumoral α para el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ha provocado un aumento demostrable de neumonía por *P. jirovecii* entre esta población de enfermos, así como el uso de rituximab en pacientes con neoplasias malignas hematológicas.

El hábitat natural y el modo de transmisión al ser humano se desconocen. En animales, el contagio se efectúa por vía respiratoria; la transmisión animal-ser humano es poco probable debido a la especificidad de las distintas especies de *P. jirovecii*. Por tanto, la transmisión interpersonal es probable, pero no se ha demostrado de forma concluyente.

PATOGENIA

En los espacios alveolares se encuentran dos formas de *P. jirovecii*: quistes, de 5-8 μm de diámetro que contienen hasta ocho esporozoítos intraquisticos pleomórficos (o cuerpos intraquisticos) y trofozoítos extraquisticos (o formas

tróficas), que son células de 2-5 μm derivadas de los esporozoítos exquisitados. La terminología de esporozoítos y trofozoítos se basa en similitudes morfológicas con los protozoos, ya que no existe una correlación exacta entre estas formas del microorganismo y las de los hongos. *P. jirovecii* se adhiere a las células epiteliales alveolares tipo I mediante proteínas de adhesión como la fibronectina y/o ligandos dependientes de manosa.

El control de la infección depende de la existencia de una inmunidad celular intacta. Diversos estudios en pacientes con SIDA muestran un aumento de la incidencia de neumonía por *P. jirovecii* que coincide con una marcada reducción de las cifras de linfocitos T CD4⁺. Tanto en niños mayores como en adultos, el recuento de linfocitos CD4⁺ proporciona un indicador útil sobre la necesidad de profilaxis frente a la neumonía por *P. jirovecii*. Aunque los linfocitos T CD4⁺ son fundamentales para controlar la infección por *P. jirovecii*, no se conoce todavía con exactitud cuál es la vía efectora final para la destrucción de este microorganismo, pero probablemente depende de los macrófagos alveolares. Un probable papel de los linfocitos T CD4⁺ podría ser el de proporcionar algún tipo de ayuda para la producción de anticuerpos específicos que intervendrían en la eliminación de los microorganismos por interacción con el complemento, con fagocitos o con linfocitos T, o por activación directa de macrófagos alveolares.

En ausencia de una respuesta inmunitaria adaptativa, como la que se reproduce en modelos animales de ratones con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), la infección por *P. murina* provoca escasas alteraciones en la histología y en la función pulmonar hasta muy avanzada la enfermedad. Si se administran linfocitos funcionales a ratones con IDCG infectados por *P. murina*, se inicia una rápida respuesta inflamatoria que provoca un infiltrado celular intenso, una reducción marcada de la elasticidad pulmonar y una hipoxia significativa, imitando los cambios característicos de la neumonía por *P. jirovecii* en humanos. Estos cambios inflamatorios se asocian también a una intensa alteración de la función del surfactante. El análisis de subgrupos de los linfocitos T muestra que los linfocitos T CD4⁺ producen una respuesta inflamatoria que elimina el microorganismo, pero también una lesión pulmonar. Los linfocitos T CD8⁺ no son eficaces para la erradicación de *P. jirovecii*, pero sí ayudan a modular la inflamación producida por los linfocitos T CD4⁺. No obstante, en ausencia de estos, la respuesta inflamatoria ineficaz de los linfocitos T CD8⁺ contribuye significativamente a la producción de lesión pulmonar. Es probable que estos diversos efectos de los linfocitos T sean responsables de las diferentes formas de presentación y pronóstico de la neumonía por *P. jirovecii* que se observan en las distintas poblaciones de enfermos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las características anatomico-patológicas de la neumonía por *P. jirovecii* son de dos tipos. El primero es la neumonitis intersticial del lactante por células plasmáticas, que se ve en los brotes epidémicos en lactantes debilitados de 3-6 meses de edad. Se produce un infiltrado extenso con engrosamiento del tabique alveolar y las células plasmáticas son sobresalientes. El segundo tipo es una neumonitis alveolar descalcificativa difusa que se observa en niños y adultos inmunodeprimidos. Los alveoles contienen un gran número de *P. jirovecii* en un exudado espumoso con macrófagos alveolares fagocitando activamente los microorganismos. El tabique alveolar no está tan infiltrado como en el tipo del lactante y no suele haber células plasmáticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen al menos tres presentaciones clínicas diferentes de la neumonía por *P. jirovecii*. En los pacientes con intensa inmunodeficiencia congénita o en enfermos de SIDA con cifras muy bajas de linfocitos T CD4⁺, el comienzo de la hipoxia y de la sintomatología es muy lento, con taquipnea, a menudo sin fiebre, que evoluciona a aleteo nasal y a tiraje intercostal, supraesternal e infraesternal. En los casos graves hay cianosis. En la neumonía por *P. jirovecii* que se observa en adultos y niños con inmunodeficiencia debida a fármacos inmunosupresores, el inicio de la hipoxia y de los síntomas suele ser más abrupto, con fiebre, taquipnea, disnea y tos, que progresan a compromiso respiratorio intenso. Este tipo es el más frecuente, pero la gravedad de la expresión clínica varía. *En la exploración física no se suelen auscultar crepitantes*. El tercer patrón de presentación se observa en pacientes con una inmunodepresión muy intensa y con neumonía por *P. jirovecii* que parecen responder al tratamiento, pero presentan después un deterioro agudo y aparentemente paradójico que se atribuye a la restauración de su función inmunitaria. Esta situación se denomina *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* y se observa con más frecuencia en los enfermos recién diagnosticados de SIDA y que tienen una neumonía por *P. jirovecii* con una rápida respuesta a la terapia antirretroviral instaurada a la vez que el tratamiento frente a la infección por *Pneumocystis*. También puede aparecer en receptores de un trasplante de células pluripotenciales en quienes se produce el prendimiento cuando están infectados por *P. jirovecii*.

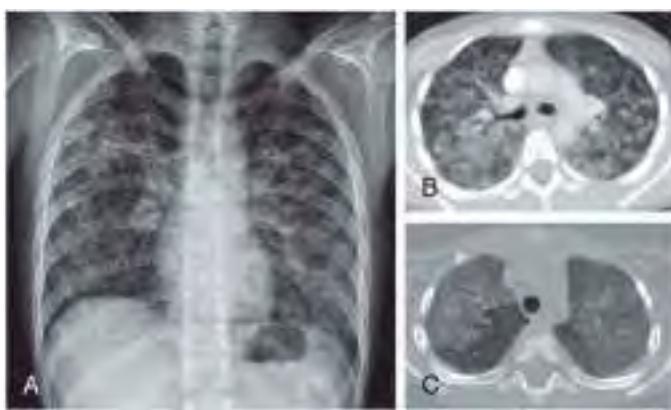


Fig. 271.1 Infección por *Pneumocystis jirovecii* en un niño de 17 años con leucemia linfoblástica aguda e inmunodeficiencia, que se presentó con disnea, fiebre, tos no productiva y recuento de leucocitos disminuido. **A**, La radiografía muestra condensación pulmonar intersticial bilateral difusa. **B**, La tomografía computarizada (TC) realizada con contraste confirma las condensaciones parcheadas bilaterales y de vidrio esmerilado en ambos pulmones. El diagnóstico fue confirmado por una prueba positiva de reacción en cadena de la polimerasa a partir de líquido de lavado bronquial. **C**, La TC en un paciente diferente muestra un patrón típico de «pavimento loco» en ambos lóbulos superiores. (De Westra SJ, Yikilmaz A, Lee EY: Pulmonary infection. En Coley BD, editor: Caffey's pediatric diagnostic imaging, ed 13, Philadelphia, 2019, Elsevier, Fig. 54-30.)

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales difusos intersticiales o infiltrados alveolares en vidrio esmerilado (fig. 271.1). Las primeras densidades son perihiliares y progresan en sentido periférico, respetando las áreas apicales hasta el final. La presión arterial de oxígeno (PaO_2) se encuentra invariablemente disminuida. El papel fundamental del laboratorio en el establecimiento del diagnóstico de neumonía por *P. jirovecii* es la identificación de los microorganismos en muestras pulmonares mediante diversos métodos. Tras su obtención, las muestras se tiñen habitualmente con uno de cuatro métodos: metenamina argéntica de Grocott-Gomori y azul de toluidina para las formas quísticas, tinciones policromáticas como el Giemsa para los trofozoítos y los esporozoítos, y anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína para trofozoítos y quistes. El análisis de muestras respiratorias con reacción en cadena de la polimerasa es un método diagnóstico rápido y prometedor, aunque no se ha estandarizado todavía para uso clínico. Los niveles de lactato deshidrogenasa en suero a menudo son elevados, pero no son específicos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo requiere la demostración de *P. jirovecii* en el pulmón en presencia de signos y síntomas clínicos de infección. Los microorganismos se pueden detectar en muestras recogidas por lavado broncoalveolar (LBA), aspirado traqueal, biopsia pulmonar transbronquial, cepillado bronquial, aspiración percutánea transtorácica con aguja y biopsia pulmonar abierta. Los esputos inducidos con suero salino hipertónico son útiles si se observa *P. jirovecii*, pero su ausencia no excluye la infección y se debería realizar entonces un LBA. El método más fiable es la biopsia pulmonar abierta, aunque en la mayoría de los casos el LBA es más práctico. Se estima que el rendimiento diagnóstico de las distintas muestras es del 20-40% en el caso del esputo inducido, del 50-60% para los aspirados traqueales, del 75-95% para el LBA, del 75-85% para la biopsia transbronquial y del 90-100% para la biopsia pulmonar abierta.

TRATAMIENTO

El tratamiento recomendado de la neumonía por *P. jirovecii* es trimetoprima-sulfametoazol (TMP-SMX) (15-20 mg TMP y 75-100 mg SMX/kg/día divididos en cuatro tomas) por vía intravenosa, u oral si la enfermedad es leve y no hay malabsorción ni diarrea. La duración del tratamiento es de 3 semanas en los pacientes con SIDA y de 2 semanas en el resto. Por desgracia, la TMP-SMX produce con frecuencia efectos secundarios, sobre todo erupción cutánea y neutropenia en los pacientes con SIDA. Para los pacientes que no toleran o no responden a TMP-SMX tras 5-7 días de tratamiento, se puede emplear la pentamidina isetonato (4 mg/kg/día en dosis única i.v.). Las reacciones adversas son frecuentes y consisten en insuficiencia renal y

hepática, hiper- o hipoglucemia, erupción cutánea y trombocitopenia. La atovacuona (750 mg dos veces al día con alimentos, para pacientes mayores de 13 años de edad) es una alternativa terapéutica que se ha empleado sobre todo en adultos con infección leve o moderada. Se tiene todavía poca experiencia en niños pequeños. Los estudios farmacocinéticos con atovacuona muestran que una dosis oral de 30 mg/kg/día dividida en dos tomas en niños de 0-3 meses o mayores de 2 años de edad es segura y adecuada; los niños de entre 4 meses y 2 años precisan una dosis oral de 45 mg/kg/día dividida en dos tomas. Otros tratamientos eficaces son el glucuronato de trimetrexato o combinaciones de trimetoprima más dapsona o de clindamicina más primaquina.

Algunos estudios en adultos sugieren que la administración de corticoides como tratamiento adyuvante para suprimir la respuesta inflamatoria aumenta la posibilidad de supervivencia en los casos moderados y graves de neumonía por *P. jirovecii*. La pauta recomendada de corticoides en los adolescentes mayores de 13 años y en los adultos es prednisona oral, 80 mg/día divididos en dos tomas las días 1-5, 40 mg/día una vez al día los días 6-10, y 20 mg/día una vez al día los días 11-21. Una pauta razonable en los niños es la administración de prednisona oral, 2 mg/kg/día durante los primeros 7-10 días, seguida de una pauta descendente durante los siguientes 10-14 días.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Los cuidados básicos de soporte dependen de la situación del enfermo, poniendo especial atención al mantenimiento de una adecuada hidratación y oxigenación. Solo el 5-10% de los enfermos con SIDA requieren ventilación mecánica, en comparación con el 50-60% de los enfermos sin SIDA, lo que concuerda con la hipótesis de que la capacidad del enfermo de establecer una respuesta inflamatoria se correlaciona con la gravedad y el pronóstico. Se han descrito casos aislados de administración de surfactante en pacientes con neumonía grave por *P. jirovecii*, aunque la utilización de surfactante para el síndrome de dificultad respiratoria del adulto es controvertida.

COMPLICACIONES

La mayoría de las complicaciones son efectos secundarios asociados con los fármacos o con la ventilación mecánica. La complicación pulmonar más grave de la neumonía por *P. jirovecii* es el síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Muy pocas veces, las infecciones por *P. jirovecii* afectan a localizaciones extrapulmonares (p. ej., retina, bazo, médula ósea), pero tales infecciones no suelen ser sintomáticas y también responden al tratamiento.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, la neumonitis por *P. jirovecii* es mortal en la mayoría de los huéspedes inmunodeprimidos a las 3-4 semanas del inicio. La mortalidad varía dependiendo de la población de pacientes y se relaciona con la respuesta inflamatoria más que con la carga del microorganismo. Los enfermos con SIDA presentan una mortalidad del 5-10%, mientras que los enfermos con otras patologías subyacentes, como neoplasias malignas, tienen una mortalidad de hasta el 20-25%. Los pacientes que requieren ventilación mecánica presentan una mortalidad del 60-90%. Mientras persiste la inmunodepresión, se mantiene el riesgo de neumonía por *P. jirovecii*. Se debe iniciar o reinstaurar la profilaxis continua al final del tratamiento de los pacientes con SIDA (v. cap. 302).

PREVENCIÓN

Los pacientes con riesgo elevado de neumonía por *P. jirovecii* deben recibir profilaxis. En los lactantes nacidos de madres con VIH y en los lactantes y niños infectados por VIH, esta se basa en la edad y en el recuento de leucocitos CD4 (v. cap. 302). Debido a que el recuento de linfocitos CD4 fluctúa rápidamente durante el primer año de vida, los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH deben recibir profilaxis durante el primer año de vida hasta que se descarte la infección por el VIH. Los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave, los que reciben tratamiento inmunosupresor intensivo por cáncer u otras enfermedades y los receptores de trasplante de órganos también son candidatos a profilaxis. El tratamiento de elección es TMP-SMX (5 mg/kg TMP y 25 mg SMX/kg una vez [o divididos en dos dosis] al día v.o.) y puede darse durante 3 días consecutivos cada semana, o en días alternos. Otras opciones para la profilaxis, en todo caso inferiores a la TMP-SMX, son la dapsona (2 mg/kg/día v.o. una vez al día, máximo 100 mg/dosis, o 4 mg/kg v.o. una vez a la semana, máximo 200 mg/dosis), la atovacuona (30 mg/kg/día v.o. en lactantes de 1-3 meses y niños de 24 meses de edad o mayores; 45 mg/kg/día en lactantes y niños de 4-23 meses) y pentamidina en aerosol (300 mg una vez al mes administrados con nebulizador Respirgard II). Por último, la escasa experiencia clínica sugiere que la pentamidina puede administrarse por vía intravenosa una vez al mes para la prevención de la neumonía por *P. jirovecii*. La profilaxis

debe continuarse mientras el paciente permanezca en estado de inmunodepresión. Algunos pacientes con SIDA que reconstituyen adecuadamente su inmunidad durante el tratamiento antirretroviral de gran actividad pueden interrumpir la profilaxis.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 13

Infecciones virales

Capítulo 272

Principios del tratamiento antiviral

Mark R. Schleiss

La quimioterapia antiviral suele exigir un equilibrio delicado entre intervenciones sobre pasos cruciales de la replicación viral sin interferir con la función celular del huésped. Los virus necesitan que las funciones celulares estén intactas para completar la replicación, de manera que muchos antivirales provocan una toxicidad celular significativa en el huésped, limitación que ha dificultado el desarrollo de estos fármacos. A pesar de esta limitación, se dispone de varios fármacos autorizados para su uso contra virus, en especial virus herpes, respiratorios y de la hepatitis ([tabla 272.1](#)).

Al tomar la decisión de comenzar la medicación antiviral, es fundamental obtener muestras diagnósticas adecuadas para facilitar la elección del fármaco. La selección de un antiviral específico se basa en el fármaco de elección para una situación clínica concreta, su farmacocinética, toxicidad, coste y la posibilidad de desarrollo de resistencia ([tabla 272.2](#)). Las posibles enfermedades concurrentes del paciente, como la insuficiencia renal, también deberían considerarse. Se debe monitorizar el tratamiento antiviral estrechamente para detectar los efectos secundarios o las toxicidades, tanto previstos como imprevistos.

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* de las cepas virales al tratamiento elegido suelen requerir cultivos tisulares complejos. La potencia de un antiviral se determina por la **dosis inhibitoria del 50%** (DI_{50}), que es la concentración de antiviral requerida para inhibir al 50% el crecimiento de un inóculo viral estandarizado en cultivo celular. Debido a que estos análisis son complejos, los resultados son muy variables, por lo que la relación real entre las pruebas de sensibilidad *in vitro* y la respuesta esperada al tratamiento en ocasiones no está clara. Dado que estos análisis no están disponibles de forma generalizada y completarlos lleva un tiempo considerable, se ofrece cada vez más el **análisis genotípico** de la sensibilidad a antivirales. Estos análisis pueden ser útiles para pacientes en tratamiento antiviral prolongado.

El contexto clínico es esencial a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento antiviral, así como conocer el estado inmunitario del paciente. Por ejemplo, pocas veces está indicado el tratamiento antiviral en un niño inmunocompetente con citomegalovirus (CMV), mientras que en el paciente inmunodeprimido por un trasplante de un órgano sólido (TOS) o un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) puede salvarle la vida. Asimismo, los antivirales pueden utilizarse con diversas intenciones terapéuticas: se pueden emplear como **tratamiento para una enfermedad activa**, como **profilaxis** para prevenir una infección viral o una enfermedad o como **tratamiento anticipatorio** con el objetivo de reducir el riesgo de progresión a enfermedad (es decir, una señal positiva que indique replicación viral, pero en ausencia de pruebas clínicas de la enfermedad del órgano). En el tratamiento anticipatorio, el paciente a menudo presenta una identificación de ácidos nucleicos virales basada en la reacción en cadena de la polimerasa positiva, en muestras clínicas (sangre o líquidos corporales), pero puede que no refiera síntomas. Sin embargo, los pacientes con TOS o TCPH corren el riesgo de desarrollar la enfermedad en dicho contexto (sobre la infección por CMV), escenario que justificaría el tratamiento anticipatorio con un antiviral. Por el contrario, la profilaxis se administra a pacientes seropositivos

con riesgo de reactivación de una infección vírica latente, pero aún sin datos de replicación viral activa o de propagación.

Es fundamental comprender que los virus deben utilizar los componentes de las células del huésped para replicarse. Por tanto, el mecanismo de acción de los fármacos antivirales debe ser selectivo contra funciones específicas de los virus siempre que sea posible, puesto que estas sustancias pueden tener una toxicidad significativa si afectan a la fisiología celular del huésped. Otras de las dianas de acción antiviral más frecuentes de estos fármacos son el mecanismo de entrada viral, su absorción, penetración y decapsidación (amantadina, rimantadina), la transcripción o replicación del genoma viral (aciclovir, valaciclovir, cidofovir, famciclovir, penciclovir, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir, ribavirina, trifluridina), así como la síntesis y el ensamblaje de proteínas virales (interferones) o modificación proteica (inhibidores de la proteasa), su liberación o su desagregación (oseltamivir, zanamivir, interferones).

La aparición de resistencias al tratamiento antiviral es un problema poco estudiado y subestimado, sobre todo en el contexto de una carga viral elevada, una tasa de mutación viral intrínseca alta y ciclos de tratamiento antiviral prolongados o repetidos. Los virus resistentes tienen más probabilidad de desarrollarse o de seleccionarse en pacientes inmunodeprimidos debido a que dichos pacientes son más propensos a verse expuestos en múltiples ocasiones o a largo plazo al tratamiento antiviral en un contexto de inmunodepresión.

ANTIVIRALES UTILIZADOS PARA LOS VIRUS HERPES

Los virus de la familia herpes tienen gran relevancia como patógenos pediátricos, sobre todo en recién nacidos y niños inmunodeprimidos. La mayoría de los antivirales aprobados son análogos a nucleósidos e inhiben la ADN polimerasa viral, lo que induce una terminación de cadena prematura de la síntesis del ADN viral en las células infectadas.

Aciclovir

El aciclovir es un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de infecciones por virus del herpes simple (VHS). El perfil de seguridad favorable del aciclovir deriva del requisito para la activación de su forma activa mediante fosforilación de una enzima viral, la timidina cinasa (TK). De este modo, el aciclovir únicamente puede activarse en células ya infectadas por VHS que expresan la enzima TK, una estrategia que maximiza la selectividad y reduce el potencial de toxicidad celular en las células no infectadas. El aciclovir presenta su máxima actividad contra el VHS y también es activo contra el virus de la varicela-zóster (VVZ); el tratamiento está indicado para estas infecciones en diversas circunstancias clínicas. La actividad contra el CMV es menos notoria, y contra el virus de Epstein-Barr (VEB) es mínima, tanto *in vitro* como en clínica. Por tanto, en la mayoría de las circunstancias no debería emplearse para tratar las infecciones por CMV o VEB.

La mayor utilidad clínica del aciclovir se encuentra en el tratamiento de las infecciones genitales por VHS, ya sean primarias o recidivantes. El tratamiento con nucleósidos por vía oral desempeña un papel importante en el tratamiento del herpes genital primario agudo, el tratamiento de las reactivaciones sintomáticas episódicas y la profilaxis contra la reactivación. El aciclovir también está indicado para los cuadros probados o sospechosos de encefalitis en pacientes de cualquier edad y para el tratamiento de todas las manifestaciones de infección neonatal por el virus, con afectación del sistema nervioso central (SNC) o sin ella. El uso empírico sistemático de aciclovir en la posible infección por VHS en lactantes ingresados con un cuadro febril de foco desconocido en las primeras 4 semanas de vida es controvertido. Está claro que debería utilizarse siempre en lactantes nacidos de mujeres con factores de riesgo de herpes genital primario o en los que presenten cualquier combinación de lesiones vesiculares, crisis comiciales, meningoencefalitis, hepatitis, neumonía o coagulación intravascular diseminada (CID). Algunos expertos recomiendan el uso del aciclovir en todos los neonatos con fiebre. Otros expertos han alegado que una estrategia selectiva basada en la anamnesis y la exploración física es más adecuada a la hora de tomar decisiones sobre el uso del aciclovir en lactantes con fiebre. Dada la seguridad de este antiviral, se debería indicar su uso en estos pacientes si no puede descartarse la infección por VHS.

El aciclovir está indicado como tratamiento de la gingivoestomatitis primaria y la primo-infección genital por VHS. El tratamiento supresor prolongado para el VHS genital y las infecciones orofaríngeas recurrentes (herpes labial) también es eficaz. El aciclovir también se recomienda para infecciones menos frecuentes por VHS, como el panadizo herpético, el eczema herpético y el herpes traumático (*herpes gladiatorium*). Además, también se usa a menudo para la profilaxis contra la reactivación del VHS en pacientes sometidos a TOS o a TCPH. En pacientes inmunodeprimidos o en

Tabla 272.1 Fármacos antivirales autorizados en la actualidad

ANTIVIRAL	MECANISMO DE ACCIÓN
Aciclovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Adefovir	Inhibición de la transcriptasa inversa de nucleótidos
Amantadina*	Bloqueo del canal iónico de la proteína M2
Baloxavir	Inhibe la endonucleasa ácida polimerasa, bloqueando la replicación viral
Beclabuvir	Inhibidor de NS5B del VHC
Boceprevir†	Inhibidor de la proteasa serina NS3 del VHC
Cidofovir	Activo contra el genotipo 1 del VHC
Daclatasvir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Dasabuvir	Inhibidor de NS5A del VHC Se utiliza en diversas combinaciones con sofosbuvir, ribavirina e interferón
Elbasvir	Inhibidor de NS5B del VHC Utilizado en combinación con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekira Pak) Actividad limitada al genotipo 1 del VHC
Entecavir	Inhibidor de NS5A del VHC Utilizado en combinación con el inhibidor de proteasa NS3/4A grazoprevir bajo el nombre comercial de Zepatier, ya sea con o sin ribavirina
Famiclovir	Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa
Fomivirsene‡	Activo contra el VHB
Foscarnet	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Ganciclovir	Oligonucleótido fosforotioato que inhibe la replicación viral por un mecanismo complementario
Grazoprevir	Inhibición de la ADN polimerasa y de la transcriptasa inversa virales en el sitio de unión del pirofosfato
Idoxuridina	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Interferón α	Inhibición de la ADN polimerasa viral Producción de múltiples proteínas efectoras que ejercen efectos antivirales; también interactúa directamente con componentes del sistema inmunitario
Interferón α2b más ribavirina	No establecido
Interferón pegilado	Igual que el interferón
Lamivudina (3TC)	Inhibición de la ADN polimerasa y de la transcriptasa inversa virales; activo frente a VHB
Ledipasvir	Inhibidor de NS5A del VHC
Ombitasvir	Inhibidor de NS5A del VHC Utilizado en combinación con paritaprevir, ritonavir y dasabuvir en Viekira Pak
Oseltamivir	Activo contra el genotipo 1 del VHC
Paritaprevir	Inhibidor de la neuraminidasa; interferencia con la desagregación y la liberación de la progenie viral Inhibidor de proteasa serina NS3-4A del VHC Utilizado en combinación con ombitasvir, ritonavir y dasabuvir (Viekira Pak), o en combinación con ombitasvir y ritonavir (Technivie/Viekirax)
Penciclovir	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Peramivir	Inhibidor de neuraminidasa
Ribavirina	Interferencia con el ARN mensajero
Rimantadina*	Bloquea el canal iónico de la proteína M2
Simeprevir	Inhibidor de proteasa serina NS3-4A del VHC Activo contra el genotipo 1 ± genotipo 4
Sofosbuvir	Activo contra el genotipo 1 del VHC Utilizado con sofosbuvir o ribavirina e interferón α pegilado Inhibidor de NS5B del VHC
Telaprevir	Utilizado en combinación con ledipasvir (Harvoni) Inhibidor de la proteasa serina NS3-4A del VHC Activo contra el genotipo 1 del VHC
Telbivudina	Interfiere con la replicación del ADN del VHB
Tenofovir	Nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa Activo contra el VHB
Trifluridina	Inhibición de la ADN polimerasa viral
Valaciclovir	Igual que el aciclovir
Valganciclovir	Igual que el ganciclovir
Velpatasvir	Inhibidor de NS5A del VHC Se utiliza en combinación con sofosbuvir (Epclusa, Sofosvel, Velpanat)
Vidarabina	Activo contra los 6 genotipos del VHC
Zanamivir	Inhibición de la ADN polimerasa viral (y, en menor medida, la ADN polimerasa celular) Inhibición de la neuraminidasa; interferencia con la desagregación y liberación de la progenie viral
TRATAMIENTOS COMBINADOS APROBADOS POR LA FDA	
Interferón α2b + ribavirina	
Interferón α2a + ribavirina	
Interferón pegilado α2b + ribavirina (3 años y mayores)	
Interferón pegilado α2a + ribavirina (5 años y mayores)	

*Ya no está recomendado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades para el tratamiento de la gripe.

†Ya no se comercializa en Estados Unidos.

‡Ya no está disponible.

Tabla 272.2 Tratamiento antiviral para síndromes clínicos distintos del VIH*

VIRUS	SÍNDROME CLÍNICO	ANTIVIRAL DE ELECCIÓN	ANTIVIRALES ALTERNATIVOS
Gripe A y gripe B	Tratamiento	Oseltamivir (>2 semanas)	Zanamivir (>7 años) Peramivir (>2 años)
	Profilaxis	Oseltamivir (>3 meses)	Zanamivir (>5 años)
Virus respiratorio sincitial	Bronquiolitis o neumonía en pacientes de alto riesgo	Ribavirina nebulizada	
Adenovirus	En pacientes inmunocomprometidos: Neumonía Viremia Nefritis Cistitis hemorrágica	Cidofovir	
CMV	Infección congénita por CMV	Ganciclovir (i.v.)	Valganciclovir (si el tratamiento por vía oral es adecuado; la administración oral a largo plazo de valganciclovir está en fase de estudio, pero puede mejorar el pronóstico del desarrollo y la audición)
	Retinitis en pacientes con SIDA	Valganciclovir	Ganciclovir Cidofovir Foscarnet Ganciclovir intraocular Foscarnet Cidofovir Valganciclovir
	Neumonitis, colitis; esofagitis en pacientes inmunodeprimidos	Ganciclovir (i.v.)	
VHS	Herpes neonatal Tratamiento supresor después de herpes neonatal con afectación del sistema nervioso central	Aciclovir (i.v.) Aciclovir (v.o.)	
	Encefalitis por VHS Gingivoestomatitis por VHS Primoinfeción genital	Aciclovir (i.v.) Aciclovir (v.o.) Aciclovir (v.o.)	Aciclovir (i.v.) Valaciclovir Famciclovir Aciclovir (i.v.) (enfermedad grave) Valaciclovir Famciclovir Valaciclovir Famciclovir
	Herpes genital recidivante	Aciclovir (v.o.)	
	Supresión del herpes genital	Aciclovir (v.o.)	
	VHS cutáneo (<i>panadizo, herpes gladiatorum</i>) Eczema herpético Infección mucocutánea en paciente inmunodeprimido (leve)	Aciclovir (v.o.) Aciclovir (v.o.) Aciclovir (i.v.)	Penciclovir (tópico) Aciclovir (i.v.) (enfermedad grave) Aciclovir (v.o.) (si el tratamiento ambulatorio es aceptable)
	Infección mucocutánea en paciente inmunodeprimido (moderada o grave)	Aciclovir (i.v.)	
	Profilaxis en receptores de trasplante de médula ósea	Aciclovir (i.v.)	Valaciclovir
	VHS resistente al aciclovir Queratitis o queratoconjuntivitis	Foscarnet Trifluridina	Cidofovir Vidarabina
	Varicela, niños sanos Varicela, niños inmunodeprimidos	Medidas sintomáticas Aciclovir (i.v.)	Aciclovir (v.o.)
	Zóster (ramo no oftálmico del nervio trigémino), niños sanos Zóster (ramo oftálmico del nervio trigémino), niños sanos Zóster, niños inmunodeprimidos	Medidas sintomáticas Aciclovir (i.v.) Aciclovir (i.v.)	Aciclovir (v.o.)

CMV, citomegalovirus; VHS, virus del herpes simple; VVZ, virus de la varicela-zóster.

*Para los agentes antivirales frente a la hepatitis B y la hepatitis C, véase la tabla 272.1.

embarazadas, pueden aparecer enfermedades potencialmente mortales por VHS, como la infección diseminada; en estas situaciones estaría justificada la administración de aciclovir.

El aciclovir modifica la evolución de la primoinfeción por VVZ, aunque su efecto es modesto. El aciclovir u otro análogo nucleosídico deberían utilizarse siempre en las infecciones localizadas o diseminadas por VVZ, como la neumonía, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. La primoinfeción por VVZ en embarazadas es otro contexto en el que está indicado el aciclovir, sobre todo si existe una neumonía, dado el gran riesgo de esta situación.

El aciclovir se encuentra disponible en formulaciones tópicas (pomada al 5%), parenterales y orales, incluida una formulación en suspensión oral para su uso pediátrico. El tratamiento tópico se usa poco en la práctica pediátrica y debería sustituirse por otros modos de aplicación, sobre todo en lactantes con lesiones vesiculosa compatibles con una infección herpética en los que esta vía de administración nunca debería emplearse. La biodisponibilidad de las formulaciones orales es escasa, pues solo se absorbe alrededor del 15-30%. Después de la administración sistémica, se produce una distribución tisular amplia y se alcanzan concentraciones elevadas del fármaco a nivel

renal, pulmonar, hepático, en el miocardio y en las vesículas cutáneas. Las concentraciones de líquido cefalorraquídeo (LCR) son aproximadamente el 50% de las plasmáticas. El aciclovir atraviesa la placenta, y las concentraciones en la leche materna son de alrededor del triple de las plasmáticas. No hay datos sobre la eficacia del tratamiento intrauterino ni del impacto sobre los lactantes alimentados con leche materna (su uso no contraindica la lactancia). La vía de eliminación principal es renal, y se requiere un ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. A su vez, la hemodiálisis elimina el fármaco.

El perfil de seguridad del aciclovir es excelente. Resulta tóxico en circunstancias excepcionales: la infusión rápida en un paciente deshidratado o con una insuficiencia renal subyacente permite que cristalice en los túbulos renales y que cause una uropatía obstructiva reversible. Su uso en dosis altas se ha asociado con neurotoxicidad, y su administración prolongada puede provocar neutropenia. Varios estudios recientes sobre su empleo durante el embarazo han subrayado el perfil de seguridad favorable del fármaco, de modo que muchos obstetras lo consideran un tratamiento supresor estándar, por lo general junto con el valaciclovir (v. más adelante), en mujeres embarazadas con antecedentes de infección genital recidivante por VHS. Una complicación infrecuente pero grave del empleo a largo plazo del aciclovir es la selección de cepas de VHS resistentes al fármaco, que suele producirse por mutaciones en el gen de la TK viral. Este fenómeno es infrecuente en la práctica pediátrica, pero debería tenerse en cuenta en cualquier paciente que haya recibido tratamiento antiviral a largo plazo y que tenga una infección por VHS o VVZ sin la respuesta clínica esperada al tratamiento con aciclovir.

Valaciclovir

El valaciclovir es el éster de L-valina de aciclovir y se convierte rápidamente a aciclovir después de su administración oral. Tiene un perfil de seguridad y actividad similar al aciclovir, pero su biodisponibilidad es mayor del 50%, siendo así tres a cinco veces mayor que la de este. Las concentraciones plasmáticas son parecidas a las que se logran con el aciclovir intravenoso. El valaciclovir solo está disponible para la administración oral. Aún no se ha comercializado una formulación en suspensión oral, si bien puede prepararse extemporáneamente una suspensión oral (25 mg/ml o 50 mg/ml) a partir de las cápsulas de 500 mg para uso pediátrico, para cuya población no sería adecuada la dosificación sólida. Su uso como tratamiento supresor en embarazadas con antecedentes de herpes genital recidivante es habitual durante los trimestres segundo y tercero de gestación. Es importante saber la posibilidad de transmisión perinatal del virus que ocasiona un proceso sintomático, a pesar de la profilaxis antiviral prenatal materna. En tales casos debería considerarse la posibilidad de que hubieran surgido virus resistentes al aciclovir.

Penciclovir y famciclovir

El penciclovir es un análogo nucleosídico acíclico que, al igual que el aciclovir, inhibe la ADN polimerasa viral después de ser fosforilado a su forma activa. En comparación con el aciclovir, tiene una semivida intracelular mucho más prolongada, lo que puede conferirle una actividad antiviral superior a nivel intracelular, aunque no hay pruebas de que este efecto le proporcione superioridad clínica. El penciclovir solo está autorizado como formulación tópica (crema de penciclovir al 1%), y está indicado en el tratamiento de las infecciones cutáneas por VHS. En niños mayores de 2 años se puede usar de forma tópica en el tratamiento del herpes labial primario o recidivante, o en las infecciones cutáneas por VHS.

El famciclovir es el profármaco (diacetiléster) del penciclovir. A diferencia de este, el famciclovir puede administrarse por vía oral y su biodisponibilidad es de alrededor del 70%. Después de la administración oral, el famciclovir se desacetila para dar lugar al fármaco original (penciclovir). La eficacia del famciclovir frente a las infecciones por VHS y VVZ parece ser equivalente a la del aciclovir, aunque el perfil farmacocinético es más favorable. El famciclovir está indicado como tratamiento oral de las infecciones por VHS y VVZ. En la actualidad no se dispone de formulación líquida ni en suspensión y la experiencia en su uso pediátrico es muy limitada. El perfil de toxicidad es idéntico al del aciclovir. En un ensayo clínico se observó que el valaciclovir lograba mejores resultados que el famciclovir para la prevención de la reactivación y la reducción de la propagación viral en el contexto de una infección genital recurrente por VHS.

Ganciclovir y valganciclovir

El ganciclovir es un análogo nucleosídico que tiene semejanza estructural con el aciclovir. Al igual que este, debe fosforilarse para adquirir actividad antiviral, dirigida contra la polimerasa viral. El gen responsable de la fosforilación del ganciclovir no es el TK, sino el de la fosfotransferasa UL97.

Puede aparecer resistencia antiviral frente al ganciclovir en el CMV con el uso prolongado de antivirales nucleosídicos, lo que debería tenerse en cuenta en pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo sin respuesta clínica ni virológica. El ganciclovir presenta una extensa actividad frente a muchos virus herpes, como el VHS y el VVZ, pero su mayor utilidad es frente al CMV. El ganciclovir fue el primer fármaco antiviral autorizado específicamente para el tratamiento y la prevención de la infección por CMV. Está indicado en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones por CMV en pacientes de alto riesgo, como los infectados por el VIH o receptores de trasplantes de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas. Una aplicación fundamental es su uso en el tratamiento de la retinitis por CMV, una complicación que compromete la función visual en la infección por el VIH. El ganciclovir puede ser de utilidad en los recién nacidos con una infección congénita sintomática por CMV, y puede ser especialmente útil para mejorar parcialmente la hipoacusia neurosensitiva y las alteraciones del desarrollo que son complicaciones frecuentes de la infección congénita por CMV.

El ganciclovir se suministra en formulaciones parenterales y orales. También se dispone de implantes oculares de ganciclovir para el tratamiento de la retinitis por CMV. La biodisponibilidad del ganciclovir oral es escasa, inferior al 10%, y por tanto el tratamiento oral con ganciclovir ha sido sustituido por el profármaco oral, el valganciclovir, que se absorbe bien en el aparato digestivo y se convierte en ganciclovir mediante metabolismo intestinal o hepático. La biodisponibilidad del ganciclovir (a partir del valganciclovir) es de alrededor del 60%, tanto a partir de comprimidos como en solución. Se encuentran concentraciones significativas (suficientes para inhibir las cepas de CMV sensibles) en el humor acusoso, el líquido subretiniano, el LCR y el tejido cerebral. Las concentraciones subretinianas son comparables a los niveles plasmáticos, mientras que las concentraciones intravítreas son inferiores. Las concentraciones del fármaco en el SNC son de alrededor del 24-70% de los niveles plasmáticos. La principal vía de eliminación es renal, y en la insuficiencia renal se requieren ajustes de la dosis. La reducción de la dosis es proporcional a la disminución del aclaramiento de creatinina. La hemodiálisis elimina de forma eficaz el ganciclovir, de modo que es necesario administrar dosis adicionales después de la diálisis.

El ganciclovir tiene varias toxicidades destacadas, de las que la principal es la mielosupresión reversible. Esta toxicidad suele requerir la interrupción del tratamiento o la administración asociada de factor estimulante de colonias de granulocitos. También existe un riesgo teórico de carcinogenicidad y de toxicidad gonadal, aunque estos efectos solo se han observado en animales y nunca en pacientes. La decisión de administrar ganciclovir a un paciente pediátrico es compleja y debería tomarse, por lo general, tras consultar a un especialista en enfermedades infecciosas.

Foscarnet

El foscarnet tiene un perfil específico, pues no es un análogo nucleosídico, sino un análogo del pirofosfato con amplia actividad frente a muchos de los virus herpes. El foscarnet, al igual que los análogos nucleosídicos, inhibe la ADN polimerasa viral, pero, a diferencia de dichos análogos, no requiere fosforilarse para adquirir actividad antiviral. Se une a un sitio distinto de la ADN polimerasa viral para ejercer su efecto antiviral, por lo que mantiene actividad contra cepas de VHS y CMV resistentes a los análogos nucleosídicos. Su utilidad clínica se encuentra como fármaco de segunda línea para el tratamiento de infecciones por CMV en pacientes de alto riesgo que no puedan tolerar el ganciclovir. Además, es una alternativa para pacientes con enfermedad persistente o refractaria por VHS, CMV o VVZ con sospecha o confirmación de resistencia a los fármacos antivirales.

El foscarnet solo está disponible como formulación parenteral y es un fármaco tóxico que debe administrarse con cautela. La nefrotoxicidad es frecuente, y es habitual observar casos de insuficiencia renal reversible, que se manifiesta como un aumento de la creatinina plasmática. Las anomalías de la homeostasis del calcio y del fósforo son habituales, por lo que los electrolitos y la función renal deben monitorizarse estrechamente durante el tratamiento.

Cidofovir

El cidofovir es un análogo nucleotídico acíclico que requiere su fosforilación a la forma activa (cidofovir difosfato) para ejercer su efecto antiviral. Es análogo al penciclovir y tiene una semivida intracelular prolongada que contribuye a su larga actividad antiviral. El cidofovir es activo contra el VHS, el VVZ y el CMV. A diferencia de la mayoría de los otros agentes con actividad frente a virus herpes, el cidofovir también presenta una actividad de amplio espectro contra otros virus de ADN,

sobre todo contra los poxvirus. El cidofovir posee actividad frente al virus BK, un poliomavirus, y su administración podría estar justificada en casos de reactivación de este virus tras el TOS o el TCPH. El cidofovir es útil en el manejo de infecciones por adenovirus en el huésped inmunocomprometido. La mayor parte de la experiencia clínica con el cidofovir procede del tratamiento de la enfermedad por CMV causada por cepas resistentes al ganciclovir.

El cidofovir se administra por vía intravenosa y se elimina por nivel renal mediante secreción tubular. Se recomienda una prehidratación abundante y la administración simultánea de probenecid. La nefrotoxicidad es frecuente, incluso con una prehidratación apropiada, y la coadministración de cidofovir con otros fármacos nefrotóxicos debe realizarse con cautela. También puede producir toxicidad reproductiva y carcinogénesis.

Trifluridina

La trifluridina es un análogo nucleosídico pirimidínico con actividad contra el VHS, el CMV y los adenovirus. Se presenta en solución oftálmica al 1% y está aprobada para su uso tópico en el tratamiento de la queratitis y la queratoconjuntivitis por VHS. La trifluridina es el tratamiento de elección para la queratitis por VHS, una enfermedad que siempre debería tratarse tras consultar con un oftalmólogo.

Vidarabina

La vidarabina es un análogo nucleosídico con actividad frente al VHS. Fue el primer fármaco antiviral parenteral para el tratamiento de la infección por VHS, aunque ya no está disponible para su administración intravenosa. Se sigue disponiendo de una preparación tópica para el tratamiento de la queratitis por VHS y se considera un fármaco de segunda línea en esta indicación.

Fomivirsen

El fomivirsen es un compuesto anti-CMV que se empleaba como fármaco de segunda línea en la retinitis por CMV mediante inyección directa en el espacio vítreo. Se trata de un oligonucleótido complementario de ADN 21-mer, que se une directamente al ARN mensajero complementario. Este fármaco es interesante porque fue el primer fármaco complementario de ADN aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). El fármaco ya no está comercializado.

Fármacos nuevos

Hay una gran necesidad de desarrollar antivirales nuevos sin toxicidad para la infección por el VHS. Dos fármacos nuevos están a la espera de su aprobación y serán de suma utilidad para el control y tratamiento de los pacientes sometidos a TOS y a TCPH. El CMX001, un profármaco conjugado lipídico de cidofovir por vía oral, ha mejorado la actividad contra los virus herpes si se compara con el cidofovir por vía parenteral, y su riesgo nefrotóxico es notoriamente menor. Otro fármaco novedoso, el letermovir (AIC246), tiene una gran biodisponibilidad por vía oral y posee un mecanismo de acción nuevo, ejerciendo su efecto antiviral al interferir con el complejo de la terminasa viral. Podría ser una alternativa prometedora a otros antivirales más tóxicos en pacientes con alto riesgo de enfermedad por CMV, sobre todo en el contexto de los trasplantes. También es activo frente al virus BK y los poxvirus.

ANTIVIRALES UTILIZADOS PARA INFECCIONES VÍRICAS RESPIRATORIAS

Se dispone de tratamientos antivirales para muchos patógenos respiratorios, como el virus respiratorio sincitial (VRS) y los virus de la gripe A y B. El tratamiento antiviral para infecciones víricas respiratorias es especialmente útil para los lactantes, los niños con enfermedad pulmonar crónica y en aquellos con inmunodepresión.

Ribavirina

La ribavirina es un análogo de la guanosina con amplio espectro de actividad contra varios virus, sobre todo de ARN. Su mecanismo de acción preciso se desconoce por completo, pero es probable que se relacione con la interferencia del procesamiento y la traducción del ARN mensajero viral. La ribavirina está disponible en formulaciones oral, parenteral y nebulizada en aerosoles. Aunque la forma intravenosa es muy eficaz para el tratamiento de la fiebre de Lassa y de otras fiebres hemorrágicas, esta formulación no está autorizada para su uso en Estados Unidos. Las únicas formulaciones autorizadas en dicho país son la formulación acuosa para la administración en aerosol en la infección por VRS y las formulaciones orales combinadas con interferón α en el tratamiento de la hepatitis C (v. más información de los antivirales en la hepatitis en el cap. 385). La

administración de ribavirina mediante aerosol debería considerarse en las enfermedades graves de las vías respiratorias bajas por VRS en niños inmunodeprimidos, en lactantes de corta edad con enfermedad asociada a VRS, así como en lactantes y niños de alto riesgo (niños con enfermedad pulmonar crónica o con cardiopatía congénita cianótica). Las pruebas *in vitro* y varios estudios clínicos sin grupo control también sugieren que la ribavirina en aerosol es eficaz para las infecciones por virus paraínfluenza, de la gripe y del sarampión.

La ribavirina no suele ser tóxica, sobre todo cuando se administra en aerosol. La ribavirina oral se usa en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la hepatitis C (discutido más adelante). No cabe el uso de la ribavirina oral en el tratamiento de las infecciones virales del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad. La ribavirina y sus metabolitos se concentran en los eritrocitos y pueden persistir durante varias semanas y, en pocas ocasiones, puede aparecer anemia. Se han descrito casos de conjuntivitis y de broncoespasmo después de la exposición al fármaco aerosolizado. Cuando se emplee la ribavirina aerosolizada en niños sometidos a ventilación mecánica, hay que tener cuidado para evitar la precipitación de partículas en los tubos del respirador; no está oficialmente aprobado para su uso en pacientes con ventilación mecánica, aunque se han publicado experiencias de este tipo de administración y podría considerarse como un régimen «de breve duración y a dosis altas» (6 g/100 ml de agua administrada durante un periodo de 2 horas tres veces al día) en niños sometidos a ventilación mecánica. Las preocupaciones sobre la posible teratogenicidad observada en los estudios con animales no se han confirmado en la práctica clínica, aunque debería tenerse cuidado para evitar una exposición inadvertida al fármaco aerosolizado entre las profesionales sanitarias embarazadas.

Amantadina y rimantadina

La amantadina y la rimantadina son aminas tricíclicas (adamantanos) que comparten similitudes estructurales. Ambas estuvieron indicadas para la profilaxis y el tratamiento de la gripe A.

El mecanismo de acción de las aminas tricíclicas contra el virus de la gripe A no estaba claro, pero parecía que ejercía su efecto antiviral en la de capsidación del virus. Ambos fármacos se absorben muy bien después de su administración oral y se eliminan por vía renal (el 90% de la dosis no se modifica), por lo que se requiere un ajuste posológico en la insuficiencia renal. La toxicidad de las aminas tricíclicas es modesta y consiste en efectos secundarios sobre el SNC (ansiedad, dificultad de concentración y mareo) y digestivos (náuseas y pérdida de apetito).

Aunque estos fármacos todavía se fabrican y están disponibles, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) ya no recomiendan el uso de adamantanos en el tratamiento o la profilaxis contra la gripe, debido a la aparición de una resistencia generalizada.

Oseltamivir, zanamivir y peramivir

El oseltamivir y el zanamivir son activos contra los virus de la gripe A y B, aunque la relevancia de este espectro ampliado de actividad contra la gripe para el control de la enfermedad es discreta, puesto que la gripe B suele ser una enfermedad mucho más leve. Las cepas emergentes de gripe, incluidas la H5N1 y la cepa de la pandemia 2009-2010 H1N1 (gripe porcina), son sensibles al oseltamivir y al zanamivir, pero resistentes a la amantadina. Por tanto, ambos antivirales se están convirtiendo en los antivirales de elección ante la infección por virus de la gripe. Ningún fármaco tiene una actividad apreciable contra otros virus respiratorios. El mecanismo de actividad antiviral de estos fármacos consiste en la inhibición de la neuraminidasa gripeal.

El zanamivir tiene una escasa biodisponibilidad por vía oral y solo está autorizado para su administración inhalatoria. Por esta vía, más del 75% de la dosis se deposita en la orofaringe y gran parte de ella se deglute. La cantidad real que se distribuye a las vías respiratorias y los pulmones depende de factores como el flujo inspiratorio del paciente. Alrededor del 13% de la dosis parece distribuirse a las vías respiratorias y los pulmones, y cerca del 10% de la dosis inhalada se distribuye de forma sistémica. Aun así, las concentraciones locales del fármaco en la mucosa respiratoria exceden en gran medida la concentración necesaria para inhibir los virus de la gripe A y B. La eliminación se produce por vía renal, y no se requiere ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, dado que la cantidad que se absorbe a nivel sistémico es baja.

El oseltamivir se administra como un profármaco esterificado que tiene una elevada biodisponibilidad por vía oral. Se elimina por secreción tubular, y se requiere un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal. En ocasiones se observan efectos secundarios digestivos, como náuseas y vómitos. Este fármaco está indicado tanto para el tratamiento como para

la profilaxis. La dosis usual para adultos en el tratamiento de la gripe es de 75 mg dos veces al día durante 5 días. Su administración debe iniciarse en las primeras 48 horas de aparición de los síntomas. Las dosis terapéuticas recomendadas para niños varían en función del peso. La dosis recomendada en los niños menores de 1 año es de 30 mg dos veces al día en niños de 15 kg o menos, 45 mg dos veces al día en niños de 15-23 kg, 60 mg dos veces al día para los que pesen 23-40 kg y 75 mg dos veces al día para niños de 40 kg o más. La dosis para la profilaxis es la misma para cada grupo de peso en los niños mayores de 1 año, pero se administra una sola vez al día en lugar de dos. La administración de oseltamivir está aprobada para el tratamiento de la gripe A y B en niños de 2 semanas de edad o más, mientras que el zanamivir se recomienda para niños de 7 años de edad o más. Las recomendaciones terapéuticas y posológicas para el tratamiento de la gripe en los niños y para la quimioprofilaxis están disponibles en <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. Dado que se han descrito síntomas neuropsiquiátricos (narcolepsia) y efectos secundarios psicológicos (intentos autolíticos) con el uso del oseltamivir en algunos grupos de población, se debe suspender su administración si aparecen efectos secundarios psiquiátricos o de comportamiento. A finales de 2014, la FDA aprobó la utilización de otro inhibidor de la neuraminidasa, el peramivir, para el tratamiento de la gripe. Está disponible para su administración en una sola dosis por vía intravenosa. El fármaco está aprobado actualmente para su uso en niños mayores de 2 años. La dosis es de 12 mg/kg, hasta alcanzar un máximo de 600 mg, por infusión intravenosa durante un mínimo de 15 minutos en niños de 2 a 12 años. Los niños de 13 años o mayores deben recibir la dosis estándar del adulto (600 mg i.v. en una sola dosis y una sola vez).

Baloxavir

El baloxavir marboxil (Xofluza) oral está aprobado por la FDA para el tratamiento de la gripe aguda no complicada en los primeros 2 días desde la aparición de la enfermedad en personas de 12 años o más. La seguridad y eficacia del baloxavir para el tratamiento de la gripe se han establecido en pacientes pediátricos de 12 años en adelante con un peso de al menos 40 kg. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 12 años o que pesen menos de 40 kg. La eficacia del baloxavir se basa en ensayos clínicos en pacientes ambulatorios de 12 a 64 años; las personas con afecciones médicas subyacentes y los adultos mayores de 65 años no fueron incluidos en los ensayos clínicos iniciales publicados. No hay datos disponibles para el tratamiento con baloxavir en pacientes hospitalizados con gripe.

ANTIVIRALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS

La FDA ha aprobado siete antivirales para el tratamiento de adultos con hepatitis B crónica en Estados Unidos. Estos fármacos se clasifican como interferones ($\text{IFN}-\alpha 2b$ y peginterferón $\alpha 2a$) o análogos de nucleósidos o nucleótidos (lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir, telbivudina). La lamivudina se considera actualmente el tratamiento de primera línea en pacientes adultos, pero la experiencia en niños es limitada. En 2012, el tenofovir fue aprobado por la FDA para niños con hepatitis B crónica de 12 años o más que pesen más de 35 kg. El entecavir fue aprobado en Estados Unidos para su uso en niños de 2 años o más con virus de la hepatitis B (VHB) crónico y evidencia de replicación viral activa y actividad de la enfermedad, y, junto con $\text{IFN}-\alpha$, está emergiendo como régimen antiviral de primera línea para niños con hepatitis B candidatos para el tratamiento antiviral.

El adefovir presenta un perfil de seguridad favorable y es menos probable que se desarrolle resistencia que con la lamivudina, pero la respuesta virológica se limitó a los pacientes adolescentes y fue menor que la de la lamivudina. La mayoría de los expertos recomienda una vigilancia expectante en los niños con infección crónica por hepatitis B, debido a que los tratamientos actuales son solo modestamente efectivos en el mejor de los casos y las pruebas de beneficio a largo plazo son escasas. A menudo se cree que los niños pequeños son inmunotolerantes a la infección por hepatitis B (es decir, tienen ADN viral presente en suero, pero niveles normales de transaminasas y no hay evidencia de hepatitis activa). En estos niños deben monitorizarse las transaminasas y la carga viral, pero normalmente no son considerados candidatos para el tratamiento antiviral.

Solo varias combinaciones de interferones y ribavirina fueron aprobadas por la FDA para tratar a adultos y niños con hepatitis C crónica

(v. [tablas 272.1 y 272.2](#)). El desarrollo de antivirales nuevos y altamente efectivos para el virus de la hepatitis C (VHC) ha revolucionado el cuidado de los pacientes con esta hepatitis. Estos medicamentos aún no tienen licencia para uso pediátrico. Los medicamentos nuevos son ledipasvir, sofosbuvir, daclatasvir, elbasvir, beclabuvir, grazoprevir, paritaprevir, ombitasvir, velpatasvir y dasabuvir. El ledipasvir, el ombitasvir, el daclatasvir, el elbasvir y el velpatasvir inhiben la fosfoproteína viral codificada, NS5A, que está involucrada en la replicación, ensamblaje y secreción viral, mientras que el sofosbuvir se metaboliza de forma similar a la uridina trifosfato, que funciona como un finalizador de la cadena de ARN cuando es incorporado al ARN naciente por la enzima polimerasa NS5B. El dasabuvir y el beclabuvir también son inhibidores de NS5B. El paritaprevir y el grazoprevir inhiben la proteína no estructural 3 (NS3/4) serina proteasa, una proteína viral no estructural que es producto de la división en 70 kDa de la poliproteína del VHC.

Los esfuerzos realizados en el pasado para tratar el VHC antes de la aparición de estos nuevos tratamientos directos habían arrojado resultados mixtos. Aunque solo el 10-25% de los adultos tratados con interferón tuvieron una remisión mantenida de la enfermedad, el tratamiento con una combinación de interferón y ribavirina logra la remisión en casi la mitad de los adultos tratados. Los ensayos controlados aleatorizados indicaron que los pacientes tratados con interferones pegilados (llamados así porque están formulados y estabilizados con polietilenglicol), como tratamiento dual con ribavirina y como monoterapia, experimentaron tasas de respuesta viral sostenida más elevadas que los tratados con interferones no pegilados. El advenimiento de nuevas terapias directas ha llevado a la remisión permanente de la enfermedad del VHC en pacientes adultos. Los datos sobre el uso de estos agentes en lactantes y niños son limitados. A principios de 2017, la combinación de sofosbuvir con ribavirina y la combinación de dosis fija de sofosbuvir/ledipasvir fue aprobada por la FDA para el tratamiento de niños con infección crónica por el VHC de 12 años y mayores. Los únicos medicamentos actualmente aprobados para niños menores de 12 años siguen siendo el interferón pegilado y la ribavirina. El uso de $\text{IFN}-\alpha 2b$ en combinación con ribavirina ha sido aprobado por la FDA para la hepatitis C crónica en este grupo de edad.

Existen diferencias significativas en la respuesta al tratamiento antiviral según el genotipo; los pacientes con genotipo 1 tuvieron los niveles más bajos de respuesta virológica sostenida, y los pacientes con genotipo 2 o 3 tuvieron la respuesta más alta. El uso de $\text{IFN}-\alpha 2b$ en combinación con ribavirina proporciona una respuesta virológica mantenida mucho más favorable en niños con genotipo 2/3 del VHC que en aquellos con genotipo 1 del VHC. Para el genotipo 1 de la hepatitis C tratada con interferones pegilados combinados con ribavirina, se ha demostrado que los polimorfismos genéticos cerca del gen humano *IL28B*, que codifica el interferón lambda 3, están asociados con diferencias significativas en la respuesta al tratamiento.

INMUNOGLOBULINAS ANTIVIRALES

Las inmunoglobulinas son adyuvantes útiles en el tratamiento de la enfermedad viral. Sin embargo, su utilidad es mayor como profilaxis contra la infección y la enfermedad en pacientes de alto riesgo, mientras que su utilidad es menos clara para el tratamiento de la enfermedad establecida. La **inmunoglobulina (humana) contra el virus de la varicela-zóster (VarizIG)** es muy útil en la profilaxis contra el VVZ en los niños de alto riesgo, sobre todo en lactantes y niños inmunodeprimidos (v. cap. 280). La **inmunoglobulina contra el citomegalovirus [CMV-IG]** es obligatoria para los niños con alto riesgo de sufrir una enfermedad por CMV, sobre todo en los pacientes receptores de trasplantes de órgano sólido y de células progenitoras hematopoyéticas. Podría ser útil para prevenir las lesiones de fetos infectados cuando se administra a pacientes embarazadas (v. cap. 282). El **palivizumab** es un anticuerpo monoclonal con actividad anti-VRS. Es eficaz para la prevención de enfermedades graves de las vías respiratorias bajas por VRS en lactantes prematuros de alto riesgo y ha sustituido a la **inmunoglobulina contra el virus respiratorio sincitial** (v. cap. 287). La inmunoglobulina contra la hepatitis B (HBIG) está indicada en los lactantes nacidos de madres con positividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B (v. cap. 385).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 273

Sarampión

Wilbert H. Mason y Hayley A. Gans

El sarampión es una enfermedad muy contagiosa, pero la transmisión endémica se ha interrumpido en Estados Unidos como resultado de la vacunación generalizada; sin embargo, la presencia de casos autóctonos o importados ha dado lugar en ocasiones a epidemias en este país en estadounidenses con vacunación nula o parcial, o en niños nacidos en otros países (niños adoptados, refugiados, turistas de regreso). En algunas áreas del mundo, el sarampión sigue siendo una amenaza grave para los niños (fig. 273.1).

ETIOLOGÍA

El virus del sarampión es un virus de ARN monocatenario con cubierta lipídica, que pertenece a la familia Paramyxoviridae y al género *Morbillivirus*. Otros miembros de este género que afectan a diversos mamíferos son el virus de la peste bovina y el virus canino del moquillo, pero el ser humano es el único huésped del sarampión. De las seis proteínas estructurales fundamentales del virus del sarampión, las dos más relevantes en términos de inducción de inmunidad son la hemaglutinina (H) y la proteína de fusión (F). Los anticuerpos neutralizantes se dirigen contra la proteína H, y los anticuerpos contra la proteína F limitan la proliferación del virus durante la infección. Se han identificado pequeñas variaciones en la composición genética sin efectos sobre la inmunidad protectora, pero que sirven de marcadores moleculares para distinguir entre los tipos virales. Los genotipos relacionados se han agrupado en clados, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la existencia de 8 clados (A-H) y 23 genotipos. Estos marcadores han sido útiles para evaluar la diseminación endémica y epidémica del sarampión.

EPIDEMIOLOGÍA

La vacuna del sarampión ha cambiado drásticamente la epidemiología de la enfermedad. Antiguamente se distribuía por todo el mundo, pero la transmisión endémica se ha interrumpido en numerosos países en los que la cobertura de la vacuna es amplia. Desde un punto de vista histórico, en Estados Unidos el sarampión causaba una infección universal en la infancia, con una afectación del 90% de los niños antes de los 15 años. La morbilidad y mortalidad asociadas al sarampión disminuyeron antes de la introducción de la vacuna debido a las mejoras en la asistencia sanitaria y la nutrición. Sin embargo, la incidencia se redujo en gran medida tras la introducción de la vacuna en 1963. La tasa de ataque se redujo de 313 casos por 100.000 habitantes en 1956-1960 a 1,3 casos por 100.000 en 1982-1988.

En 1989-1991 se produjo un brote de sarampión autóctono en Estados Unidos, con más de 55.000 casos, 11.000 ingresos hospitalarios y 123 fallecidos, lo que demostró que la enfermedad aún no estaba controlada. La reaparición se atribuyó a un fallo de la vacuna en un pequeño número de niños en edad escolar y a una escasa cobertura en preescolares, así como a una disminución más rápida de los anticuerpos maternos en lactantes nacidos de madres que nunca habían sufrido infección por el sarampión del tipo salvaje. La aplicación de la vacunación con dos dosis y de estrategias de inmunización más intensivas dio lugar a la interrupción de la transmisión endémica, y en el 2000 el sarampión fue declarado eliminado de Estados Unidos. La tasa actual es de menos de 1 caso por 1.000.000 habitantes.

El sarampión sigue apareciendo como enfermedad importada en Estados Unidos; por tanto, es necesario mantener una inmunidad superior al 90% mediante la vacunación para evitar la aparición de brotes (v. fig. 273.1).

En 2014, Estados Unidos presentó un número récord de casos desde su eliminación en 2000, con 667 casos de sarampión notificados a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Se comunicaron 23 brotes, frente a la media de 4 brotes anuales en el periodo 2001-2010. La mayoría de los casos se asociaron a importaciones de otros países (turistas de regreso, adoptados, refugiados), particularmente de Filipinas, con epidemias del año anterior asociadas a epidemias en la región europea de la OMS. Los casos de sarampión se limitan en gran medida a personas no vacunadas. Desde 2014, los casos siguen siendo

el resultado de las importaciones que causan brotes multiestatales, pero debido al aumento de la concienciación y a los esfuerzos de vacunación, los casos siguen siendo menos de 200 al año, con 86 casos notificados en 2016 y 120 en 2017.

Se requieren altos niveles de inmunidad contra el sarampión en una población de aproximadamente el 95% para interrumpir la diseminación endémica del sarampión. En Estados Unidos, esto puede lograrse mediante las actuales estrategias de inmunización de dos dosis cuando las tasas de cobertura son altas (cobertura con una dosis de más del 90% a los 12-15 meses y cobertura con dos dosis de más del 95% en los niños en edad escolar). Aunque la cobertura de la vacuna triple vírica (sarampión, parotiditis, rubéola) continúa siendo alta (90-91,5% en niños de 19-35 meses para 2000-2015), existen huecos con tasas de cobertura menores por el rechazo de algunas personas a vacunar a sus hijos. Esta variabilidad de la vacunación ha contribuido a la aparición en los últimos años de brotes en niños en edad escolar.

TRANSMISIÓN

El virus del sarampión utiliza como puerta de entrada al organismo la vía respiratoria y las conjuntivas, tras el contacto con gotas grandes o pequeñas aerosolizadas en las que se encuentra suspendido. Los pacientes pueden transmitir la infección durante 3 días antes y hasta 4-6 días después del inicio del exantema. Alrededor del 90% de las personas expuestas y susceptibles desarrollan el sarampión. No es necesario el contacto cercano, dado que los virus pueden permanecer viables y suspendidos en el aire hasta 1 hora después de que el caso primario abandone la habitación. Se han descrito casos secundarios en aviones, consultas médicas y hospitales por diseminación de virus en aerosol.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La infección por sarampión provoca necrosis del epitelio respiratorio con infiltrado linfocítico asociado. El sarampión produce una vasculitis microvascular en la piel y en las mucosas orales. La histología del exantema revela edema intracelular y disqueratosis asociados a la formación de células gigantes sincitiales epidérmicas de hasta 26 núcleos. Se han identificado partículas virales en estas células gigantes. En el tejido linfo-reticular se observa una hiperplasia linfoides muy marcada. La fusión de las células infectadas da lugar a células gigantes multinucleadas (**células gigantes de Warthin-Finkeldey**) patognomónicas del sarampión. Estas células tienen hasta 100 núcleos, así como inclusiones intracitoplasmáticas e intranucleares.

PATOGENIA

La infección del sarampión presenta cuatro fases: periodo de incubación, enfermedad prodrómica, fase exantemática y recuperación. Durante la incubación, el virus del sarampión migra a los ganglios linfáticos regionales. Posteriormente, se produce una viremia primaria que disemina el virus al sistema reticuloendotelial y, a continuación, una viremia secundaria que lo difunde por las superficies corporales. La enfermedad prodrómica se produce después de la viremia secundaria y se asocia a necrosis epitelial y a la formación de células gigantes en los tejidos. Las células de múltiples tejidos son destruidas por fusión de sus membranas plasmáticas y la replicación viral asociada, como ocurre por ejemplo en las células del sistema nervioso central (SNC). La liberación empieza en esta fase prodrómica. Con la aparición del exantema comienza la producción de anticuerpos, lo que limita la replicación viral e inicia la desaparición de los síntomas. El virus del sarampión también infecta a los linfocitos T CD4+, lo que suprime la respuesta inmunitaria Th1 y asocia una cierta inmunosupresión.

El virus del sarampión se adhiere a receptores de la superficie celular para infectar a las células del huésped. Los estudios en primates demuestran que las dianas iniciales del virus son los macrófagos alveolares, las células dendríticas y los linfocitos. El receptor celular parece ser la molécula activadora de la señalización de los linfocitos, o más correctamente CD150. Posteriormente se infectan las células epiteliales respiratorias, pero sin expresar CD150. El mecanismo de infección de los tejidos respiratorios consiste en la unión del receptor PVRL4 (Nectin4), que se expresa en las células de la tráquea, las mucosas orales, la nasofaringe y los pulmones. Estos dos receptores, CD150 y PVRL4 son responsables de la naturaleza linfo-trópica y epitelio-trópica de la infección por el virus del sarampión natural, y junto con los efectos inmunosupresores prolongados del sarampión, sugiere que es más característico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que una enfermedad respiratoria.

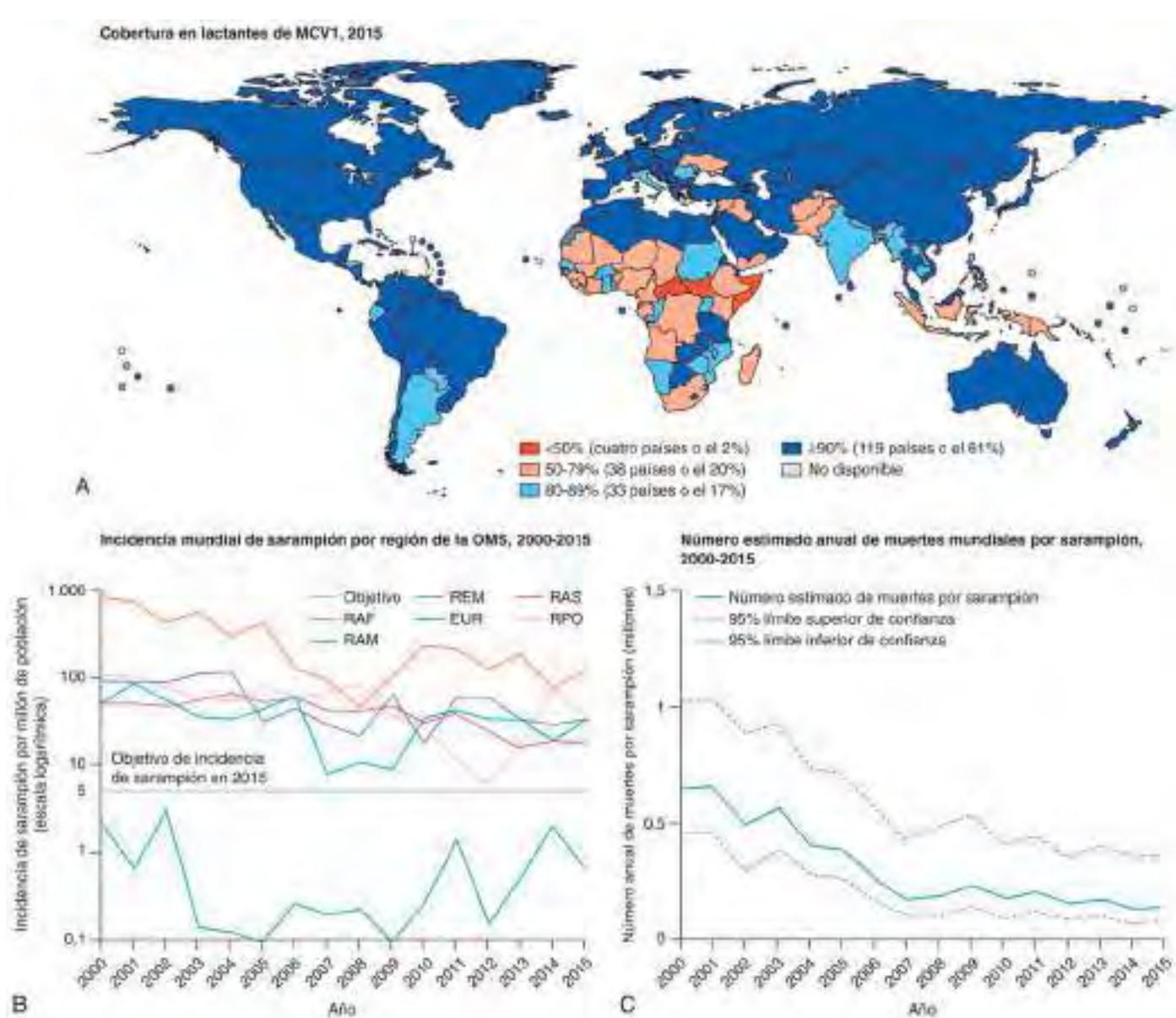


Fig. 273.1 Progresos en el logro de los hitos mundiales en la cobertura de la vacuna contra el sarampión (A), la incidencia del sarampión (B) y la mortalidad por sarampión (C). A, Hito 1: aumentar la cobertura de rutina con la primera dosis de la vacuna contra el sarampión (MCV1) para niños de 1 año al 90% o más a nivel nacional y al 80% o más en cada distrito. Progreso: el número de países con una cobertura del 90% o más de MCV1 aumentó de 84 (44%) en 2000 a 119 (61%) en 2015. Entre los países con una cobertura nacional del 90% o más de MCV1, el porcentaje con una cobertura del 80% o más en cada distrito fue de solo el 39% de 119 países en 2015. B, Hito 2: reducir la incidencia mundial anual del sarampión a menos de 5 casos por millón de habitantes. Progreso: la incidencia mundial anual del sarampión se redujo en un 75% entre 2000 y 2015, pero solo la Región de las Américas alcanzó el hito de menos de 5 casos por millón de habitantes. C, Hito 3: reducir la mortalidad mundial por sarampión en un 95% con respecto a la estimación de 2000. Progreso: el número estimado de muertes anuales por sarampión en el mundo disminuyó en un 79% entre 2000 y 2015. RAF, Región de África; RAM, Región de las Américas; RMO, Región del Mediterráneo Oriental; EUR, Región de Europa; RAS, Región de Asia Sudoriental; RPO, Región del Pacífico Occidental. (De Moss WJ: Measles, Lancet 390:2490-2502, 2017, Fig. 2, con datos de Patel MK, Gacic-Dobo M, Strebel PM, et al: Progress toward regional measles elimination—worldwide, 2000-2015, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 65:1228-1233, 2016.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El sarampión es una infección grave que se caracteriza por fiebre alta, enantema, tos, coriza, conjuntivitis y un exantema marcado (fig. 273.2). Despues de un periodo de incubación de 8-12 días, la fase prodrómica comienza con un cuadro de febrícula, seguido por la aparición de conjuntivitis con fotofobia, coriza, tos intensa y fiebre progresiva. El enantema (**manchas de Koplik**) es el signo patognomónico del sarampión y aparece 1-4 días antes del inicio del exantema (fig. 273.3). Debuta como unas lesiones rojizas individuales con unos puntos de color blanco azulado en el centro, en la cara interna de las mejillas, a la altura de los premolares. Pueden extenderse y afectar a los labios, el paladar duro y

las encías. También pueden aparecer en los pliegues conjuntivales y en la mucosa vaginal. Las manchas de Koplik se han descrito en el 50-70% de los casos de sarampión, pero es probable que aparezcan en la gran mayoría de ellos.

La intensidad de los síntomas aumenta durante 2-4 días hasta el primer día de exantema. Este comienza en la frente (alrededor de la línea de implantación del pelo), por detrás de las orejas y en la parte superior del cuello, en forma de una erupción maculopapulosa rojiza. A continuación, se disemina en sentido descendente hacia el torso y las extremidades, alcanzando las palmas y las plantas hasta en el 50% de los casos. El exantema suele confluir en la cara y la parte superior del tronco (fig. 273.4).

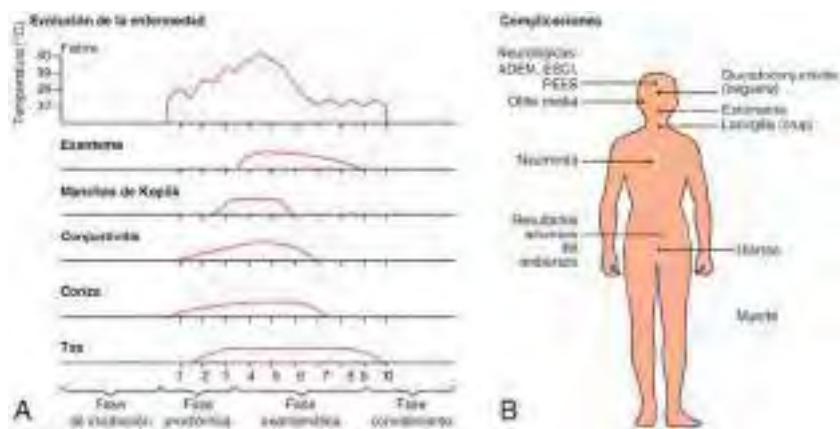


Fig. 273.2 Evolución de la enfermedad del sarampión (A) y complicaciones (B). EMAD, encefalomielitis aguda desmielinizante; ESCI, encefalitis sarampionosa de cuerpos de inclusión; PEES, panencefalitis esclerosante subaguda. (Modificada de Moss WJ: Measles, Lancet 390:2490-2502, 2017, Fig. 4.)



Fig. 273.3 Manchas de Koplik en la mucosa bucal durante el tercer día del exantema. (De los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Public health image library, imagen n.º 4500. Disponible en: <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp>.)



Cuando aparece el exantema, los síntomas comienzan a remitir. Dicho exantema se desvanece en unos 7 días siguiendo la misma progresión de su inicio, dejando a menudo una fina descamación cutánea. De los síntomas principales del sarampión, la tos es el de mayor duración (a menudo hasta 10 días). En los casos más graves, puede existir una linfadenopatía generalizada, en la que los ganglios cervicales y occipitales son los más llamativos.

INFECCIÓN MODIFICADA POR SARAPIÓN

Las personas con anticuerpos adquiridos de forma pasiva, como los lactantes o los receptores de hemoderivados, pueden presentar una forma subclínica de sarampión. El exantema puede ser inespecífico, de breve duración o, en pocas ocasiones, completamente inexistente. Asimismo, algunas personas que han sido vacunadas pueden desarrollar un exantema al exponerse al sarampión, pero presentar pocos síntomas adicionales. Las personas con sarampión modificado no se consideran altamente contagiosas.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El diagnóstico de sarampión se basa casi siempre en datos clínicos y epidemiológicos. El hemograma en la fase aguda suele mostrar leucopenia, con una linfopenia más intensa que la neutropenia. Sin embargo, se han descrito casos de neutropenia absoluta. En el sarampión no complicado por una infección bacteriana, la velocidad de sedimentación globular y la concentración de la proteína C reactiva son a menudo normales.

Fig. 273.4 Niño con sarampión que presenta el patrón característico de exantema maculopapuloso en la cara y el cuerpo. (De Kremer JR, Muller CP: Measles in Europe—there is room for improvement, Lancet 373:356-358, 2009.)

DIAGNÓSTICO

En ausencia de un brote reconocido de sarampión, se suele recomendar la confirmación del diagnóstico clínico. Se debe obtener confirmación serológica mediante la identificación de anticuerpos plasmáticos de tipo inmunglobulina M (IgM), que aparecen 1-2 días después del inicio del exantema y permanecen detectables alrededor de 1 mes. Si se recoge una muestra plasmática transcurridas menos de 72 horas tras el inicio del exantema y resulta negativa para los anticuerpos contra el sarampión, debe obtenerse otra muestra. La confirmación serológica también puede realizarse al demostrar que los niveles de anticuerpos tipo IgG se multiplican por cuatro en muestras tomadas 2-4 semanas después. El aislamiento del virus a partir de la sangre, de la orina o de secreciones respiratorias puede llevarse a cabo

mediante cultivo en los CDC o en laboratorios locales o estatales. Se puede realizar también la detección molecular mediante la reacción en cadena de la polimerasa, pero esta es una herramienta que solamente está disponible a través de algunos departamentos sanitarios locales y estatales y a través de los CDC.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es poco probable que el sarampión típico se confunda con otra enfermedad, sobre todo si se observan manchas de Koplik. El sarampión avanzado o las infecciones modificadas o atípicas sí pueden confundirse con otras enfermedades e infecciones exantemáticas mediadas por mecanismos inmunitarios como la rubéola, los adenovirus, los enterovirus y el virus de Epstein-Barr. El exantema súbito (en lactantes) y el eritema infeccioso (en niños mayores) también pueden confundirse con el sarampión. *Mycoplasma pneumoniae* y los estreptococos del grupo A también pueden producir exantemas similares al sarampión. El síndrome de Kawasaki puede presentar muchos signos comunes con el sarampión, pero carece de las lesiones intraorales (manchas de Koplik) y de la tos intensa prodromática. Además, suele haber neutrofilia y elevación de los reactantes de fase aguda. Asimismo, la trombocitosis característica del síndrome de Kawasaki está ausente en el sarampión (v. cap. 191). Las erupciones medicamentosas también pueden confundirse con el sarampión.

COMPLICACIONES

Las complicaciones del sarampión se deben en gran medida a los efectos patogénicos del virus sobre el aparato respiratorio y el sistema inmunitario (tabla 273.1, fig. 273.2). Hay varios factores que pueden aumentar la probabilidad de su aparición. La morbilidad y mortalidad del sarampión son máximas en los menores de 5 años (sobre todo en los menores de 1 año) y en los mayores de 20 años. En los países en vías de desarrollo, las mayores tasas de mortalidad se han asociado con el hacinamiento, lo que puede atribuirse a que las dosis del inóculo son mayores tras la exposición doméstica. La malnutrición infantil grave deriva además en una respuesta inmunitaria subóptima y una mayor morbimortalidad de la infección. Se ha demostrado que una baja concentración plasmática de retinol en los niños con sarampión se asocia a una mayor morbimortalidad en los países en vías de desarrollo y en Estados Unidos. La infección por sarampión reduce la concentración plasmática de retinol, lo que se asocia a una morbimortalidad mayor en los países en vías de desarrollo y en Estados Unidos. Los casos subclínicos de hiporretinolemia pueden volverse sintomáticos durante el sarampión. La infección por sarampión en pacientes inmunodeprimidos se asocia a una mayor morbimortalidad. El 58% de los pacientes con neoplasias malignas infectados por el sarampión presenta neumonitis y el 20% encefalitis.

La neumonía es la causa más frecuente de fallecimiento por sarampión. Puede aparecer como una **neumonía de células gigantes**, provocada directamente por la infección vírica o por una sobreinfección bacteriana. Los patógenos bacterianos más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. Después de una neumonía grave por sarampión, el fallecimiento suele producirse por el desarrollo de bronquiolitis obliterante.

El crup (laringotraqueítis), la traqueítis y la bronquiolitis son complicaciones frecuentes en lactantes y niños pequeños con sarampión. La gravedad clínica de estas complicaciones suele requerir intubación y ventilación mecánica hasta que se resuelve la infección.

La otitis media aguda es la complicación más frecuente del sarampión. Su incidencia fue especialmente elevada durante la epidemia de finales de la década de 1980 y principios de la de 1990, debido a la relativamente corta edad de los niños afectados. Otras complicaciones posibles son la sinusitis y la mastoiditis. En ocasiones se observa una traqueítis viral o bacteriana potencialmente mortal. También se han descrito casos de absceso retrofaríngeo.

Se sabe que la infección por sarampión suprime la respuesta de las pruebas cutáneas al antígeno purificado de tuberculina. A su vez, puede haber una mayor tasa de activación de tuberculosis pulmonar en las personas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* y expuestas al virus.

La diarrea y los vómitos son síntomas frecuentes en el sarampión agudo. En el epitelio del aparato digestivo se observa la formación difusa de células gigantes. La deshidratación es habitual, sobre todo en lactantes y niños pequeños. Pueden producirse casos de apendicitis o de dolor abdominal debido a obstrucción de la luz apendicular por una hiperplasia linfoide.

En menos del 3% de los niños con sarampión se producen convulsiones febriles. La encefalitis postsarampión ha sido durante mucho tiempo una complicación asociada a esta infección, a menudo con una evolución desfavorable. Se han descrito tasas de 1-3 encefalitis por cada 1.000 casos de sarampión, con cifras más elevadas entre los adolescentes y adultos que en niños preescolares o en edad escolar. Este proceso está causado por un mecanismo inmunológico postinfeccioso más que por un efecto directo del virus. La clínica comienza durante la fase de exantema, con crisis comiciales (56%), letargo (46%), coma (28%) e irritabilidad (26%). En el líquido cefalorraquídeo se observa pleocitosis linfocítica en el 85% de los casos y una elevación de la concentración de proteínas. La mortalidad de la encefalitis por sarampión es de alrededor del 15%. En otro 20-40% de los pacientes se producen secuelas a largo plazo, como deterioro cognitivo, discapacidades motoras e hipoacusia.

La encefalitis por sarampión en los pacientes inmunodeprimidos se debe a la lesión cerebral directa por el virus. La encefalitis subaguda por sarampión aparece 1-10 meses después del sarampión en los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los que tienen SIDA, neoplasias malignas linforreticulares e inmunodepresión. Los signos y síntomas consisten en crisis comiciales, mioclonías, estupor y coma. Además de las inclusiones intracelulares, en el tejido cerebral se observan abundantes nucleocápsides y antígenos virales. Casi siempre se produce una enfermedad progresiva que culmina en el fallecimiento.

Una forma grave del sarampión y excepcional en la actualidad es el **«sarampión negro» o hemorrágico**. Se presentaba con una erupción cutánea hemorrágica y solía ser mortal. La queratitis, que aparece como múltiples focos epiteliales punteados, se resuelve al recuperarse de la infección. En ocasiones se produce trombocitopenia después del sarampión.

La miocarditis es una complicación infrecuente. Se han descrito también diversas infecciones bacterianas (bacteriemia, celulitis) y síndrome de shock tóxico. El sarampión durante el embarazo se ha asociado a una morbilidad materna elevada, abortos y mortinatos, así como a malformaciones congénitas en un 3% de los lactantes nacidos vivos.

Panencefalitis esclerosante subaguda

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es una complicación crónica del sarampión. Aparece de forma diferida y presenta una evolución casi siempre mortal. Parece deberse a una infección persistente por un virus del

Tabla 273.1 Complicaciones de los casos de sarampión en función de la edad, Estados Unidos, 1987-2000

COMPLICACIÓN	GLOBAL (67.032 CASOS CON INFORMACIÓN DE LA EDAD)	N.º (%) DE PERSONAS CON COMPLICACIÓN POR GRUPO DE EDAD				
		<5 años (N = 28.730)	5-9 años (N = 6.492)	10-19 años (N = 18.580)	20-29 años (N = 9.161)	>30 años (N = 4.069)
Cualquiera	19.480 (29,1)	11.883 (41,4)	1.173 (18,1)	2.369 (12,8)	2.656 (29)	1.399 (34,4)
Fallecimiento	177 (0,3)	97 (0,3)	9 (0,1)	18 (0,1)	26 (0,3)	27 (0,7)
Diarrea	5.482 (8,2)	3.294 (11,5)	408 (6,3)	627 (3,4)	767 (8,4)	386 (9,5)
Encefalitis	97 (0,1)	43 (0,2)	9 (0,1)	13 (0,1)	21 (0,2)	11 (0,3)
Hospitalización	12.876 (19,2)	7.470 (26)	612 (9,4)	1.612 (8,7)	2.075 (22,7)	1.107 (27,2)
Otitis media	4.879 (7,3)	4.009 (14)	305 (4,7)	338 (1,8)	157 (1,7)	70 (1,7)
Neumonía	3.959 (5,9)	2.480 (8,6)	183 (2,8)	363 (2)	554 (6,1)	379 (9,3)

De Perry RT, Halsey NA: The clinical significance of measles: a review, *Clin Infect Dis* 189(Suppl 1):S4-S16, 2004.

sarampión modificado, de tal modo que es capaz de permanecer durante años en el interior de las células del SNC. Pasados 7-10 años, el virus recupera su virulencia y ataca aquellas células del SNC en las que se encontraba protegido. Esta «infección vírica lenta» genera inflamación y muerte celular, con una evolución inexorable a la neurodegeneración.

La PEES es una enfermedad infrecuente y suele seguir la prevalencia del sarampión en la población. La incidencia en Estados Unidos en 1960 fue de 0,61 casos por millón de personas menores de 20 años. En 1980, la tasa había disminuido a 0,06 casos por millón. Entre 1956 y 1982 se notificaron un total de 634 casos al registro nacional estadounidense de PEES. Despues de 1982 se notificaron solo unos 5 casos anuales en Estados Unidos y solo 2-3 casos anuales a principios de la década de 1990. Sin embargo, entre 1995 y 2000, los casos notificados en dicho país aumentaron, y en 2000 se comunicaron 13 casos, de los que 9 correspondieron a personas nacidas en otros países. Esta «reaparición» puede deberse a un aumento de la incidencia del sarampión entre 1989 y 1991. A pesar de que la edad de inicio oscila de menos de 1 año a menos de 30 años, la enfermedad afecta sobre todo a niños y adolescentes. El sarampión a una edad temprana favorece el desarrollo de PEES: el 50% de los pacientes con PEES tuvo el sarampión antes de los 2 años, y el 75%, antes de los 4 años. Los varones se ven afectados con el doble de frecuencia que las mujeres, y parece haber más casos en las poblaciones rurales que en las urbanas. Varias observaciones recientes indican una mayor prevalencia en niños de origen hispano.

La patogenia de la PEES sigue sin dilucidarse. Parece deberse a la interacción de una forma viral imperfecta con un sistema inmunitario alterado o inmaduro. El virus aislado del tejido cerebral de pacientes con PEES carece de una de las seis proteínas estructurales: la proteína de matriz o M. Esta proteína es responsable del ensamblaje, la orientación y la alineación del virus en preparación para la gemación durante la replicación viral. Los virus inmaduros pueden ser capaces de residir y posiblemente de propagarse en las neuronas durante períodos prolongados. El hecho de que la mayoría de los pacientes con PEES se expusiera a una edad temprana sugiere que la inmadurez inmunitaria interviene en la patogenia.

Las manifestaciones clínicas de la PEES comienzan de forma insidiosa 7-13 años después de la primoinfección. Se producen cambios sutiles de conducta o del rendimiento escolar, con irritabilidad, disminución del periodo de atención o episodios de ira. Esta fase inicial (**estadio I**) puede no objetivarse debido a la brevedad o levedad de los síntomas. No hay fiebre, cefalea ni otros síntomas de encefalitis. El **estadio II** se caracteriza por la presencia de mioclonías masivas coincidiendo con la extensión de la inflamación a estructuras cerebrales más profundas, como los ganglios basales. Aparecen movimientos involuntarios y espasmos mioclónicos repetitivos en grupos musculares individuales que evolucionan a espasmos masivos y contracciones que afectan tanto a los músculos axiales como a las extremidades. La conciencia se mantiene. En el **estadio III**, los movimientos involuntarios desaparecen y son sustituidos por coreoatetosis, inmovilidad, distonía y rigidez en tubo de plomo por la destrucción de los centros más profundos en los ganglios basales. El nivel de conciencia se deteriora y aparecen demencia, estupor y coma. El **estadio IV** se caracteriza por la pérdida de función de las regiones vitales que dirigen la respiración, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, y poco después se produce el fallecimiento. Las distintas fases clínicas descritas pueden seguir patrones evolutivos diferentes: agudo, subagudo o crónico progresivo.

El diagnóstico de PEES puede establecerse mediante la documentación de una evolución clínica compatible asociada a la presencia de al menos uno de los siguientes datos: 1) detección de anticuerpos contra el sarampión en el LCR, 2) signos electroencefalográficos característicos o 3) signos histológicos típicos y/o aislamiento del virus o del antígeno viral en el tejido cerebral obtenido por biopsia o en la autopsia.

El análisis del LCR muestra una concentración normal de células, pero un aumento de los títulos de anticuerpos IgG e IgM en diluciones mayores de 1:8. Los patrones electroencefalográficos son normales en el estadio I, pero en la fase mioclónica se observan episodios de supresión-ráfaga que son característicos, pero no patognomónicos, de PEES. La biopsia cerebral ya no está indicada de rutina para el diagnóstico de la PEES.

El tratamiento de la PEES es fundamentalmente de soporte y es similar al que se aplica en otras enfermedades neurodegenerativas. En ensayos clínicos de isoprinosina, con o sin interferón, se sugieren beneficios significativos (tasa de remisión del 30-34%), comparado con los pacientes sin tratamiento (5-10% de remisiones espontáneas).

Se sabe que la carbamacepina mejora notablemente el control de las sacudidas mioclónicas en las primeras etapas de la enfermedad.

Casi todos los pacientes acaban falleciendo por la PEES. La mayoría fallece en 1-3 años tras el inicio de la infección o de la pérdida de mecanismos de control autónomo. La prevención de la PEES depende de la profilaxis de la primoinfección por sarampión mediante la vacunación. La PEES se ha descrito en pacientes sin antecedentes de infección por sarampión y solo expuestos al virus de la vacuna. Sin embargo, en el tejido cerebral de alguno de estos pacientes se encontró el virus salvaje, lo que sugiere un cuadro subclínico previo de sarampión.

TRATAMIENTO

El tratamiento del sarampión consiste en medidas sintomáticas, ya que no existen tratamientos antivirales específicos aprobados para tratar el sarampión. Mantener la hidratación, la oxigenación y el bienestar general son los objetivos terapéuticos. Los antitérmicos son beneficiosos para lograr la comodidad del paciente y el control de la fiebre. En los pacientes con afectación del aparato respiratorio, la humidificación de las vías respiratorias y la administración de oxígeno adicional pueden ser de utilidad. La insuficiencia respiratoria debida a laringotraqueítis o a neumonía puede requerir soporte ventilatorio. La rehidratación oral es eficaz en la mayoría de los casos, pero la deshidratación grave puede precisar un tratamiento intravenoso. El uso profiláctico de antibióticos no está indicado.

La infección por sarampión en pacientes inmunodeprimidos tiene una elevada mortalidad. La ribavirina es activa *in vitro* contra el virus del sarampión y se han descrito casos de tratamiento con ella, con o sin gammaglobulina, que sugieren cierto beneficio en pacientes individuales. Sin embargo, no se han realizado ensayos clínicos controlados y la ribavirina no está autorizada en Estados Unidos para el tratamiento del sarampión.

Vitamina A

Se sabe desde hace tiempo que la hipovitaminosis A en los niños de países en vías de desarrollo se asocia a una mayor mortalidad por ciertas enfermedades infecciosas, incluido el sarampión. En Estados Unidos, varios estudios realizados a principios de la década de 1990 documentaron que el 22-72% de los niños con sarampión presentaban unos niveles bajos de retinol. Además, en un estudio se demostró una correlación inversa entre la concentración de retinol y la gravedad de la enfermedad. Varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre el tratamiento con vitamina A en países en vías de desarrollo y Estados Unidos han demostrado una menor morbilidad por sarampión. El tratamiento con vitamina A está indicado en todos los pacientes con sarampión. Debería administrarse una vez al día durante 2 días a dosis de 200.000 UI en niños de 1 año o más, 100.000 UI en lactantes desde los 6 a los 11 meses y 50.000 UI en lactantes menores de 6 meses.

En niños con signos o síntomas de hipovitaminosis A se recomienda administrar una tercera dosis apropiada para la edad entre 2 y 4 semanas después de la segunda dosis.

PRONÓSTICO

A principios del siglo XX se producían 2.000-10.000 fallecimientos por sarampión; es decir, alrededor de 10 muertes por cada 1.000 casos de la enfermedad. Gracias a las mejoras en asistencia sanitaria y en los tratamientos antimicrobianos, a la mejor nutrición y al menor hacinamiento, la proporción entre fallecimientos y casos disminuyó a 1 de cada 1.000 casos. Entre 1982 y 2002, los CDC estimaron que se produjeron 259 fallecimientos por sarampión en Estados Unidos, con una proporción entre fallecimientos y casos de 2,5-2,8 de cada 1.000 casos de sarampión. La neumonía y la encefalitis fueron las complicaciones más frecuentes en los casos mortales. En el 14-16% de los casos mortales se detectó una inmunodeficiencia. En 2011, de los 222 casos declarados en Estados Unidos, 70 (32%) quedaron ingresados, incluyendo a 17 (24%) con diarrea, 15 (21%) con deshidratación y 12 (17%) con neumonía. No se mencionaron casos de encefalitis ni mortales. En el primer semestre de 2015, de los 159 casos notificados, 22 (14%) fueron hospitalizados, con 5 casos de neumonía y ninguna muerte.

PREVENCIÓN

Los pacientes liberan el virus desde 7 días tras la exposición hasta 4-6 días después del inicio del exantema. La exposición de personas susceptibles al sarampión debería evitarse durante este periodo. En el ámbito hospitalario se deben tomar las precauciones estándar y para patógenos transmitidos por el aire. Los pacientes inmunodeprimidos con sarampión liberan el virus durante todo el periodo de la enfermedad y deben ser aislados todo ese tiempo.

Vacuna

La vacunación contra el sarampión es la estrategia de prevención más eficaz y segura. La vacuna contra el sarampión está disponible en Estados Unidos

como vacuna combinada con las vacunas de la parotiditis y la rubéola (SPR), y esta última es la que suele recomendarse en la mayoría de las circunstancias (**tabla 273.2**). Después de la reaparición del sarampión en 1989-1991, se añadió una segunda dosis de vacuna de sarampión al calendario vacunal. Las recomendaciones actuales consisten en una primera dosis a los 12-15 meses, seguida de una segunda a los 4-6 años. Sin embargo, la segunda dosis puede administrarse en cualquier momento después de 30 días de haber recibido la primera dosis, y el calendario actual es un calendario de conveniencia. La seroconversión es ligeramente menor en los niños que reciben la primera dosis antes o a los 12 meses de edad (87% a los 9 meses, 95% a los 12 meses y 98% a los 15 meses), debido a la persistencia de anticuerpos maternos. Sin embargo, se trata de una situación en evolución, en la que los niños de apenas 6 meses de edad no están protegidos de los anticuerpos maternos y son susceptibles de contraer la infección por sarampión. En los niños que no hayan recibido dos dosis a los 11-12 años, debería administrarse una segunda dosis. Los lactantes que reciben una dosis antes de los 12 meses de vida deberían recibir dos dosis adicionales a los 12-15 meses y a los 4-6 años. A los niños que viajan se les debe ofrecer la vacuna primaria contra el sarampión a partir de los 6 meses o una segunda dosis, incluso si son menores de 4 años.

Los efectos secundarios de la vacuna SPR consisten en fiebre (por lo general, 6-12 días después de la vacunación), exantema en alrededor del 5% de los casos y, en pocas ocasiones, una trombocitopenia transitoria. Los niños propensos a presentar convulsiones febriles pueden tener una crisis después de la vacunación, por lo que los riesgos y beneficios deberían ser consensuados con los progenitores. No se ha demostrado una asociación causal entre la vacuna SPR ni sus constituyentes y la encefalopatía o el autismo.

Una revisión de los efectos de la vacunación contra el sarampión sobre la epidemiología de la PEES ha demostrado que dicha vacunación protege frente a la PEES y no acelera su evolución ni desencadena la enfermedad en los pacientes que ya están infectados con el virus.

La inmunoglobulina adquirida de forma pasiva puede inhibir la respuesta inmunitaria contra la vacuna viva atenuada del sarampión. Su administración debería diferirse un tiempo variable en función de la dosis de inmunoglobulina administrada (**tabla 273.3**).

Las vacunas vivas atenuadas no deberían administrarse a mujeres embarazadas ni a pacientes immunodeficientes ni inmunosuprimidos. Sin embargo, los pacientes con VIH que no tengan una inmunodepresión grave deberían inmunizarse. Dado que el virus del sarampión puede suprimir la respuesta cutánea frente al antígeno de la tuberculosis, las pruebas cutáneas de esta enfermedad deberían realizarse antes o al mismo tiempo que la administración de la vacuna. Las personas infectadas por *M. tuberculosis* deben recibir un tratamiento adecuado en el momento de administrar la vacuna del sarampión.

Profilaxis postexposición

Las personas susceptibles expuestas al sarampión pueden protegerse de la infección mediante la administración de la vacuna o por inmunización con la Ig. La vacuna es eficaz para prevenir o modificar el sarampión si se administra en las primeras 72 horas tras la exposición. La Ig puede administrarse hasta 6 días tras la exposición para evitar o modificar la infección. Los niños inmunocompetentes deberían recibir 0,5 ml/kg (la dosis máxima en ambos casos es de 15 ml/kg) intramuscular, y los que estén gravemente inmunodeprimidos y en embarazadas sin pruebas de inmunidad frente al

Tabla 273.2 Recomendaciones para la inmunización contra el sarampión*

CATEGORÍA	RECOMENDACIONES
Niños no inmunizados, sin antecedentes de sarampión (12-15 meses de edad)	Se recomienda la vacuna SPR o SPRV a los 12-15 meses de edad; la segunda dosis se recomienda al menos 28 días después de haber recibido la primera dosis (o 90 días para la SPRV), normalmente administrada a los 4-6 años de edad
Niños de 6-11 meses en situaciones epidémicas o antes de un viaje internacional	Inmunización con SPR, pero esta dosis no se considera válida y se necesita administrar dos dosis válidas al cumplir el primer año de vida o después. La primera dosis válida debería administrarse a los 12-15 meses de edad. La segunda dosis se recomienda al menos 28 días más tarde y normalmente se administra a los 4-6 años de edad. La SPRV no debe administrarse a niños <12 meses
Niños de guarderías, en la escuela elemental, primaria o secundaria que hayan recibido una dosis de vacuna del sarampión a los 12 meses de edad o más	Administrar la segunda dosis
Estudiantes universitarios y de otras escuelas universitarias que hayan recibido una dosis de vacuna contra el sarampión a los 12 meses de edad o después	Administrar la segunda dosis
Antecedentes de inmunización antes de cumplir 1 año	La dosis no se considera válida; debe vacunarse (dos dosis)
Antecedentes de haber recibido la vacuna del virus inactivado del sarampión o un tipo desconocido de vacuna en 1963-1967	La dosis no se considera válida; debe vacunarse (dos dosis)
Administración posterior de una vacuna atenuada o de tipo desconocido junto con Ig	La dosis no se considera válida; debe vacunarse (dos dosis)
Alergia al huevo	Inmunización; no es probable que aparezcan reacciones
Alergia no anafiláctica a la neomicina	Inmunización; no es probable que aparezcan reacciones
Hipersensibilidad grave (anafilaxia) a la neomicina o la gelatina	Evitar la inmunización
Tuberculosis	Inmunización; si un paciente tiene una tuberculosis no tratada, comenzar el tratamiento antituberculoso antes de la inmunización
Exposición al sarampión	Inmunización y/o administración de Ig, según las circunstancias
Pacientes infectados por el VIH	Inmunización (dos dosis) a menos que exista una inmunodepresión grave; la administración de Ig si hubo exposición a sarampión se basa en el grado de inmunosupresión y los antecedentes de vacunación frente al sarampión
Antecedentes familiares o personales de crisis comiciales	Inmunización; avisar a los progenitores del ligero aumento del riesgo comicial
Paciente receptor de inmunoglobulinas o de sangre	Inmunización tras el intervalo apropiado

Ig, inmunoglobulina; SPR, vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola; SPRV, vacuna contra el sarampión, parotiditis, rubéola y varicela.

De la American Academy of Pediatrics: Measles. En Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editors: Red book: 2018 report of the committee on infectious diseases, ed 31, Itasca, IL, 2018, American Academy of Pediatrics, Table 3.39, p. 543.

Tabla 273.3 Intervalos sugeridos entre la administración de la inmunoglobulina y la inmunización contra el sarampión*

INDICACIÓN DE LA INMUNOGLOBULINA	Vía	DOSIS		
		Unidades (U) o mililitros (ml)	mg IgG/kg	Intervalo (meses)†
Tétanos (como Ig antitetánica)	i.m.	250 U	10	3
Profilaxis contra la hepatitis A (como Ig): Profilaxis de contacto	i.m.	0,02 ml/kg	3,3	3
Viaje internacional	i.m.	0,06 ml/kg	10	3
Profilaxis contra la hepatitis B (como IgHB)	i.m.	0,06 ml/kg	10	3
Profilaxis contra la rabia (como IgR)	i.m.	20 UI/kg	22	4
Profilaxis contra la varicela (como IgVariz)	i.m.	125 U/10 kg (máx. 625 U)	20-40	5
Profilaxis contra el sarampión (como Ig): Estándar	i.m.	0,5 ml/kg	80	6
Huésped inmunodeprimido	i.v.		400 mg/kg	8
Profilaxis contra el VSR (anticuerpo monoclonal palivizumab)‡	i.m.	—	15 mg/kg (monoclonal)	Ninguno
Inmunoglobulina contra citomegalovirus	i.v.	3 ml/kg	150	6
Transfusión de sangre: Eritrocitos lavados	i.v.	10 ml/kg	Inapreciable	0
Eritrocitos, con adición de adenina-suero salino	i.v.	10 ml/kg	10	3
Concentrados de eritrocitos	i.v.	10 ml/kg	20-60	6
Sangre completa	i.v.	10 ml/kg	80-100	6
Plasma o derivados de plaquetas	i.v.	10 ml/kg	160	7
Sustitución (o tratamiento) de inmunodeficiencias (como IgIV)	i.v.	—	300-400	8
PTI (como IgIV)	i.v.	—	400	8
PTI	i.v.	—	1.000	10
PTI o enfermedad de Kawasaki	i.v.	—	1.600-2.000	11

*Inmunización en forma de vacuna contra sarampión-parotiditis-rubéola (SPR), sarampión-parotiditis-rubéola-varicela (SPRV), o monovalente contra el sarampión.

†Estos intervalos deberían proporcionar un tiempo suficiente para que disminuyeran los anticuerpos pasivos en todos los niños y después para que se produzca una respuesta adecuada a la vacuna del sarampión. Los médicos no deberían asumir que los niños tienen una protección completa contra el sarampión durante estos intervalos. Puede que esté indicado administrar dosis adicionales de Ig o de vacuna contra el sarampión después de la exposición a este (v. texto).

‡Los anticuerpos monoclonales, como el palivizumab, no interfieren en la respuesta inmune a las vacunas.

Ig, inmunoglobulina; IgG, inmunoglobulina G; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria (antes denominada «idiopática»). De la American Academy of Pediatrics: Red book: 2015 report of the committee on infectious disease, ed 30, Elk Grove Village, IL, 2015, American Academy of Pediatrics, Table 1.10, p. 39.

sarampión, se recomienda Ig intravenosa a 400 mg. La Ig está indicada para los contactos domésticos de los pacientes con sarampión que son susceptibles de contagio, sobre todo para los lactantes menores de 6 meses de edad, las mujeres embarazadas y las personas inmunodeprimidas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 274

Rubéola

Wilbert H. Mason y Hayley A. Gans

La rubéola es una enfermedad leve, con frecuencia exantemática, que afecta a lactantes y niños. Suele ser más grave y asociarse a más complicaciones en adultos. Su aspecto clínico más relevante es la infección transplacentaria y la afectación fetal que forma parte del **síndrome de rubéola congénita (SRC)**.

ETIOLOGÍA

El virus de la rubéola pertenece a la familia Togaviridae y es la única especie del género *Rubivirus*. Se trata de un virus de ARN monocatenario dotado

de una cubierta lipídica y de tres proteínas estructurales (una proteína de la nucleocápside asociada al núcleo y dos glucoproteínas, E1 y E2, asociadas con la cubierta). El virus es termosensible a la luz ultravioleta y a los valores extremos de pH, pero es relativamente estable a temperaturas frías. El ser humano es el único huésped conocido.

EPIDEMIOLOGÍA

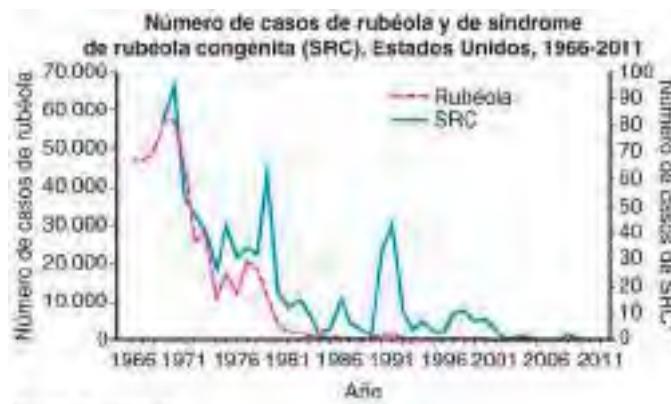
En la era prevacunal, la rubéola se presentaba en epidemias graves cada 6-9 años con picos menores intercalados cada 3-4 años, y era más habitual en los niños de edad preescolar y escolar. Durante la epidemia de rubéola de 1964-1965 se produjeron unos 12,5 millones de casos asociados a 2.000 casos de encefalitis, más de 13.000 abortos o muertes perinatales, y 20.000 casos de SRC. Después de la introducción de la vacuna en 1969, la incidencia disminuyó un 78% y el número de casos de SRC descendió un 69% en 1976 (fig. 274.1). Una reducción adicional en los casos de rubéola y de SRC se produjo cuando se añadieron ciertas poblaciones de riesgo a las poblaciones en las que estaba indicada la vacunación, como los adolescentes y los estudiantes universitarios. Después de varios años de disminución de su incidencia, durante 1989-1991 se produjo una reaparición de la rubéola y del SRC asociada a una epidemia de sarampión durante dicho periodo (v. fig. 274.1). Por consiguiente, se aplicó una recomendación de dos dosis de vacuna de rubéola, con lo que la incidencia de la enfermedad disminuyó de 0,45 por cada 100.000 en 1990 a 0,1 por cada 100.000 en 1999, con una reducción correspondiente del SRC, con una media de 6 casos anuales de lactantes con SRC notificados de 1992 a 2004. Las madres de estos lactantes solían ser jóvenes, de origen hispano o nacidas fuera de Estados Unidos. El número de casos notificados de

rubéola continuó disminuyendo desde la década de 1990 y a principios de este siglo.

La propagación endémica de la rubéola fue declarada como eliminada en Estados Unidos en 2004 y entre los nativos estadounidenses en 2015. Sin embargo, siguen importándose casos de rubéola a Estados Unidos desde países en los que continúa siendo endémica, con más de 100.000 casos de SRC al año en todo el mundo. En el periodo 2004-2016 hubo 101 casos de rubéola y 11 casos de SRC en Estados Unidos, y todos fueron importados desde focos desconocidos. Tres de los casos de SRC se adquirieron en África. En todo el mundo en 2016 se declararon 22.106 casos de rubéola y 358 casos de SRC, confirmando que no se ha logrado erradicar la rubéola a nivel internacional y justificando la vigilancia y el mantenimiento continuos de cifras altas de inmunidad en Estados Unidos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se dispone de poca información sobre los signos anatómopatológicos de la rubéola posnatal. Los pocos estudios realizados con material de biopsia o autopsia procedente de casos de rubéola muestran signos inespecíficos de inflamación linforreticular y de una infiltración mononuclear perivasculares y meníngea. Los signos anatómopatológicos del SRC suelen ser graves y pueden afectar a todos los órganos (tabla 274.1).



*Por año de nacimiento.

Fig. 274.1 Número de casos confirmados de rubéola y de síndrome de rubéola congénita en Estados Unidos entre 1966-2011. Los datos proporcionados sobre la rubéola y el síndrome de rubéola congénito fueron declarados voluntariamente a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades por parte de los departamentos de salud estatales. (De McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al: Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: MMWR Recomm Rep 62[RR-04]:1-34, 2013.)

PATOGENIA

Los mecanismos virales que causan la lesión y muerte celular en la rubéola no se conocen por completo, ni en la forma posnatal ni en la congénita. Despues de la infección, el virus se replica en el epitelio respiratorio y después se disemina a los ganglios linfáticos regionales (fig. 274.2). A continuación se produce una viremia, que es más intensa a los 10-17 días de la infección. Alrededor de 10 días tras la infección comienza la liberación del virus a partir de la nasofaringe, que puede detectarse hasta 2 semanas después del inicio

SISTEMA	HALLAZGOS PATOLÓGICOS
Cardiovascular	Permeabilidad del conducto arterioso Estenosis de la arteria pulmonar Comunicación interventricular Miocarditis
Sistema nervioso central	Meningitis crónica Necrosis parenquimatosa Vasculitis con calcificación
Ojo	Microftalmia Cataratas Iridociclitis Necrosis del cuerpo ciliar Glaucoma Retinopatía
Oídos	Hemorragia coclear Necrosis endotelial
Pulmón	Neumonitis intersticial mononuclear crónica
Hígado	Transformación hepática de células gigantes Fibrosis Desorganización lobular Estasis biliar
Riñón	Nefritis intersticial
Glándula suprarrenal	Citomegalia cortical
Hueso	Malformación del osteoide Escasa mineralización del osteoide Adelgazamiento del cartílago
Bazo, ganglios linfáticos	Hematopoyesis extramedular
Timo	Reacción histiocítica Ausencia de centros germinales
Piel	Eritropoyesis en la dermis

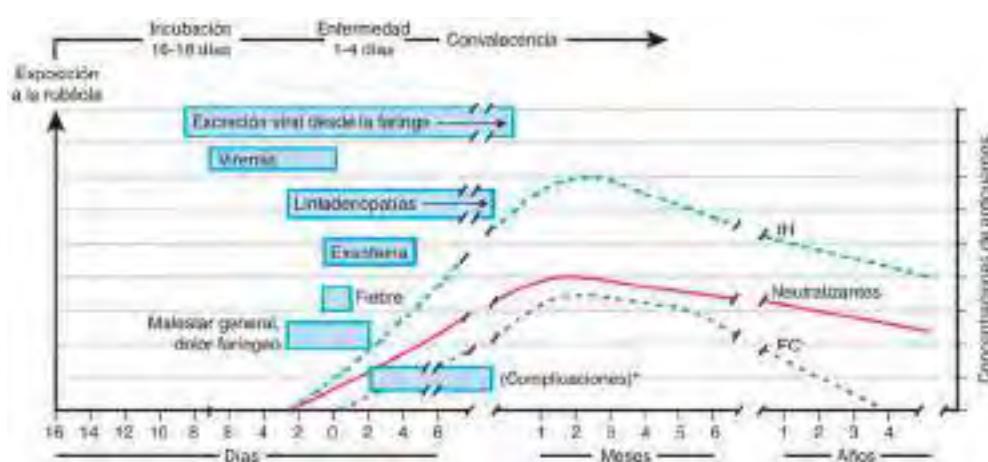


Fig. 274.2 Fenómenos fisiopatológicos en la infección por el virus de la rubéola adquirida tras el nacimiento. *Las posibles complicaciones son: artralgias y/o artritis, púrpura trombocitopenia y encefalitis. FC, título de fijación del complemento; IH, título de inhibición de hemaglutinación. (De Lamprecht CL: Rubella virus. En Beshe RB, editor: Textbook of human virology, ed 2, Littleton, MA, 1990, PSG Publishing, p. 685.)

del exantema. El periodo con mayor riesgo de contagio comprende desde 5 días antes hasta 6 días después de la aparición del exantema.

La infección congénita se produce durante la viremia materna. Tras infectar la placenta, el virus se extiende a través del sistema vascular del feto en desarrollo y puede infectar cualquier órgano fetal. El principal factor de riesgo de presentar defectos congénitos graves se relaciona con el momento de la infección durante el embarazo. La infección materna durante las primeras 8 semanas de gestación da lugar a los defectos más graves y generalizados. El riesgo de defectos congénitos se ha estimado en un 90% si la infección materna se produce antes de la semana 11 de gestación, en un 33% en las semanas 11-12, del 11% en las semanas 13-14 y del 24% en las semanas 15-16. Después de la 16.^a semana de gestación, los defectos son infrecuentes, incluso si se produce la infección del feto.

Las causas de la lesión celular y tisular en el feto pueden ser la necrosis tisular secundaria a insuficiencia vascular, la reducción del tiempo de multiplicación celular, las roturas cromosómicas y la producción de un inhibidor proteico que provoca una detención mitótica en algunos tipos celulares. La característica más distintiva de la rubéola congénita es la cronicidad. Si el feto se infecta al principio de la gestación, el virus persiste en el tejido fetal hasta mucho después del parto. Esta persistencia sugiere la posibilidad de una lesión tisular continua y de la reactivación del virus, sobre todo en el cerebro.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **infección posnatal** de la rubéola es una enfermedad leve difícil de distinguir de otras infecciones víricas, sobre todo en los niños. Después de un periodo de incubación de 14-21 días, comienza una fase prodromática con febrícula, dolor faríngeo, eritema ocular con o sin dolor ocular, cefalea, malestar general, anorexia y linfadenopatía. Los ganglios suboccipitales, retroauriculares y cervicales anteriores son los más marcados. En los niños, la primera manifestación de la rubéola suele ser el exantema, que es variable e inespecífico. Comienza en la cara y el cuello en forma de unas máculas pequeñas, irregulares y rosadas que confluyen, y se disemina en sentido centrífugo para afectar al torso y las extremidades, donde tiende a aparecer como máculas separadas (fig. 274.3). Cerca del momento en el que aparece el exantema, al explorar la faringe pueden encontrarse unas lesiones diminutas de color rosado (**manchas de Forchheimer**) o hemorragias petequiales en el paladar blando. El exantema desaparece a partir de la cara y se extiende al resto del cuerpo, de modo que puede que no todo el organismo se afecte en un mismo momento. La duración del exantema suele ser de 3 días y normalmente desaparece sin descamación. Es frecuente que haya infecciones subclínicas, y el 25-40% de los niños puede no tener exantema. Los adolescentes y adultos tienden a ser más sintomáticos y a tener manifestaciones sistémicas, con más de un 70% de mujeres que presenta artralgias y artritis.



Fig. 274.3 Exantema de la rubéola.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Durante la rubéola posnatal se ha descrito la presencia de leucopenia, neutropenia y una trombocitopenia leve.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico específico de rubéola es esencial por motivos epidemiológicos, para el diagnóstico de la infección en mujeres embarazadas y para confirmar el diagnóstico de rubéola congénita. La prueba diagnóstica más frecuente es el análisis de inmunoadsorción enzimática de inmunoglobulina M (IgM) contra la rubéola, que generalmente está presente alrededor de 4 días después de la aparición del exantema. Al igual que con cualquier prueba serológica, el valor pronóstico positivo del análisis disminuye en las poblaciones con una baja prevalencia de la enfermedad y en individuos inmunizados. Los análisis deberían realizarse en caso de antecedentes de exposición o signos clínicos compatibles. La sensibilidad y especificidad relativas de los estuches comerciales utilizados en la mayoría de los laboratorios son del 96-99% y del 86-97%, respectivamente. En los niños con infección congénita, al realizar el análisis se debe tener en cuenta que al principio de la etapa de lactancia pueden producirse resultados falsos negativos debido a la presencia de anticuerpos IgG circulantes maternos. En estos pacientes se debería realizar un análisis de captura de IgM mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa o bien un cultivo viral para lograr la confirmación. El aislamiento viral por medio de un cultivo de secreciones nasofaríngeas, orina en el recién nacido o sangre del cordón umbilical o placenta se puede utilizar para diagnosticar una infección congénita. La prueba de PCR del líquido amniótico durante el embarazo también es un enfoque apropiado para diagnosticar la infección congénita.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La rubéola puede manifestarse con características específicas que sugieran el diagnóstico. Suele confundirse con otras infecciones, porque es infrecuente, se asemeja a otros procesos exantemáticos virales y su expresión clínica es variable. En los casos graves puede parecerse al sarampión. La ausencia de manchas de Koplik y de una fase prodromática grave, así como la existencia de una evolución más corta, permiten diferenciarla del sarampión. Otras enfermedades que suelen confundirse con la rubéola son las infecciones provocadas por adenovirus, parvovirus B19 (eritema infeccioso), virus de Epstein-Barr, enterovirus, roséola y *Mycoplasma pneumoniae*.

COMPLICACIONES

Las complicaciones que aparecen tras la infección posnatal por rubéola son infrecuentes y no suelen comprometer la vida.

La **trombocitopenia** postinfecciosa se produce en alrededor de 1 de cada 3.000 casos de rubéola, y aparece con más frecuencia en la edad infantil, sobre todo en niñas. Se manifiesta unas 2 semanas después del inicio del exantema con petequias, epistaxis, hemorragia digestiva y hematuria. Suele ser autolimitada.

La **artritis** después de la rubéola se produce sobre todo en adultos, en especial en mujeres. Comienza en la primera semana del inicio del exantema y suele afectar a las pequeñas articulaciones de las manos. También es autolimitada y se resuelve sin secuelas en unas semanas. Se han descrito casos aislados y algunos datos serológicos que relacionan la rubéola con la artritis reumatoide, pero la existencia de una auténtica asociación causal sigue siendo especulativa.

La **encefalitis** es la complicación más grave de la rubéola posnatal. Existen dos formas: un síndrome postinfeccioso que aparece después de una rubéola aguda y una panencefalitis progresiva infrecuente que se manifiesta como una enfermedad neurodegenerativa años después de la rubéola.

La encefalitis postinfecciosa es infrecuente y aparece en 1 de cada 5.000 casos de rubéola. Se presenta en la primera semana tras el inicio del exantema, con cefalea, crisis convulsivas, confusión, coma, signos neurológicos focales y ataxia. Puede existir una recrudescencia de la fiebre cuando comienzan los síntomas neurológicos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser normal o mostrar una ligera pleocitosis mononuclear y una elevación de las proteínas, o ambas. El virus se aísla pocas veces (o nunca) del LCR o del cerebro, lo que sugiere una patogenia no infecciosa. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo, pero se han descrito cifras de mortalidad de hasta un 20%, así como secuelas neurológicas a largo plazo.

La **panencefalitis progresiva por rubéola (PPR)** es una complicación excepcional tanto de la rubéola adquirida como del SRC. Su inicio y evolución son similares a los de la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) asociada con el sarampión (v. cap. 273). Sin embargo, a diferencia de la forma postinfecciosa de la encefalitis por rubéola, en la PPR puede aislarse el virus de la rubéola del tejido cerebral, lo que sugiere una patogenia

Tabla 274.2

Manifestaciones clínicas del síndrome de rubéola congénita en 376 niños después de una rubéola materna*

MANIFESTACIÓN	PORCENTAJE (%)
Hipoacusia	67
Ocular	71
Cataratas	29
Retinopatía	39
Cardiopatía [†]	48
Persistencia del conducto arterioso	78
Estenosis de la arteria pulmonar derecha	70
Estenosis de la arteria pulmonar izquierda	56
Estenosis de la válvula pulmonar	40
Bajo peso al nacer	60
Retraso psicomotor	45
Púrpura neonatal	23
Fallecimiento	35

*Otros hallazgos: hepatitis, bandas lineales en los huesos, opacidad corneal, glaucoma congénito y retraso del crecimiento.

[†]Hallazgos en 87 pacientes con SRC y cardiopatía que se sometieron a angiografía cardiaca.

De Cooper LZ, Ziring PR, Ockerse AB, et al: Rubella: clinical manifestations and management, *Am J Dis Child* 118:18-29, 1969.

infecciosa, aunque de tipo «lento». Los hallazgos clínicos y la evolución son indistinguibles de los de la PEES y de los de las encefalopatías espongiformes transmisibles (v. cap. 304). El fallecimiento sobreviene a los 2-5 años del inicio.

Otros síndromes neurológicos relacionados de forma no habitual con la rubéola son el síndrome de Guillain-Barré y la neuritis periférica. La miocarditis es una complicación infrecuente.

Síndrome de rubéola congénita

En 1941, un oftalmólogo describió por primera vez un síndrome de cataratas y cardiopatía congénita que asoció correctamente con la infección materna por rubéola a principios de la gestación (tabla 274.2). Poco después de esta primera descripción, se identificó la hipoacusia como un hallazgo frecuente, a menudo asociado con microcefalia. En 1964-1965 se produjo una pandemia de rubéola, con 20.000 casos notificados en Estados Unidos, lo que provocó más de 11.000 abortos espontáneos o terapéuticos y 2.100 muertes neonatales. A partir de esta experiencia, surgió la definición ampliada del SRC, que incluía muchas otras anomalías transitorias o permanentes.

La hipoacusia neurosensorial es el hallazgo individual más frecuente en los lactantes con SRC. La mayoría de estos lactantes presentan cierto grado de crecimiento intrauterino retardado. Los hallazgos retinianos denominados **retinopatía en sal y pimienta** constituyen la anomalía ocular más frecuente, pero su impacto sobre la visión es escaso. El signo ocular más grave es la catarata unilateral o bilateral, que se presenta en alrededor del 33% de los niños (fig. 274.4). Las anomalías cardíacas aparecen en la mitad de los niños infectados durante las primeras 8 semanas de gestación. El conducto arterioso permeable es la cardiopatía más habitual, seguida de lesiones de las arterias pulmonares y valvulopatías. Se ha descrito una neumonitis intersticial causante del fallecimiento en algunos casos. Las anomalías neurológicas son frecuentes y pueden progresar después del nacimiento. La meningoencefalitis se encuentra en el 10-20% de los lactantes con SRC y puede persistir hasta 12 meses. El seguimiento longitudinal realizado durante 9-12 años en lactantes sin retraso mental inicial puso de manifiesto la aparición progresiva de anomalías adicionales sensoriales, motoras y conductuales, como hipoacusia y autismo. También se han encontrado casos infrecuentes de PPR después del SRC. En una minoría de pacientes se ha descrito retraso del crecimiento y talla baja final. También se han publicado casos poco habituales de síndromes de inmunodeficiencia.

Se han identificado manifestaciones tardías del SRC. Además de la PPR, se encuentran diabetes mellitus (20%), disfunción tiroidea (5%), glaucoma y alteraciones visuales asociadas con la retinopatía, que antes se consideraban benignas.



Fig. 274.4 Cataratas bilaterales en un lactante con síndrome de rubéola congénita.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la rubéola adquirida ni para el SRC.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

La rubéola posnatal suele ser una enfermedad leve que requiere tan solo antipiréticos y analgésicos. Se puede considerar la administración intravenosa de inmunoglobulina o corticoides en la trombocitopenia grave que no remita.

El tratamiento de los niños con SRC es más complejo y requiere una evaluación pediátrica, cardiaca, auditiva, oftalmológica y neurológica, así como un seguimiento, pues muchas manifestaciones pueden no estar presentes al principio o empeorar con el tiempo. El cribado auditivo es fundamental, dado que la intervención precoz puede mejorar la evolución en niños con problemas de audición por SRC.

PRONÓSTICO

La infección posnatal por rubéola tiene un pronóstico excelente. La evolución a largo plazo del SRC es menos favorable y algo variable. En una cohorte australiana evaluada a los 50 años de la infección, muchos pacientes presentaban trastornos crónicos, pero la mayoría se había casado y mostraba buena adaptación social. En una cohorte de Nueva York perteneciente a la epidemia de mediados de la década de 1960, la evolución había sido menos favorable, ya que un 30% de los pacientes llevaba una vida normal, un 30% tenía situaciones de dependencia, pero eran funcionales, y otro 30% requería institucionalización y atención continuada.

La **reinfección** con el virus salvaje se produce en la vida posnatal tanto en personas que se infectaron previamente por él como en personas vacunadas. La definición serológica de la reinfección consiste en la presencia de un aumento significativo de la concentración de anticuerpos IgG y/o una respuesta IgM en una persona que tiene un nivel documentado de IgG específica contra la rubéola por encima del nivel de corte aceptado. La reinfección puede provocar una respuesta anamnésica de IgG, una respuesta IgM e IgG o una rubéola clínica. Se han publicado 29 casos de SRC después de una reinfección materna. La reinfección con una evolución grave en adultos o niños es infrecuente y se ignora su relevancia.

PREVENCIÓN

Los pacientes con una infección posnatal deberían aislararse de las personas susceptibles durante 7 días después del inicio del exantema. En los pacientes hospitalizados se recomienda la aplicación de aislamiento estándar y respiratorio. Los niños con SRC pueden excretar el virus en las secreciones respiratorias hasta cumplir 1 año y deberían mantenerse las precauciones de contacto hasta ese momento, a menos que los cultivos repetidos de orina y de las secreciones faríngeas sean negativos. Unas precauciones similares se aplican en los pacientes con SRC respecto a su asistencia a la escuela y a guarderías.

La exposición de las mujeres embarazadas susceptibles plantea un riesgo potencial para el feto. En las gestantes expuestas a la rubéola debería extraerse una muestra de sangre lo antes posible para el análisis de anticuerpos IgG específicos de rubéola; también debería guardarse una muestra congelada para análisis posteriores. Si el resultado del análisis de anticuerpos contra la rubéola es positivo, es probable que la madre sea inmune. Si es negativo, se debería extraer una segunda muestra 2-3 semanas después y analizarla a la vez que la muestra congelada. Si ambas muestras son negativas, debería extraerse una tercera muestra a las 6 semanas

de la exposición y analizarla a la vez que la muestra congelada. Si tanto la segunda como la tercera muestra son negativas, no ha habido infección. Una primera muestra negativa y un resultado positivo en las muestras segunda o tercera indican que la madre ha sufrido una seroconversión, lo que sugiere una infección reciente. Debería ofrecerse asesoramiento sobre los riesgos y beneficios de interrumpir el embarazo. El uso rutinario de la inmunoglobulina en las gestantes susceptibles expuestas a la rubéola no se recomienda, y solo se plantea si el aborto no es una opción viable debido a las preferencias maternas. En tales circunstancias, pueden administrarse 0,55 ml/kg i.m. de inmunoglobulina, sabiendo que la profilaxis puede reducir el riesgo de una infección sintomática sin garantizar la prevención de la infección fetal.

VACUNACIÓN

La vacuna contra la rubéola en Estados Unidos es la cepa atenuada Wistar RA 27/3, que suele administrarse en combinación con la vacuna contra el sarampión y la parotiditis (SPR) o también con la de la varicela (SPRV), en una pauta de dos dosis a los 12-15 meses y a los 4-6 años de edad. En teoría, puede ser igual de eficaz que la profilaxis postexposición si se administra en los primeros 3 días tras la exposición. La vacuna no debería emplearse en pacientes con una inmunodeficiencia grave (p. ej., en los trasplantados). Los pacientes con infección por el VIH que no presenten una inmunodeficiencia grave pueden vacunarse. La fiebre no es una contraindicación, pero si se sospecha una enfermedad más grave, debería retrasarse la inmunización. Las preparaciones de inmunoglobulina pueden inhibir la respuesta serológica contra la vacuna (v. cap. 197). La vacuna no debería administrarse durante la gestación. Si se produce un embarazo en los primeros 28 días tras la inmunización, la paciente debería recibir asesoramiento sobre los riesgos teóricos para el feto. En estudios realizados con más de 200 mujeres vacunadas de forma inadvertida contra la rubéola al inicio de una gestación, se demostró que ninguno de sus hijos desarrolló un SRC. Por tanto, es probable que no sea necesario interrumpir el embarazo.

Después de una sola dosis de la vacuna RA 27/3, el 95% de las personas de 12 meses o más desarrollan inmunidad serológica, y después de dos dosis el 99% tienen anticuerpos detectables. La vacuna confiere una protección sumamente alta, ya que el 97% de los vacunados están protegidos de la enfermedad clínica después de la primera dosis. Los anticuerpos detectables se mantienen durante 15 años en la mayoría de los individuos después de la primera dosis, y entre el 91-100% tenía anticuerpos al cabo de 12-15 años, después de dos dosis. Aunque los valores de anticuerpos pueden desvanecerse, especialmente después de una dosis de la vacuna, no aumenta la susceptibilidad a la rubéola.

Las reacciones adversas a la vacuna contra la rubéola son infrecuentes en los niños. La administración de la vacuna SPR se asocia a fiebre en el 5-15% de las vacunaciones y a exantema en alrededor del 5%. Las artralgias y las artritis son más frecuentes después de la vacunación contra la rubéola en los adultos. Alrededor de un 25% de las mujeres pospuberales presenta artralgias y un 10% de ellas desarrolla artritis. También pueden producirse casos de neuropatías periféricas y de trombocitopenia transitoria.

Como parte de un esfuerzo global para eliminar la transmisión endémica del virus de la rubéola y el desarrollo de SRC, es vital mantener una tasa elevada de inmunidad en la población mediante la cobertura vacunal y una vigilancia epidemiológica de alta calidad, tanto de esta enfermedad como del sarampión, para lograr el éxito de dicho objetivo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

de las parótidas, y la aparición frecuente de meningoencefalitis y orquitis. Aunque su incidencia es baja en los países con un programa adecuado de vacunación, sigue siendo endémica en el resto del mundo, por lo que es necesario mantener una protección continua mediante la vacuna. Sin embargo, se han notificado brotes de parotiditis en poblaciones con un alto índice de vacunación en Estados Unidos, particularmente entre los estudiantes.

ETIOLOGÍA

El virus de la parotiditis pertenece a la familia Paramyxoviridae y al género *Rubulavirus*. Es un virus dotado de un ARN monocatenario pleomórfico encapsulado en una cubierta lipoproteica y posee siete proteínas estructurales. Dos glucoproteínas de superficie, HN (hemaglutinina-neuraminidasa) y F (fusión), median la absorción del virus en las células del huésped y su penetración en ellas, respectivamente. Ambas estimulan la producción de anticuerpos protectores. El virus de la parotiditis solo presenta un serotipo con hasta 12 genotipos conocidos, y el ser humano es el único huésped natural.

EPIDEMIOLOGÍA

En la era prevacunal, la parotiditis afectaba sobre todo a niños pequeños, de 5-9 años, en epidemias que tenían lugar aproximadamente cada 4 años. La infección por el virus se producía sobre todo en los meses de invierno y primavera. En 1968, justo después de la introducción de la vacuna, se notificaron 185.691 casos en Estados Unidos. Tras la introducción de la vacuna, cuyo uso sistemático se recomendó en 1977, la incidencia disminuyó de forma espectacular (fig. 275.1) y la enfermedad pasó a afectar a niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes. No obstante, siguieron apareciendo brotes *incluso en poblaciones con un alto índice de vacunación*, debido a fallos de la vacuna con una dosis de vacuna y a una infravacunación de personas susceptibles. Tras aplicar la recomendación de dos dosis de la vacuna del sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) para controlar el sarampión en 1989, el número de casos de parotiditis disminuyó aún más. Durante 2001-2003 se notificaron menos de 300 casos anuales de parotiditis. En 2006 se produjo el mayor brote de parotiditis de los últimos 20 años en Estados Unidos. Se describieron un total de 6.584 casos, el 85% de ellos en ocho estados del Medio Oeste. El 29% de los casos se produjo en pacientes de 18-24 años, la mayoría de ellos estudiantes universitarios. Un análisis de los 4.039 pacientes vistos en los primeros 7 meses de epidemia indicó que el 63% había recibido dos o más dosis de la vacuna SPR. Posteriormente se han documentado varios brotes de parotiditis en poblaciones bien vacunadas en Estados Unidos, algunos en entornos escolares, incluidas las universidades, y en la isla de Guam. Este fenómeno también se da en todo el mundo. La mayoría de los casos en personas vacunadas presentan un contacto cercano que se cree que proporciona una exposición intensa que puede superar la inmunidad a la vacuna y tal vez el desajuste de genotipos entre los genotipos de paperas circulantes y los de la vacuna.

La parotiditis se contagia de persona a persona mediante gotitas respiratorias. El virus aparece en la saliva desde 7 días antes hasta 7 días después del inicio de la tumefacción parotidea. El periodo de máxima infecciosidad es desde 1-2 días antes hasta 5 días después de la tumefacción parotidea. La excreción viral antes del inicio de los síntomas y en personas infectadas asintomáticas dificulta los esfuerzos para contener la infección en las poblaciones susceptibles. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la American Academy of Pediatrics y el Health Infection Control Practices Advisory Committee de Estados Unidos recomiendan 5 días de aislamiento después del inicio de la parotiditis, tanto en el contexto comunitario como en el ámbito sanitario.

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA

El virus de la parotiditis tiene como objetivos las glándulas salivales, el sistema nervioso central (SNC), el páncreas, los testículos y, en menor medida, la glándula tiroides, los ovarios, el corazón, los riñones, el hígado y la sinovial articular.

Después de la infección se produce una replicación viral inicial en el epitelio de las vías respiratorias altas. La infección se disemina a los ganglios linfáticos adyacentes por el drenaje linfático y se produce una viremia, con diseminación del virus a los tejidos diana. El virus provoca la necrosis de las células infectadas y se asocia a un infiltrado inflamatorio linfocítico. Los conductos de las glándulas salivales están revestidos con un epitelio necrótico, y el intersticio se infiltra con linfocitos. La tumefacción tisular en los testículos puede provocar infartos isquémicos focales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar pleocitosis mononuclear, incluso en personas sin signos clínicos de meningitis.

Capítulo 275 Parotiditis

Wilbert H. Mason y Hayley A. Gans

La parotiditis, o paperas, es una enfermedad autolimitada que fue habitual en su momento, pero ahora es infrecuente en los países desarrollados gracias al uso generalizado de la vacunación. Se caracteriza por la presencia de fiebre, tumefacción e hipersensibilidad dolorosa unilateral o bilateral

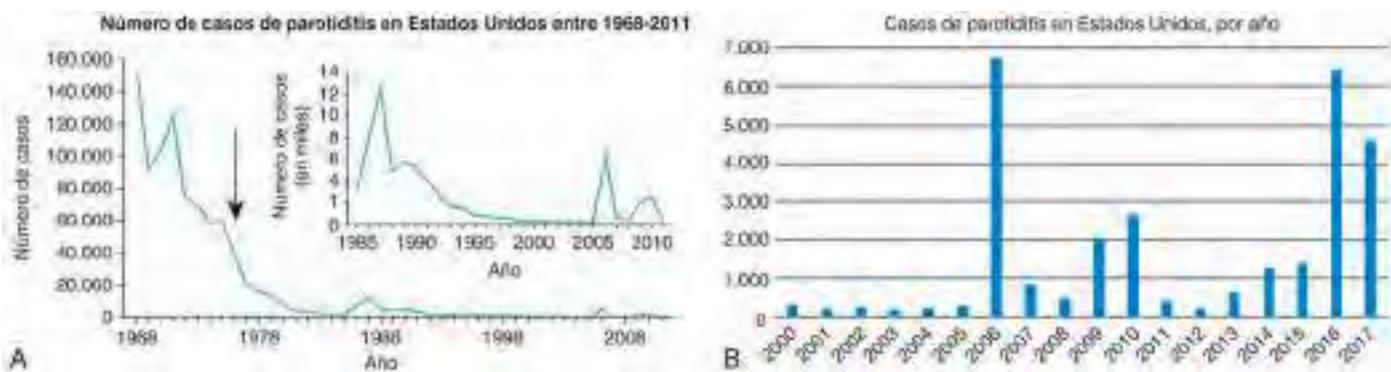


Fig. 275.1 A, Número de casos en Estados Unidos desde 1968, inmediatamente después de que se autorizase la vacuna de la parotiditis en 1967, hasta 2011. Tras la autorización de la vacuna y su administración sistemática a partir de 1977 se produjo un declive mantenido (flecha). Obsérvense los incrementos nacionales de actividad entre 1986-1987 y en 2006. Los datos proporcionados sobre la parotiditis fueron declarados voluntariamente a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) por parte de los departamentos de salud estatales. B, Casos de parotiditis en Estados Unidos de 2000 a 2017 que muestran el aumento de la actividad en 2006, 2009, 2010 y 2014-2017. Los datos de parotiditis proporcionados fueron notificados voluntariamente a los CDC por los departamentos de salud estatales. (A, De McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al: Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, MMWR Recomm Rep 62[RR-04]:1-34, 2013; B, De Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR): Notifiable Diseases and Mortality Tables. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mumps/outbreaks.html>.)



Fig. 275.2 Esquema de una glándula parótida infectada con el virus de la parotiditis (derecha) en comparación con una glándula sana (izquierda). Una línea imaginaria que pasa por el eje mayor de la oreja divide la glándula parótida en dos partes iguales. Estas relaciones anatómicas no se alteran en la glándula aumentada de tamaño. Suele existir un ganglio linfático cervical hiperplásico por detrás de esta línea imaginaria. (De Mumps [epidemic parotitis]. En Krugman S, Ward R, Katz SL, editors: Infectious diseases in children, ed 6, St. Louis, 1977, Mosby, p. 182.)



Fig. 275.3 Niño con parotiditis que presenta tumefacción parotidea. (De los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]: Public health image library [PHIL], imagen n.º 4491. Disponible en: <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>.)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la parotiditis es de 12-25 días, pero suele ser de 16-18 días. La infección por el virus de la parotiditis puede dar lugar a una presentación clínica que oscila desde un estado asintomático (en la era de la prevacunación, entre el 15 y el 24% de las infecciones eran asintomáticas; en la era posterior a la de la vacunación, es difícil medir con precisión las estimaciones) o con síntomas inespecíficos a una enfermedad típica asociada a parotiditis, con o sin complicaciones en otros sistemas. El caso típico se presenta con un prólogo de 1-2 días en forma de fiebre, cefalea, vómitos y dolorimiento. A continuación, aparece la parotiditis, que puede ser unilateral al principio, pero que en el 70% de los casos se hace bilateral (fig. 275.2). La glándula parótida duele con la palpación. La parotiditis puede estar precedida o acompañada de otalgia homolateral. La ingestión de alimentos o líquidos amargos o ácidos puede incrementar el dolor en la región parotidea. A medida que la tumefacción progresiva, el ángulo de la mandíbula se borra y el lóbulo de la oreja puede desplazarse en sentido superolateral (v. figs. 275.2 y 275.3). El orificio del conducto de Stenon puede aparecer enrojecido y edematoso. La tumefacción parotidea alcanza su grado máximo en unos 3 días y se reduce en unos 7 días. La fiebre desaparece en 3-5 días, junto con los demás síntomas. Es infrecuente que aparezca un exantema morbiliforme. Las glándulas salivales submandibulares también pueden estar afectadas o aumentar de tamaño sin que exista tumefacción parotidea. También puede haber edema esternal debido a obstrucción linfática. Los síntomas en los individuos vacunados son los mismos, pero tienden a ser menos graves y la parotiditis puede estar ausente.

DIAGNÓSTICO

Cuando la prevalencia de la parotiditis era elevada, su diagnóstico podía basarse en los antecedentes de exposición a esta infección, la presencia de un periodo de incubación adecuado y la aparición de los hallazgos clínicos típicos. La presencia de parotiditis podía confirmarse al objetivarse valores de amilasa sérica elevados. La leucopenia con una linfocitosis relativa era un hallazgo frecuente. En la actualidad, en las poblaciones altamente inmunizadas, en los pacientes con parotiditis de más de 2 días de evolución de causa desconocida podría confirmarse o descartarse la parotiditis mediante métodos virológicos o serológicos. Esto puede realizarse mediante aislamiento del virus en cultivo celular, detección del antígeno viral mediante inmunofluorescencia directa o a través de la identificación del ácido nucleico mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa. En la fase de enfermedad aguda, el virus puede aislarse en las secreciones de las vías respiratorias altas (mucosa bucal y orofaríngea [OF]), el LCR o la orina. Sin embargo, la PCR de la mucosa OF se vuelve negativa rápidamente, especialmente en individuos inmunizados, y por tanto debe realizarse en los primeros 3 días de la inflamación de la parótida. Las pruebas serológicas suelen ser el método diagnóstico más adecuado y disponible. El diagnóstico se establece por un incremento significativo de inmunoglobulina G (IgG) plasmática contra el virus de la parotiditis entre muestras tomadas en fase aguda y de convalecencia. Esto se realiza mediante un análisis de fijación del complemento, de neutralización de la hemaglutinación o un inmunoanálisis enzimático. Los anticuerpos IgG contra la parotiditis pueden reaccionar de forma cruzada con anticuerpos frente al virus parainfluenza en las pruebas

serológicas. Para el diagnóstico de infección reciente, lo más habitual es utilizar un inmunoanálisis enzimático para el anticuerpo IgM contra el virus de la parotiditis. Todas las pruebas serológicas son difíciles de interpretar en individuos inmunizados, y los resultados negativos no descartan la infección por paperas. Las pruebas cutáneas de la parotiditis carecen de sensibilidad y especificidad, por lo que no deberían utilizarse.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen otras causas infecciosas y no infecciosas de tumefacción parotídea, especialmente en casos esporádicos. Se ha demostrado que los virus parainfluenza 1 y 3, gripe A, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, enterovirus, virus de la coryomenigitis linfocítica y el VIH provocan parotiditis. La parotiditis purulenta, por lo general causada por *Staphylococcus aureus*, es unilateral, muy dolorosa a la palpación y se asocia a leucocitosis. En ella puede haber un exudado purulento por el conducto de Stenon. La adenitis submandibular o cervical anterior debida a una gran variedad de patógenos también puede confundirse con una parotiditis. Otras causas no infecciosas de tumefacción parotídea son la obstrucción del conducto de Stenon, las collagenosis vasculares (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico), las enfermedades inmunológicas, los tumores y los fármacos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentes de la parotiditis son la meningitis, con o sin encefalitis, y la afectación gonadal (orquitis, ooforitis). Entre las complicaciones infrecuentes se encuentran la conjuntivitis, la neuritis óptica, la neumonía, la nefritis, la pancreatitis, la mastitis y la trombocitopenia. Las complicaciones pueden producirse en ausencia de parotitis, especialmente en los individuos inmunizados, y las tasas generales de complicaciones en los individuos inmunizados son más bajas que en los no inmunizados y se desplazan hacia las poblaciones adultas.

La infección materna por el virus de la parotiditis durante el primer trimestre del embarazo provoca un aumento del índice de abortos. No se ha asociado ninguna malformación fetal con esta infección intrauterina. Sin embargo, se han descrito casos de parotiditis perinatal en lactantes nacidos de madres que adquirieron la enfermedad en las fases finales de la gestación.

Meningitis y meningoencefalitis

El virus de la parotiditis es neurotrope, y se piensa que penetra en el SNC a través de los plexos coroideos y que después infecta el epitelio coroideo y las células ependimarias, elementos que pueden encontrarse en el LCR junto con leucocitos mononucleares. La afectación sintomática del SNC se produce en el 10-30% de las personas infectadas, pero se ha observado pleocitosis en el 40-60% de los pacientes con parotiditis por este virus. La meningoencefalitis puede producirse antes, de forma simultánea o después de la parotiditis. Lo más frecuente es que aparezca 5 días tras la parotiditis. Los hallazgos clínicos varían con la edad. Los lactantes y los niños pequeños presentan fiebre, malestar general y letargo, mientras que los niños mayores, los adolescentes y los adultos refieren cefalea y tienen signos meníngeos. En una serie de niños con parotiditis y afectación meníngea, los hallazgos eran fiebre (94%), vómitos (84%), cefalea (47%), parotiditis (47%), rigidez de nuca (71%), letargo (69%) y crisis comiciales (18%). En los casos típicos, los síntomas desaparecen en 7-10 días. En el LCR de la meningitis por este virus se observa una pleocitosis leucocítica de 200-600/mm³, con predominio de linfocitos. El contenido de glucosa en el LCR es normal en la mayoría de los pacientes, pero puede encontrarse una hipoglucorraquia moderada (20-40 mg/dl) en el 10-20% de estos. Las proteínas en el LCR son normales o ligeramente altas.

Otras complicaciones menos frecuentes de la parotiditis en el SNC son la mielitis transversa, la encefalomielitis aguda diseminada (EAD), la estenosis acueductal y la parálisis facial. La hipoacusia neurosensorial es infrecuente, pero se estima que aparece en 0,5-5 de cada 100.000 casos de parotiditis. La hipoacusia puede ser transitoria, con una hipoacusia unilateral permanente en 1 de cada 20.000 y rara vez se produce una pérdida bilateral. Hay pruebas que indican que es más probable en los pacientes con meningoencefalitis.

Orquitis y ooforitis

En varones adolescentes y adultos, la orquitis es el segundo hallazgo más frecuente en la parotiditis por detrás únicamente del aumento de tamaño de la glándula parótida. La afectación de niños prepúberes es excepcional, pero después de la pubertad, el cuadro aparece en un 30-40% de los hombres. Comienza unos días tras el inicio de la parotiditis en la mayor parte de los casos, y se asocia a fiebre moderada o alta, escalofríos, dolor intenso

y tumefacción testicular. Hasta en el 30% de los casos la orquitis es bilateral. Puede producirse atrofia testicular, pero la esterilidad es infrecuente, incluso en la afectación bilateral.

La ooforitis es infrecuente en las mujeres pospúberes, pero puede provocar dolor intenso y es posible confundirla con una apendicitis si se localiza en la fossa ilíaca derecha.

Pancreatitis

La pancreatitis puede producirse en la parotiditis con o sin afectación de las glándulas parótidas. Es infrecuente que la enfermedad sea grave, pero la presencia de fiebre, dolor epigástrico y vómitos es sugestiva. En los estudios epidemiológicos se ha sugerido que la parotiditis puede asociarse al desarrollo posterior de diabetes mellitus, pero no se ha establecido la presencia de una relación causal.

Afectación cardíaca

Se han descrito casos de miocarditis en la parotiditis. Los estudios moleculares han identificado el virus de la parotiditis en el tejido cardíaco extraído de pacientes con fibroelastosis endocárdica.

Artritis

Se han observado casos de artralgias, monoartritis y poliartritis migratoria en la parotiditis. La artritis se observa con inflamación parotídea o sin ella y suele producirse en las primeras 3 semanas del inicio de la tumefacción parotídea. Suele ser leve y autolimitada.

Tiroditis

La tiroditis secundaria a la parotiditis es infrecuente. No se han descrito casos sin inflamación parotídea y puede producirse varias semanas después de la infección aguda. La mayoría de ellos se resuelven, pero algunos recidivan y producen hipotiroidismo.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento antiviral específico. Las medidas terapéuticas deben encaminarse a reducir el dolor asociado a la meningitis o la orquitis y a mantener un estado adecuado de hidratación. Si aparece fiebre, pueden administrarse antipiréticos.

PRONÓSTICO

La evolución de la parotiditis es casi siempre excelente, incluso si se complica con encefalitis. A pesar de esto, se han descrito casos mortales secundarios a la afectación del SNC o a miocarditis. No se han registrado muertes por parotiditis en los brotes recientes en Estados Unidos.

PREVENCIÓN

La inmunización con la vacuna del virus vivo de la parotiditis es el método principal de prevención utilizado en Estados Unidos. Se administra formando parte de la pauta de dos dosis de la vacuna SPR, a los 12-15 meses (primera dosis) y a los 4-6 años de edad (segunda dosis). Si no se administra a los 4-6 años, la segunda dosis debería administrarse antes del inicio de la pubertad. En aquellos que viajen, se recomiendan dos dosis en individuos mayores de 12 meses administrados con al menos 28 días de diferencia. El 94% (intervalo, 89-97%) de los vacunados desarrolla anticuerpos después de la primera dosis. Las cifras de anticuerpos alcanzados tras la vacunación son menores que tras la infección natural.

La eficacia media de la vacuna de la parotiditis tras la primera dosis es del 78% (intervalo, 49-92%), y después de dos dosis, del 88% (intervalo, 66-95%). La duración de la eficacia es de 10 años o más después de la primera dosis, y de 15 años o más después de la segunda.

Durante los brotes, una *tercera dosis de SPR* administrada a la población de riesgo se asoció con un mejor control del brote, con un número significativamente menor de casos en los que recibieron la tercera dosis en comparación con los que no la recibieron. A pesar de estos resultados, el modelo apoya el programa actual de dos dosis sin una tercera dosis de refuerzo de rutina porque el régimen actual controla significativamente el tamaño de los brotes, la gravedad de la enfermedad y el número de hospitalizaciones, mientras que la tercera dosis parece ser una estrategia posible durante un brote.

Al tratarse de una vacuna de virus vivos, la SPR no debería administrarse en mujeres embarazadas o en personas con una inmunodeficiencia o inmunosupresión grave. Los pacientes infectados con el VIH sin inmunodepresión grave pueden recibir la vacuna, puesto que el riesgo de sufrir una infección severa por parotiditis supera al de presentar una reacción vacunal grave. Las personas que presenten reacciones anafilactoides al huevo o a la neomicina

pueden tener riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad inmediata a la vacuna. En las personas que sufren otros tipos de reacciones al huevo o a otros componentes de la vacuna, no hay por qué restringir su aplicación.

En 2006 se redefinió la evidencia de inmunidad contra la parotiditis mediante la vacunación en respuesta al brote que afectó a varios estados de Estados Unidos. En la actualidad, la evidencia de una inmunidad aceptable frente a la parotiditis requiere uno de los siguientes datos: 1) documentación de una vacunación adecuada a los 12 meses o más, 2) pruebas analíticas de inmunidad, 3) nacimiento antes de 1957 o 4) documentación de parotiditis diagnosticada por un médico. La evidencia de inmunidad mediante documentación de una vacunación adecuada se define como la administración de una dosis de vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los niños de edad preescolar y en adultos que no estén en situación de alto riesgo o dos dosis en niños de edad escolar y adultos de alto riesgo (p. ej., profesionales sanitarios, viajeros internacionales y estudiantes que residan en centros educativos universitarios).

Todas las personas que trabajan en centros sanitarios deberían estar inmunizadas contra la parotiditis. La vacunación adecuada frente a esta enfermedad en profesionales sanitarios nacidos durante 1957 o después consiste en dos dosis de la vacuna del virus vivo de la parotiditis. Los profesionales sanitarios que no hayan recibido esta vacunación y sin otras evidencias de inmunidad deberían recibir dos dosis separadas más de 28 días. Los profesionales sanitarios que solo hayan recibido una dosis previa deberían recibir una segunda dosis. Dado que el hecho de haber nacido antes de 1957 solo implica presunción de inmunidad, los centros sanitarios deberían considerar la recomendación de administrar una dosis de la vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los profesionales nacidos antes de 1957 y que no tengan antecedentes de parotiditis diagnosticada por un médico o datos analíticos de inmunidad frente a la enfermedad. Durante un brote, los centros sanitarios deberían considerar firmemente la recomendación de administrar dos dosis de vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los profesionales nacidos antes de 1957 y que no tengan pruebas de inmunidad frente a la parotiditis.

Las **reacciones adversas** a la vacuna con el virus de la parotiditis son infrecuentes. Se han comunicado casos de parotiditis y orquitis. No hay información adecuada para establecer una relación causal de otras reacciones, como las convulsiones febriles, hipoacusia, exantema, púrpura, encefalitis y meningitis, con la cepa del virus de la vacuna de la parotiditis utilizada para la inmunización en Estados Unidos. Las mayores tasas de meningitis aséptica aparecidas después de la vacunación se han asociado con cepas de la vacuna utilizadas en otros países, como las cepas Leningrado 3 y Urabe Am 9. Se han descrito casos de supresión transitoria de la reactividad a la prueba cutánea con tuberculina tras usar esta vacuna.

En 2005 comenzó a comercializarse una vacuna tetravalente frente a sarampión, parotiditis, rubéola y varicela (SPRV). Sin embargo, en estudios llevados a cabo en 2010 se demostró un mayor riesgo de convulsiones febris en niños de 12-23 meses de edad a los 5-12 días de haber recibido la vacuna. No se observó un aumento del riesgo de convulsiones en los niños que recibían la primera dosis de SPRV a partir de los 48 meses de edad. Como resultado, la American Academy of Pediatrics recomienda actualmente administrar la vacuna SPR y la vacuna de la varicela por separado o bien la vacuna SPRV a niños de 12-47 meses de edad. A partir de los 48 meses de edad se prefiere la vacuna SPRV.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

EPIDEMIOLOGÍA

El resultado más devastador de la infección por poliovirus es la parálisis, pero el 90-95% de las infecciones son asintomáticas. A pesar de la ausencia de síntomas, las infecciones asintomáticas inducen inmunidad protectora. En alrededor del 5% de todas las infecciones se produce la enfermedad con signos clínicos, pero no paralítica, y la forma paralítica aparece en alrededor de 1 de cada 1.000 lactantes y 1 de cada 100 adolescentes infectados. Antes de la introducción de la vacunación universal en los países industrializados, las epidemias de poliomielitis paralítica se observaban sobre todo en adolescentes. Por el contrario, en los países en vías de desarrollo con malas condiciones sanitarias, la infección en una época más temprana de la vida produce parálisis infantil. La mejora de las condiciones sanitarias explica la erradicación casi total de la polio en Estados Unidos al principio de la década de 1960, cuando solo alrededor del 65% de la población estaba inmunizada con la vacuna Salk, lo que contribuyó a la desaparición del poliovirus de tipo salvaje circulante en Estados Unidos y Europa.

TRANSMISIÓN

El ser humano es el único reservorio conocido de los poliovirus, que se diseminan por vía fecal-oral. Se han aislado poliovirus en las heces desde más de 2 semanas antes de la parálisis hasta varias semanas después del comienzo de los síntomas.

PATOGENIA

Los poliovirus infectan las células mediante su adsorción al **receptor del poliovirus** (CD155) determinado genéticamente. El virus penetra en la célula, pierde su cubierta y libera el ARN, que se traduce a proteínas responsables de su propia replicación, de la detención de la síntesis de proteínas de la célula huésped y de la síntesis de elementos estructurales componentes de la cápside. Las partículas víricas maduras se producen al cabo de 6-8 horas y se liberan mediante lisis celular.

Una vez que entran en contacto con el huésped, los poliovirus de tipo salvaje y los de la vacuna penetran a través del sistema gastrointestinal. Estudios recientes en primates no humanos demuestran que los lugares principales de replicación están en las células epiteliales CD155⁺ que tapizan la mucosa del folículo amigdalino y del intestino delgado, así como los macrófagos o células dendríticas en el folículo amigdalino y los parches de Peyer. Se infectan los ganglios linfáticos regionales y se produce una viremia primaria al cabo de 2-3 días. El virus coloniza múltiples sitios, entre ellos el sistema reticuloendotelial, los depósitos de grasa parda y el músculo esquelético. Es probable que los poliovirus de tipo salvaje accedan al SNC por medio de los nervios periféricos. Las cepas de poliovirus vacunales no se replican en el SNC, lo que explica la seguridad de la vacuna viva atenuada. Algunos **revertientes** ocasionales (por sustitución de nucleótidos) de estas cepas vacunales desarrollan un fenotipo neurovirulento y provocan una **poliomielitis paralítica asociada a la vacuna (PPAV)**. La reversión se produce en el intestino delgado y es probable que acceda al SNC por los nervios periféricos. Los poliovirus casi nunca se han cultivado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con enfermedad paralítica, y los pacientes con meningitis aséptica por poliovirus nunca presentan enfermedad paralítica. Es probable que al comenzar los síntomas no relacionados con el SNC se produzca una viremia secundaria como consecuencia de la enorme replicación del virus en el sistema reticuloendotelial.

Se desconoce el mecanismo exacto de entrada en el SNC. Sin embargo, una vez en este, el virus puede distribuirse a través de rutas neuronales y es capaz de afectar diferentes puntos del SNC. El efecto es más intenso sobre las neuronas motoras y vegetativas, y se correlaciona con las manifestaciones clínicas. La inflamación perineuronal (una reacción inflamatoria mixta en la que participan tanto leucocitos polimorfonucleares como linfocitos) se asocia a una destrucción neuronal extensa. También se producen hemorragias petequiales y un edema inflamatorio considerable en las áreas de infección por poliovirus. Estos virus infectan sobre todo las motoneuronas de la médula espinal (**células del asta anterior**) y del bulbo raquídeo (núcleos de los pares craneales). Debido a la superposición de la inervación muscular por dos o tres segmentos adyacentes de la médula espinal, los signos clínicos de parálisis en los miembros aparecen cuando ya se ha destruido más del 50% de las motoneuronas. En el bulbo, las lesiones menos extensas causan parálisis, y la afectación de la formación reticular, que contiene los centros vitales encargados del control de la respiración y la circulación, puede tener consecuencias catastróficas. La afectación de las astas intermedia y dorsal y de los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal causa las hiperestesias y mialgias típicas de la poliomielitis aguda. Otras neuronas afectadas son las de los núcleos del techo y el vermis del cerebelo,

Capítulo 276

Poliovirus

Eric A.F. Simões

ETILOGÍA

Los poliovirus son virus ARN de cadena positiva sin cubierta que pertenecen a la familia Picornaviridae, del género *Enterovirus*, de la especie de Enterovirus C e incluyen tres serotipos distintos desde el punto de vista antigenético (tipos 1, 2 y 3). Los poliovirus se diseminan desde el aparato digestivo hasta el sistema nervioso central (SNC), donde causan meningitis aséptica y poliomielitis o polio. Estos virus son extraordinariamente resistentes y conservan su infectividad durante varios días a temperatura ambiente.

la sustancia negra y, en ocasiones, el núcleo rojo de la protuberancia; es posible que haya una afectación variable de los núcleos talámicos, hipotalámicos y palidales, o de la corteza motora.

Aparte de la histopatología del SNC, por lo general se producen cambios inflamatorios en el sistema reticuloendotelial. El edema inflamatorio y la infiltración linfocítica dispersa se asocian con folículos linfocíticos hiperplásicos.

Los lactantes adquieren inmunidad por vía transplacentaria a partir de sus madres, que desaparece a velocidad variable durante los primeros 4-6 meses de vida. Es probable que la inmunidad sea activa durante toda la vida ante la infección natural, pero protege solo contra el serotipo causante de la infección, de modo que puede haber infecciones por otros serotipos. Los anticuerpos neutralizantes frente a los poliovirus aparecen varios días después de la exposición, como resultado de la replicación del virus en las amígdalas y en el sistema digestivo y los tejidos linfáticos profundos. Esta producción temprana de anticuerpos IgG circulantes protege contra la invasión del SNC. La inmunidad local (mucosa), conferida sobre todo por la IgA secretora, proporciona una defensa considerable contra la reinfección subsiguiente del tracto gastrointestinal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se suele considerar que el periodo de incubación de los poliovirus, desde el contacto hasta los síntomas clínicos iniciales, es de 8-12 días, con un intervalo de 5-35 días. Las infecciones por poliovirus de tipo salvaje pueden seguir varios modelos evolutivos: **infección asintomática** (que ocurre en el 90-95% de los casos y no produce enfermedad ni secuelas), poliomielitis abortiva, poliomielitis no paralítica o poliomielitis paralítica. La parálisis, si se produce, aparece 3-8 días después de los síntomas iniciales. Las manifestaciones clínicas de la polio paralítica provocada por las cepas del virus salvaje o de la vacuna son comparables, aunque no se conoce la incidencia de la poliomielitis abortiva y no paralítica en la poliomielitis asociada a la vacuna.

Poliomielitis abortiva

En alrededor del 5% de los pacientes se produce un síndrome inespecífico de tipo pseudogripe 1-2 semanas después de la infección, que se denomina **poliomielitis abortiva**. La fiebre, el malestar general, la anorexia y la cefalea son características notorias, y pueden existir dolor de garganta y dolor abdominal o muscular. Los vómitos aparecen de forma irregular. La enfermedad es breve (no más de 2-3 días). La **exploración física** puede resultar normal o revelar una faringitis inespecífica, dolor a la palpación abdominal o muscular y debilidad. La recuperación es completa y no se producen signos neurológicos ni secuelas.

Poliomielitis no paralítica

Alrededor del 1% de todos los pacientes infectados con el poliovirus de tipo salvaje presenta signos de la poliomielitis abortiva, como una cefalea más intensa, náuseas y vómitos, así como dolor y rigidez de nuca, el tronco y los miembros. Son frecuentes la parálisis transitoria de la vejiga y el estreñimiento. Alrededor de dos tercios de esos niños pasan por un breve interludio asintomático, entre la primera fase (**enfermedad menor**) y la segunda fase (**enfermedad del SNC o enfermedad mayor**). La rigidez de nuca y de columna proporciona la base para el diagnóstico de la poliomielitis no paralítica durante la segunda fase.

La **exploración física** revela signos de rigidez de nuca y de columna, y cambios de los reflejos superficiales y profundos. La flexión suave hacia delante del occipucio y el cuello provocará rigidez de nuca. La caída de la cabeza se demuestra colocando las manos debajo de los hombros del paciente y elevando el tronco. Mientras que la cabeza suele seguir el movimiento del tronco, en la poliomielitis con frecuencia cae hacia atrás sin fuerza, aunque no haya una verdadera parálisis de los flexores del cuello. En los lactantes que no colaboran con la exploración, puede ser difícil distinguir entre resistencia voluntaria y verdadera rigidez de nuca clínicamente significativa. Es posible colocar los hombros del lactante al nivel del borde de la camilla, soportar el peso del occipucio con la mano y después flexionar la cabeza hacia adelante. La rigidez de nuca verdadera persiste durante esta maniobra. Si la fontanela anterior está abierta, puede aparecer tensa o abombada.

Los reflejos son normales en las primeras fases y siguen siéndolo a menos que se produzca parálisis, caso en el que aumentan o disminuyen 12-24 horas antes de esta. Los reflejos superficiales, cremastéricos y abdominales, y los de los músculos espinales y glúteos, suelen ser los primeros en disminuir. Estos últimos pueden desaparecer antes que los abdominales y los cremastéricos. En general, los cambios de los reflejos tendinosos profundos ocurren 8-24 horas después de la disminución de los superficiales e indican una parálisis

inminente de las extremidades. Cuando esta se da no hay reflejos tendinosos. En la poliomielitis no se producen alteraciones sensitivas.

Poliomielitis paralítica

La poliomielitis paralítica se produce en alrededor del 0,1% de los pacientes infectados por poliovirus y causa tres síndromes reconocibles que representan un espectro continuo y que se diferencian solo por las zonas del SNC más afectadas: 1) poliomielitis paralítica espinal, 2) poliomielitis bulbar y 3) polioencefalitis.

La **poliomielitis paralítica espinal** puede ser la segunda fase de una enfermedad bifásica, cuya primera fase corresponde a la poliomielitis abortiva. El paciente parece mejorar durante 2-5 días, pero a continuación aparecen cefalea intensa, fiebre y exacerbación de los síntomas sistémicos previos. Existe dolor muscular intenso y es posible que aparezcan anomalías sensitivas y motoras (p. ej., parestesias, hiperestesias, fasciculaciones y espasmos). En la exploración física, la distribución de la parálisis suele ser desigual. Puede haber una afectación de músculos únicos, múltiples o de grupos musculares. Al cabo de 1-2 días *aparece parálisis o paresia flácida asimétrica*. La afectación más frecuente es la de una pierna, seguida por la de un brazo. En las extremidades suelen afectarse más las zonas proximales que las distales. Para detectar la debilidad muscular ligera, muchas veces es necesario aplicar una pequeña resistencia en oposición al grupo muscular que se explora. En este punto, la exploración puede revelar rigidez de nuca, hipersensibilidad muscular, reflejos tendinosos profundos inicialmente hiperactivos (durante un periodo breve), seguidos por abolición o disminución, y paresia o parálisis flácida. En la forma espinal existe debilidad de algunos músculos del cuello, el abdomen, el tronco, el diafragma, el tórax o las extremidades. *La sensibilidad suele estar intacta; las anomalías sensitivas, si existen, sugieren una enfermedad distinta a la poliomielitis*.

La fase paralítica de la poliomielitis es muy variable; durante la observación, algunos pacientes progresan desde la paresia a la parálisis, mientras que otros se recuperan, de forma lenta o rápida. La extensión de la paresia o la parálisis guarda una relación directa con la magnitud de la afectación neuronal; se produce parálisis cuando se destruye más del 50% de las neuronas motoras. La extensión de la afectación suele resultar obvia al cabo de 2-3 días; solo pocas veces se observa una progresión después de este intervalo. La parálisis de los miembros inferiores se suele acompañar de disfunción intestinal y vesical, que va desde la incontinencia transitoria hasta la parálisis con estreñimiento y retención urinaria.

El comienzo y la evolución de la parálisis son variables en los países en vías de desarrollo. La evolución bifásica es infrecuente y suele presentarse como una fase única en la que los síntomas prodrómicos y la parálisis aparecen de forma continua. En dichos países, donde los antecedentes de inyecciones intramusculares preceden a la poliomielitis paralítica en alrededor del 50-60% de los casos, los pacientes pueden presentar inicialmente fiebre y parálisis (**parálisis por provocación**). El grado y la duración del dolor muscular también son variables, oscilando de unos días a una semana por lo general. Algunos pacientes presentan espasmos e hipertonia muscular, con un aumento transitorio de los reflejos tendinosos profundos, mientras que en otros casos se observa parálisis flácida brusca. Una vez que la temperatura se normaliza, en la mayoría de los pacientes la progresión de las manifestaciones paralíticas se detiene. Durante los primeros días o semanas, hay poca recuperación de la parálisis, pero cuando esta existe, se suele producir durante los primeros 6 meses. La recuperación de la fuerza y los reflejos es lenta, y puede continuar mejorando hasta 18 meses después de la enfermedad aguda. La ausencia de mejoría de la parálisis dentro de las primeras semanas o meses después del comienzo suele indicar una parálisis permanente. La atrofia de los miembros afectados, la falta de crecimiento y la deformidad son frecuentes, sobre todo entre los niños en crecimiento.

La **poliomielitis bulbar** puede aparecer como una entidad clínica aislada, sin afectación aparente de la médula espinal. Sin embargo, la infección es un proceso continuo, y la clasificación de la enfermedad como bulbar solo implica un predominio de las manifestaciones clínicas relacionadas con disfunción de los pares craneales y los centros bulbares. Las manifestaciones clínicas observadas en la poliomielitis bulbar con dificultad respiratoria (aparte de la parálisis de los músculos extraoculares, faciales y masticatorios) comprenden: 1) tono nasal de la voz o el llanto, causado por debilidad del paladar y la faringe (se aprecia sobre todo al pronunciar palabras con consonantes oclusivas de articulación palatal o velar, como «cuco» o «coco»); 2) incapacidad para deglutar con suavidad, lo que origina acumulación de saliva en la faringe e indica una inmovilidad parcial (para confirmar la inmovilidad, se sujetó la laringe suavemente y se pide al paciente que degluta); 3) acumulación de las secreciones faríngeas, lo que puede causar respiraciones irregulares, que aparecen interrumpidas y anómalas hasta el punto de producir la

impresión falsa de debilidad intercostal o diafragmática; 4) ausencia de tos efectiva, demostrada por esfuerzos constantes para aclararse la garganta; 5) regurgitación nasal de saliva y líquidos, como resultado de la parálisis del paladar, con imposibilidad de separar la orofaringe de la nasofaringe durante la deglución; 6) desviación del paladar, la úvula o la lengua; 7) afectación de los centros vitales en el bulbo, que se manifiesta por irregularidad de la frecuencia, la profundidad y el ritmo de la respiración, alteraciones cardiovasculares, entre ellas cambios de la presión arterial (en especial, hipertensión), enrojecimiento y moteado alternantes de la piel y arritmias cardíacas, así como variaciones rápidas de la temperatura corporal; 8) parálisis de una o ambas cuerdas vocales, que causa disfonía, afonía y, en último término, asfixia, a menos que se reconozca mediante laringoscopia y se realice una traqueotomía, y 9) **signo de la cuerda**, que consiste en una angulación aguda entre el mentón y la laringe, causada por debilidad de los músculos hioideos (el hueso hioideo se desplaza hacia atrás y estrecha la embocadura hipofaríngea).

En pocas ocasiones, la enfermedad bulbar culmina en parálisis ascendente (tipo Landry), que progresa en dirección cefálica desde la afectación inicial de las extremidades inferiores. La hipertensión y otros trastornos neurovegetativos son habituales en la afectación bulbar y pueden persistir durante una semana o más, o ser transitorios. En ocasiones, la hipertensión se sigue de hipotensión y shock, y se asocia con un esfuerzo respiratorio irregular o insuficiente, delirio o coma. Esta forma de la enfermedad bulbar puede ser rápidamente mortal.

La evolución de la enfermedad bulbar es variable; algunos pacientes fallecen como resultado de la afectación extensa y grave de los diversos centros del bulbo; otros se recuperan en parte, pero requieren soporte respiratorio continuado, y algunos se recuperan por completo. La afectación de los pares craneales pocas veces es permanente. La atrofia de los músculos puede resultar evidente, los enfermos inmovilizados durante períodos largos pueden desarrollar neumonía y es posible la formación de cálculos renales por la hipercalcemia y la hipercalciuria secundarias a la reabsorción ósea.

La **polioencefalitis** es una forma infrecuente de la enfermedad, en la que se ven gravemente afectados los centros superiores del encéfalo. Se pueden observar crisis comiciales, coma y parálisis espástica con hiperreflexia. Es frecuente apreciar irritabilidad, desorientación, somnolencia y temblor grueso, con parálisis simultánea o posterior de nervios periféricos o pares craneales. La hipoxia y la hipercapnia causadas por ventilación inadecuada debida a insuficiencia respiratoria pueden producir desorientación sin verdadera encefalitis. Las manifestaciones son comunes a las de las encefalitis de cualquier causa y solo pueden atribuirse a los poliovirus tras realizar el diagnóstico viral específico o si se acompañan de parálisis flácida.

La **poliomielitis paralítica con insuficiencia ventilatoria** se debe a la suma de varios factores que provocan insuficiencia ventilatoria con hipoxia e hipercapnia. Puede afectar a otros muchos sistemas. Puesto que la insuficiencia respiratoria puede aparecer con rapidez, es esencial que se realice una evaluación clínica estrecha y continuada. A pesar de la debilidad de los músculos respiratorios, el paciente puede responder con un esfuerzo respiratorio tan intenso (asociado con ansiedad y miedo) que puede inducir hiperventilación al comienzo, lo que causa alcalosis respiratoria. Tal esfuerzo es agotador y contribuye a la insuficiencia respiratoria.

Existen ciertos patrones característicos de la enfermedad. La poliomielitis espinal pura con insuficiencia respiratoria conlleva tensión, debilidad o parálisis de los músculos respiratorios (sobre todo el diafragma y los intercostales), sin afectación clínica discernible de los pares craneales ni de los centros vitales que controlan la respiración, la circulación y la temperatura corporal. Afecta principalmente a los segmentos cervical y dorsal de la médula espinal. La poliomielitis bulbar pura implica la parálisis de los núcleos motores de los pares craneales, con o sin afectación de los centros vitales. Cuando se hallan afectados los pares craneales IX, X y XII, se produce parálisis de la faringe, la lengua y la laringe, con la consiguiente obstrucción de la vía respiratoria. La poliomielitis bulboespinal con insuficiencia respiratoria afecta a los músculos respiratorios y provoca una parálisis bulbar simultánea.

Los signos clínicos asociados con la alteración de los músculos respiratorios comprenden: 1) expresión de ansiedad; 2) incapacidad para hablar sin pausas frecuentes, por lo que el paciente utiliza frases breves, entrecortadas y disneicas; 3) aumento de la frecuencia respiratoria; 4) movimiento de las alas nasales y los músculos accesorios de la respiración; 5) imposibilidad de toser o inspirar con profundidad; 6) movimientos abdominales paradójicos, causados por inmovilidad diafragmática debida a espasmo o paresia de uno o ambos hemidiaphragmas, y 7) inmovilidad relativa de los espacios intercostales, que puede ser segmentaria, unilateral o bilateral. Cuando hay debilidad de los brazos, y sobre todo en los pacientes con parálisis del deltoides, la situación puede ser de parálisis

respiratoria inminente, ya que los núcleos de los nervios frénicos se encuentran en áreas adyacentes de la médula espinal. La observación de la capacidad de respiración torácica del paciente mientras se inmovilizan manualmente los músculos del abdomen revela los grados menores de paresia. La inmovilización manual ligera de la caja torácica contribuye a evaluar la eficacia del movimiento diafragmático.

DIAGNÓSTICO

La poliomielitis debe considerarse en cualquier niño no vacunado, o vacunado de forma incompleta, con una enfermedad paralítica. Esta guía se aplica sobre todo a los países con poliomielitis endémica (Afganistán, Pakistán, Nigeria), pero la propagación de la polio en 2013 desde países endémicos a muchos países no endémicos (Níger, Chad, Camerún, Etiopía, Kenia, Somalia y Siria) y el aislamiento del poliovirus salvaje de tipo 1 en Israel en 2014 y la circulación de poliomielitis paralítica asociada a la vacunación de tipo 1 en Ucrania en 2015 sugiere que el diagnóstico de la polio debería considerarse en todos los países. El diagnóstico de PPAV debe tenerse en cuenta en cualquier niño con enfermedad paralítica aparecida 7-14 días después de recibir la vacuna de poliovirus oral (VPO), aunque también puede aparecer tras intervalos más largos después de la vacunación, y se debe considerar en cualquier niño con enfermedad paralítica en países o regiones donde los poliovirus de tipo salvaje se han erradicado y se ha administrado VPO al niño o a un contacto. La combinación de fiebre, cefalea, dolor de cuello y espalda, parálisis flácida asimétrica sin pérdida sensitiva y pleocitosis no se suele encontrar en ninguna otra enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda confirmar el diagnóstico de laboratorio de la poliomielitis mediante aislamiento e identificación de los poliovirus en heces, con identificación específica de las cepas vacunal y de tipo salvaje. En los casos en los que se sospeche una parálisis flácida aguda, se deben recoger dos muestras fecales separadas 24-48 horas, tan pronto como sea posible una vez que se sospecha el diagnóstico de poliomielitis. Las concentraciones de poliovirus en las heces son elevadas en la primera semana después del comienzo de la parálisis, que es el momento óptimo para recoger las muestras de heces. Los poliovirus se pueden aislar en el 80-90% de los pacientes con enfermedad aguda, mientras que menos del 20% de ellos elimina virus 3-4 semanas después de comenzar la parálisis. Puesto que la mayoría de los niños con poliomielitis espinal o bulboespinal tiene estreñimiento, se pueden usar cápsulas rectales para obtener muestras; lo ideal es recoger un mínimo de 8-10 gramos de heces. Desde los laboratorios capacitados para aislar poliovirus, las cepas aisladas deben enviarse a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) o a uno de los laboratorios de poliomielitis certificados por la OMS, donde se puede secuenciar el ADN para distinguir entre poliovirus salvaje y cepas de VPO neurovirulentas revertientes. Con el actual plan global de la OMS para la erradicación de la poliomielitis, una gran parte de las regiones del mundo (América, Europa y Australia) ha obtenido el certificado de ausencia de poliovirus; en esas zonas, la mayoría de las veces la poliomielitis se debe a cepas de vacuna. Por tanto, es fundamental diferenciar entre cepas de tipo salvaje y vacunales revertientes.

El LCR suele ser normal durante la enfermedad leve y generalmente muestra pleocitosis, con 20-300 células/mm³, en los casos con afectación del SNC. Las células del LCR pueden ser polimorfonucleares al principio de la enfermedad, pero cambian a mononucleares poco después. Hacia la 2.^a semana de enfermedad mayor, el recuento de células en el LCR disminuye hasta valores casi normales. En contraste, la cifra de proteínas en el LCR es normal o está solo ligeramente elevada al comienzo de la enfermedad del SNC, aunque suele aumentar hasta 50-100 mg/dl hacia la 2.^a semana de enfermedad. En la polioencefalitis, el LCR puede permanecer normal o mostrar cambios menores. Los análisis serológicos muestran una seroconversión o un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos entre la fase aguda de la enfermedad y 3-6 semanas más tarde.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La poliomielitis se debe considerar en el diagnóstico diferencial de cualquier caso de parálisis y es solo una de las muchas causas de parálisis flácida aguda en niños y adultos. Existen muchas otras causas de parálisis flácida aguda (v. tabla 276.1). En la mayoría de los trastornos, las características clínicas bastan para diferenciar entre estas distintas causas, pero en algunos casos puede que se requieran estudios de conducción nerviosa y electromiogramas, además de biopsias musculares.

La posibilidad de la polio debe tenerse en cuenta en cualquier caso de parálisis flácida aguda, incluso en países donde esta enfermedad se ha erradicado. Los trastornos que se confunden con más frecuencia con la polio son la PPAV, la infección por el virus del Nilo Occidental y otros enterovirus (incluidos EV-A71 y EV-D68), así como el síndrome de Gui-

Tabla 276.1 Diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda

SITIO, TRASTORNO, FACTOR O AGENTE	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	COMIENZO DE LA PARÁLISIS	PROGRESIÓN DE LA PARÁLISIS	SÍNTOMAS Y SIGNOS SENSITIVOS	DISMINUCIÓN O AUSENCIA DE REFLEJOS TENDINOSOS PROFUNDOS	PARÁLISIS RESIDUAL	PLEOCITOSIS
CÉULAS DEL ASTA ANTERIOR DE LA MÉDULA ESPINAL							
Poliomielitis (salvaje y PPAV)	Parálisis	Periodo de incubación de 7-14 días (intervalo: 4-35 días)	24-48 horas hasta el comienzo de la parálisis completa; proximal → distal, simétrica	No	Sí	Sí	Meningitis aséptica (leucocitosis polimorfonuclear moderada a los 2-3 días) Como en la poliomielitis
Enterovirus no polio (incluyendo EV-A71, EV D88)	Enfermedad mano-pie-boca, meningitis aséptica, conjuntivitis aguda hemorrágica, posiblemente parálisis flácida epidémica idiopática	Como en la poliomielitis	Como en la poliomielitis	No	Sí	Sí	
Virus del Nilo Occidental	Meningitis, encefalitis	Como en la poliomielitis	Como en la poliomielitis	Como en la poliomielitis	No	Sí	Sí
OTROS VIRUS NEURROTROPOS							
Virus de la rabia	Erucción vesicular exantemática	De meses a años	Aguda, simétrica, ascendente	Sí	Sí	No	±
Virus de la varicela-zóster		Periodo de incubación de 10-21 días	Aguda, simétrica, ascendente	Sí	±	±	Sí
Virus de la encefalitis japonesa		Periodo de incubación de 5-15 días	Aguda, proximal, simétrica	±	±	±	Sí
SÍNDROME DE GUILAIN-BARRÉ							
Poliradiculoneuropatía inflamatoria aguda	Infección previa, debilidad facial bilateral	De horas a 10 días	Aguda, simétrica, ascendente (de días a 4 semanas)	Sí	Sí	±	No
Neuropatía axonal motora aguda	Parálisis generalizada fulminante, debilidad facial bilateral, afectación de la lengua	De horas a 10 días	1-6 días	No	Sí	±	No

NEURITIS CIÁTICA TRAUMÁTICA AGUDA								
Inyección glútea intramuscular	Aguda, asimétrica	De horas a 4 días	Completa, miembro afectado	Sí	Sí	±	No	
Mielitis transversa aguda	Infección previa por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Schistosoma</i> , otros parásitos o virus	Hipotonia aguda simétrica de miembros inferiores	De horas a días	Sí	Sí, pronto	±	Sí	
Absceso epidural	Cefalea, dolor de espalda, hipersensibilidad raquídea local, meningismo	Completa	Completa	Sí	Sí	±	Sí	
Compresión de la médula, traumatismo		Completa	De horas a días	Sí	Sí	±	±	
NEUROPATÍAS								
Exotoxina de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	En los casos graves, parálisis del paladar, visión borrosa	Incubación de 1-8 semanas (parálisis de 8-12 semanas tras el comienzo de la enfermedad)	Incubación de 18-36 horas	Rápida, descendente, ± simétrica	±	±	±	
Toxina de <i>Clostridium botulinum</i>	Dolor abdominal, diplopía, pérdida de acomodación, midriasis	Periodo de latencia de 5-10 días	Aguda, simétrica, ascendente	No	No	No	No	
Parálisis por picadura de garrapatas	Síntomas oculares			No	No	No	No	
ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR								
Miastenia grave	Debilidad, fatigabilidad, diplopía, ptosis, disartria	Multifocal	No	No	No	No	No	
TRASTORNOS MUSCULARES								
Polimiositis	Neoplasia, enfermedad autoinmunitaria	Subaguda, proximal → distal Pseudoparálisis	Semanas a meses De horas a días	No No	Sí No	No	No	
Miositis vírica						No	No	
TRASTORNOS METABÓLICOS								
Parálisis periódica hipopotasémica		Músculos proximales de los miembros y respiratorios	Posprandial súbita	No	Sí	±	No	
DEBILIDAD ADQUIRIDA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS								
Polineuropatía de la enfermedad crítica	Miembros flácidos y debilidad respiratoria	Aguda, después de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica/ sepsis	De horas a días	±	Sí	±	No	

Modificada de Marx A, Glass JD, Sutter RW. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance, *Epidemiol Rev* 22:298-316, 2000.

llain-Barré, la mielitis transversa y la parálisis traumática. En el **síndrome de Guillain-Barré**, que es el más difícil de distinguir de la poliomielitis, la parálisis suele ser simétrica y son habituales las alteraciones sensitivas y los signos del tracto piramidal, algo que no ocurre en la poliomielitis. La fiebre, la cefalea y los signos meníngeos son menos marcados, y en el LCR hay pocas células, pero se detecta una concentración elevada de proteínas. La **mielitis transversa** progresó con rapidez, en horas o días, y causa una parálisis simétrica aguda de los miembros inferiores, con anestesia e hipoesfesia simultáneas. Son frecuentes los signos neurovegetativos de hipotermia en los miembros afectados y existe disfunción vesical. El LCR suele ser normal. La **neuritis traumática** se produce desde pocas horas hasta unos días después del traumatismo, es asimétrica, tiene carácter agudo y afecta solo a un miembro. En la extremidad afectada hay disminución o ausencia del tono muscular y de los reflejos tendinosos profundos con dolor en el glúteo. El LCR es normal.

Los procesos que causan pseudoparálisis no se presentan con rigidez de nuca-espinal o pleocitosis, y comprenden: traumatismo no reconocido, sinovitis transitoria (tóxica), osteomielitis aguda, fiebre reumática aguda, escorbuto y sífilis congénita (pseudoparálisis de Parrot).

TRATAMIENTO

Puesto que no existen fármacos antivirales específicos para la poliomielitis, el tratamiento es de soporte. Está destinado a limitar la progresión de la enfermedad, prevenir las deformidades esqueléticas y preparar al niño y la familia para el tratamiento prolongado necesario y para la incapacidad permanente, si parece probable que ocurra. Los pacientes con formas de poliomielitis no paralíticas o paralíticas leves pueden tratarse en su domicilio. Durante la fase aguda de la enfermedad, están contraindicados todos los procedimientos quirúrgicos y las inyecciones intramusculares, sobre todo en la primera semana, debido a que pueden inducir una progresión de la enfermedad.

Poliomielitis abortiva

Suele ser suficiente el tratamiento sintomático con analgésicos, sedantes, dieta apetitosa y reposo en cama, hasta que la temperatura del niño sea normal durante varios días. Es deseable evitar el ejercicio durante las 2 semanas siguientes, y 2 meses más tarde se deben hacer exploraciones neurológicas y musculoesqueléticas cuidadosas para detectar cualquier afectación menor.

Poliomielitis no paralítica

El tratamiento de esta forma es similar al de la forma abortiva; en especial, está indicado el alivio de las molestias causadas por tensión y espasmo de los músculos del cuello, el tronco y las extremidades. Los analgésicos son más eficaces cuando se combinan con la aplicación de compresas calientes durante 15-30 minutos cada 2-4 horas. A veces son útiles los baños en agua caliente. Es deseable una cama firme, que se puede improvisar en el domicilio colocando tablas o una lámina de contrachapado debajo del colchón. Se debe usar una férula o un reposapiés para mantener los pies en ángulo recto con las piernas. Puesto que las molestias y los espasmos musculares pueden continuar durante varias semanas, incluso en la forma no paralítica, pueden ser necesarias las compresas calientes y la fisioterapia suave. Estos pacientes también deben someterse a exploraciones exhaustivas 2 meses después de la recuperación aparente, para detectar defectos residuales menores que podrían causar problemas posturales en el futuro.

Poliomielitis paralítica

La mayoría de los pacientes con la forma paralítica requiere hospitalización y es deseable el reposo físico completo en un entorno tranquilo durante las primeras 2-3 semanas. La **alineación corporal correcta** es necesaria para que el enfermo esté cómodo y para evitar una deformidad esquelética excesiva. Mediante el uso de tableros, bolsas de arena y, en ocasiones, férulas ligeras, se consigue una posición neutra, con los pies en ángulo recto respecto a las piernas, las rodillas ligeramente flexionadas y las caderas y la columna rectas. La postura se debe cambiar cada 3-6 horas. Están indicados los **movimientos activos y pasivos** tan pronto como desaparezca el dolor. Las compresas calientes húmedas pueden aliviar el dolor y el espasmo de los músculos. Solo se deben administrar opiáceos y sedantes si no existe afectación de la ventilación, actual o inminente. El estreñimiento es habitual y hay que prevenir la impactación fecal. Cuando se produce parálisis vesical, un estimulante parasimpático, como el betanecol, puede inducir la micción en 15-30 minutos; algunos pacientes no responden a este fármaco y otros lo hacen con náuseas, vómitos y palpitaciones. La paresia vesical pocas veces dura más de unos cuantos días. Si el betanecol fracasa, se deben probar la compresión manual de la vejiga y el efecto psicológico del agua corriente. Si es necesario el sondaje, se tendrá cuidado para prevenir las infecciones del

aparato urinario. Se empleará una dieta agradable, con ingesta relativamente alta de líquidos, a menos que el paciente tenga vómitos. Se suministrará sal adicional si la temperatura ambiental es alta o si la aplicación de compresas calientes induce sudoración. La anorexia es frecuente al principio. La dieta y la ingesta de líquido adecuadas se pueden mantener mediante la colocación de un catéter venoso central. El ortopeda y el rehabilitador deben evaluar a estos pacientes en una fase lo más temprana posible de la evolución y deberían ocuparse de su tratamiento antes de que se produzcan deformidades fijas.

El tratamiento de la poliomielitis bulbar pura se dirige a mantener la vía respiratoria y evitar el riesgo de inhalación de saliva, alimentos o vómitos. El drenaje por gravedad de las secreciones acumuladas se favorece en posición prona con la cabeza baja (los pies de la cama elevados 20-25 grados) y la cara girada hacia un lado. Los pacientes con debilidad de los músculos de la respiración o la deglución deben ser atendidos en posición lateral o en semiprona. Es preferible usar sondas de aspiración con puntas rígidas o semirrígidas para la aspiración directa oral y faríngea, y para la aspiración nasofaríngea se pueden emplear sondas blandas y flexibles. El equilibrio hidroelectrolítico se conserva mejor mediante infusión intravenosa, puesto que la alimentación oral o con sonda puede provocar vómitos los primeros días. Además de la vigilancia estrecha para detectar posibles signos de insuficiencia respiratoria, la presión arterial se debe medir al menos dos veces al día, ya que la hipertensión no es infrecuente y en ocasiones conduce a encefalopatía hipertensiva. Los pacientes con poliomielitis bulbar pura pueden requerir traqueotomía por parálisis de las cuerdas vocales o constricción de la hipofaringe; la mayoría de los enfermos que se recuperan sufre poca afectación residual, aunque algunos presentan una disfagia leve y fatiga vocal ocasional, con disartria.

El trastorno de la ventilación se debe reconocer pronto; la ansiedad, la inquietud y el cansancio progresivos constituyen indicaciones precoces para una intervención preventiva. La traqueotomía está indicada en algunos pacientes con poliomielitis bulbar pura, parálisis de la musculatura respiratoria espinal o parálisis bulboespinal, puesto que esos enfermos suelen ser incapaces de toser, a veces durante muchos meses. Con frecuencia se precisa la ventilación mecánica.

COMPLICACIONES

La poliomielitis paralítica se puede asociar a numerosas complicaciones. Durante la fase aguda o de convalecencia, puede producirse una dilatación gástrica aguda brusca, que aumenta la dificultad respiratoria; están indicadas la aspiración gástrica inmediata y la aplicación externa de bolsas de hielo. Las melenas lo bastante graves como para requerir transfusión se pueden deber a erosiones intestinales superficiales, únicas o múltiples; la perforación es infrecuente. Durante la fase aguda es habitual la hipertensión leve, que dura algunos días o semanas y que probablemente se relaciona con lesiones de los centros vasorreguladores en el bulbo y, en especial, con hipoventilación. En las fases avanzadas, la inmovilización puede dar lugar a hipertensión junto con hipercalcemia, nefrocincosis y lesiones vasculares. La visión borrosa, la cefalea y una sensación de mareo asociada a hipertensión deben considerarse signos premonitorios de crisis convulsivas francas. Las irregularidades cardíacas son infrecuentes, aunque no son raras las anomalías electrocardiográficas sugerentes de miocarditis. En ocasiones se produce un edema agudo de pulmón, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial. La hipercalcemia se debe a la descalcificación esquelética que comienza poco después de la inmovilización y causa hipercalciuria, que a su vez predispone a la formación de cálculos urinarios, sobre todo en presencia de estasis e infección de la orina. La única medida preventiva es la ingesta abundante de líquidos.

PRONÓSTICO

La evolución de la poliomielitis inaparente, de la forma abortiva y de los síndromes de meningitis aséptica siempre es buena, sin secuelas a largo plazo y con una mortalidad casi nula. La evolución de la enfermedad paralítica está determinada principalmente por el grado y la intensidad de la afectación del SNC. En la poliomielitis bulbar grave, la mortalidad puede llegar al 60%, mientras que en la afectación bulbar menos grave y/o la poliomielitis espinal, la mortalidad varía entre el 5 y el 10%, generalmente debido a causas distintas a la infección por poliovirus.

La parálisis máxima ocurre 2-3 días después del comienzo de la fase paralítica de la enfermedad, con estabilización seguida por un retorno gradual de la función muscular. La fase de recuperación suele durar alrededor de 6 meses, tras los cuales las parálisis que persistan serán permanentes. De forma general, la parálisis es más frecuente en varones durante la infancia y en las mujeres durante la edad adulta. La mortalidad y el grado de discapacidad aumentan después de la pubertad. El embarazo se asocia con mayor riesgo

de enfermedad paralítica. La amigdalectomía y las inyecciones intramusculares pueden aumentar el riesgo de adquisición de enfermedad bulbar o localizada, respectivamente. Se han citado el incremento de la actividad física, el ejercicio y el cansancio durante la fase precoz de la enfermedad como factores de mayor riesgo de enfermedad paralítica. Por último, se ha demostrado con claridad que los poliovirus de tipo 1 tienen mayor tendencia a producir poliomielitis natural y los de tipo 3 a producir PPAV.

Síndrome pospolio

Después de un intervalo de 30-40 años, hasta el 30-40% de las personas que sobrevivieron a la poliomielitis paralítica en la infancia puede experimentar dolor muscular y exacerbación de la debilidad existente o desarrollar paresia o nuevas parálisis. Esta entidad, denominada *síndrome pospolio*, solo se ha descrito en personas infectadas en la época en la que existían las cepas salvajes de poliovirus. Una duración mayor del intervalo desde la infección aguda por poliovirus, la presencia de afectación residual permanente después de la recuperación de la enfermedad aguda y el sexo femenino son factores de riesgo para este síndrome.

PREVENCIÓN

La vacunación es el único método eficaz para prevenir la poliomielitis. Las medidas higiénicas ayudan a limitar la diseminación de la infección entre los niños pequeños, pero la inmunización es necesaria para controlar la transmisión en todos los grupos de edad. Se ha demostrado la eficacia tanto de la vacuna de poliovirus inactivado (VPI), cuyos métodos de producción han mejorado respecto de los que se usaban al principio y que a veces se denomina VPI potenciada, como de la vacuna con virus vivos atenuados administrada por vía oral (VPO), para prevenir la infección por poliovirus y la poliomielitis paralítica. Ambas vacunas inducen la producción de anticuerpos frente a las tres cepas de poliovirus. La VPI induce títulos séricos más elevados de anticuerpos IgG, pero la VPO asocia un aumento significativo de la inmunidad mediante IgA en la mucosa de la orofaringe y el tracto gastrointestinal, lo que limita la replicación de las cepas salvajes de poliovirus en esos lugares. La transmisión de los virus salvajes por diseminación fecal está limitada en los receptores de VPO. La inmunogenicidad de la VPI no se ve afectada por la presencia de anticuerpos maternos, y la VPI carece de efectos adversos. La vacuna con virus vivos puede experimentar una reversión a la neurovirulencia cuando se multiplica en el tracto gastrointestinal humano, y puede causar PPAV en los niños vacunados o en sus contactos. El riesgo global para los receptores es de 1 caso por cada 750.000 lactantes inmunizados en Estados Unidos hasta 1 caso por cada 143.000 lactantes inmunizados en India. El riesgo de parálisis en los receptores con inmunodeficiencia de linfocitos B puede ser unas 6.800 veces más alto que en los individuos normales. No se ha demostrado que la infección por el VIH dé lugar a una excreción a largo plazo del virus. A partir de enero de 2000 se ha recomendado la vacunación sistemática de los niños en Estados Unidos solo con VPI, con cuatro dosis a los 2, 4, 6-18 meses y a los 4-6 años.

En 1988, la Asamblea Mundial de la Salud decidió intentar la erradicación mundial de la poliomielitis para el año 2000, y se han hecho progresos notables en la consecución de este objetivo. Con tal fin, la OMS usó cuatro estrategias básicas: inmunización sistemática, celebración de «Días Nacionales de Inmunización» (DNI), vigilancia de la parálisis flácida aguda e inmunización de «barrido». Esta intervención ha logrado una disminución superior al 99% del número de casos de poliomielitis; a principios de 2002, solo quedaban 10 países endémicos en el mundo. El año 2012 fue cuando se declararon menos casos de poliomielitis y el virus era endémico solamente en tres países (Afganistán, Pakistán y Nigeria). En India no ha habido ningún niño paralizado con el virus de la polio salvaje de tipo 2 desde febrero de 2011. El último caso de infección por el virus de la polio salvaje de tipo 3 se produjo en Nigeria en noviembre de 2012, y el último caso de infección por virus de la polio salvaje de tipo 2 ocurrió en India en octubre de 1999. Esta progresión impulsó a que la asamblea de la OMS de mayo de 2013 recomendase el desarrollo de un *Plan Estratégico Final de Erradicación de la Poliomielitis* para el periodo 2013-2018. Este plan incluía la retirada de la VPO trivalente (VPOt) con VPO bivalente (VPOb) en todos los países para 2016 y la introducción de una dosis inicial de VPI seguida de la sustitución de la VPOb con VPI en todos los países para el año 2019. Mientras se use la VPO existirá la posibilidad de que el virus de la polio derivado de la vacuna (VPDV) adquiera el fenotipo neurovirulento y las características de transmisión de los virus de la polio de tipo salvaje. La aparición del VPDV-VPO obedece a la replicación continua en personas inmunodeficientes (VPDV-i) o mediante la circulación en poblaciones con una cobertura vacunal baja (VPDVc). El riesgo era mayor con la cepa de tipo 2. Entre 2000 y 2012, el 90% de los 750 casos de parálisis por VPDVc y el 40% de PPAV fueron producidos por cepas del tipo 2. En la actualidad, el 90% de todos los brotes de VPDVc se debe a cepas de este tipo. Entre el 17 de abril y el 1 de mayo de 2016, 155

países y territorios en el mundo pasaron de utilizar la VPOt a la VPOb. La VPOt ya no se utiliza a nivel mundial en ninguna actividad de inmunización rutinaria o complementaria.

En la actualidad existen varios países considerados como prioridad global, dado que se enfrentan con dificultades para la erradicación de la enfermedad. Los poliovirus aún son endémicos en Pakistán, Afganistán y Nigeria. En estos tres países hay varias razones del fracaso a la hora de erradicar la polio. El rechazo de las iniciativas de vacunación contra el virus de la poliomielitis y la calidad de las campañas en áreas de estos países donde la seguridad está comprometida siguen siendo las principales dificultades a las que se enfrentan en 2019. Después de una reunión de un comité de emergencia en noviembre de 2018 que revisó los datos sobre el WPV1 y el VPDVc, la OMS hizo nuevas recomendaciones para los viajeros internacionales a ciertos países y los CDC las aprobaron. Ha habido un aumento del WPV1 (21 casos en Afganistán y Nigeria y 12 en Pakistán en 2018). Además, los brotes de VPDVc2 en Siria, Somalia, Kenia, República Democrática del Congo, Níger y Mozambique, de VPDVc1 en Papúa-Nueva Guinea y de VPDVc3 en Somalia, con la propagación de VPDVc2 entre Somalia y Kenia y entre Níger y Níger, ponen de manifiesto que la cobertura vacunal sistemática sigue siendo muy deficiente en muchas zonas de estos países. La propagación continua debido a la escasa inmunidad de grupo y ahora la propagación internacional representan una amenaza significativa para los esfuerzos de erradicación. El comité recomendó que, en los países con WPV1, VPDVc1 o VPDVc3 con riesgo potencial de propagación internacional, todos los residentes y visitantes de larga duración (es decir, más de 4 semanas) de todas las edades recibieran una dosis de VPOb o VPI entre 4 semanas y 12 meses antes de viajar a estos países (actualmente Afganistán, Pakistán, Nigeria, Papúa-Nueva Guinea y Somalia). A estos viajeros se les debe proporcionar un Certificado Internacional de Vacunación Profiláctica para registrar su vacuna contra la polio y una prueba de servicio de vacunación. Se ha aconsejado a estos países que restrinjan en el punto de salida el viaje internacional de cualquier residente que carezca de documentación de vacunación completa, ya sea por aire, mar o tierra. En el caso de los países infectados con VPDVc2 con riesgo potencial de propagación internacional (República Democrática del Congo, Kenia, Níger y Somalia a partir de enero de 2019), se debe alentar a los visitantes a seguir estas recomendaciones (no obligatorias).

En octubre de 2016, el VPDVc2 fue aislado de las aguas residuales en diferentes partes de India, muy probablemente debido al uso de VPOt, que todavía se utilizaba en los dispensarios privados y no fue destruido como se ordenó. Esto ilustra los peligros de la mera utilización de la VPOb. La OMS ha ordenado que los lactantes de todos los países que aún utilizan la VPOb reciban una dosis de VPI, para ofrecer protección contra el virus de la poliomielitis de tipo 2. Todos los países han cumplido con este requisito; véase la figura 276.1 para la situación en noviembre de 2016. A este respecto, estudios recientes realizados en India han demostrado que, siguiendo el curso de la vacuna antipoliomielítica oral, la VPI refuerza la inmunidad serológica y de la mucosa que dura al menos 11 meses. Se calcula que entre 12 y 24 meses después de la retirada de la vacuna Sabin antipoliomielítica de tipo 2, el mundo habrá erradicado la circulación del virus de la poliomielitis de tipo 2 en los seres humanos. El cambio de VPOb a VPI en todo el mundo está previsto que ocurra poco después. Estos esfuerzos pueden verse obstaculizados debido a la incapacidad global de producir VPI en un volumen lo suficientemente grande como para cubrir los 128 millones de bebés que nacen anualmente en el mundo. Este problema fue una crisis durante la introducción mundial sincronizada de la VPOb, cuando varios países (p. ej., India) tuvieron que utilizar dos dosis fraccionadas de VPI (dosis de $\frac{1}{5}$) administradas por vía intradérmica. Para aumentar la escala de la producción de la VPI en países como India, Brasil y China, se ha desarrollado la VPI utilizando las cepas Sabin del poliovirus en Japón y China. Esto mitiga los estrictos requisitos para el cultivo de poliovirus de tipo salvaje que normalmente se requieren para la producción de VPI. Otras estrategias incluyen el desarrollo de adyuvantes para la VPI que podrían reducir potencialmente las cantidades de抗原 necesarias para cada dosis.

En países donde la VPOb está incluida en la vacunación sistemática, lo mejor es que se siga al menos de una dosis de VPI o dos dosis de VPI fraccionada intradérmica. Esta estrategia imita la experiencia estadounidense y de Hungría en la que no se detectaban PPAV después de la estrategia secuencial de VPI seguida de VPO. La OMS debe coordinar la interrupción global sincrónica del uso de VPO, pero la experiencia reciente en los países del cuerno de África y en Israel/Cisjordania sugiere que la detención de la transmisión de los virus de la polio salvaje de tipo 1 en los tres países endémicos es de vital importancia si vamos a dejar de usar la VPO.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

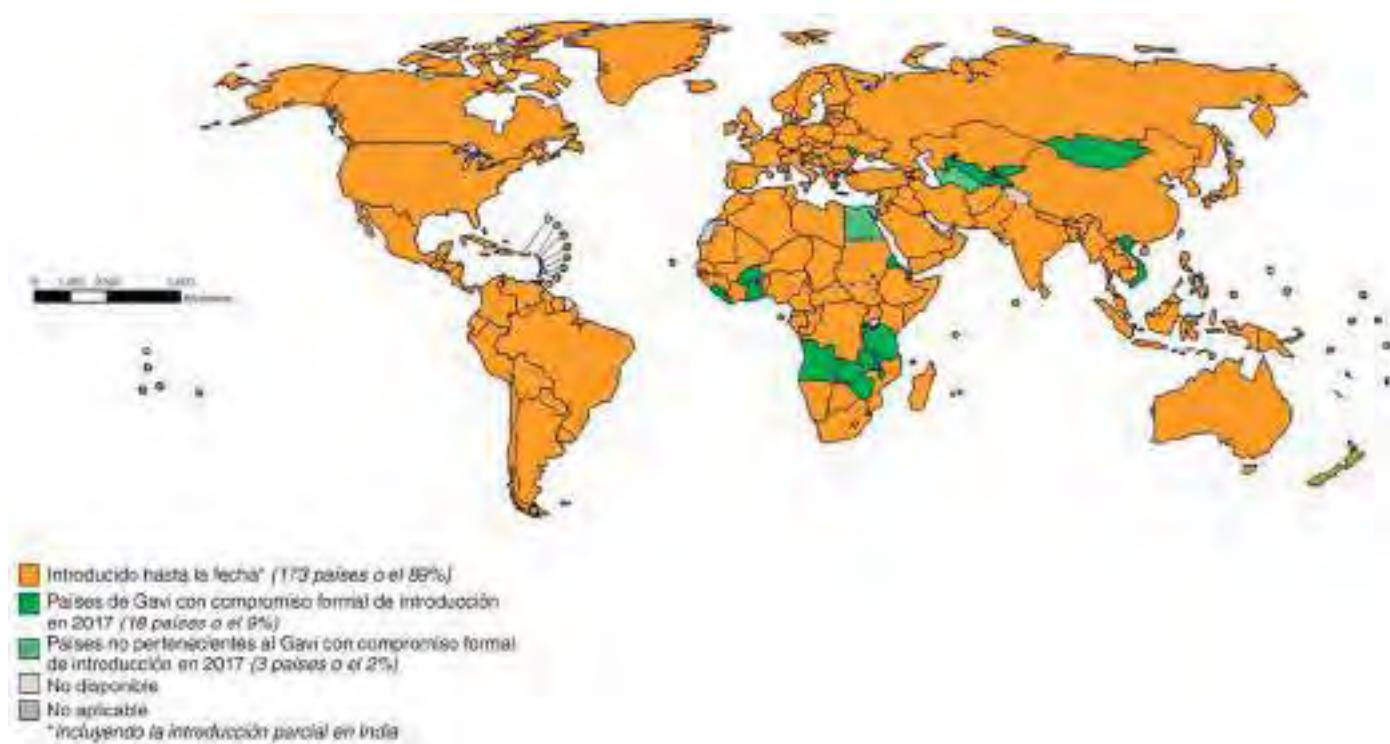


Fig. 276.1 Países identificados por la Organización Mundial de la Salud como usuarios de la vacuna VPI hasta la fecha e introducciones planificadas de acuerdo con el estatus de elegibilidad de Gavi. Base de datos OMS/VPI a partir del 7 de noviembre de 2016. Organización Mundial de la Salud, 2016. (Por cortesía de la Organización Mundial de la Salud. Disponible en: http://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/endgame_objective2/en/. Consultado el 6 de junio de 2017.)

Capítulo 277

Enterovirus no polio

Kevin Messacar y Mark J. Abzug

El género *Enterovirus* contiene un gran número de patógenos virales que se propagan a través de vías digestivas y respiratorias causantes de una amplia gama de enfermedades en pacientes de todas las edades. Muchas de las manifestaciones afectan predominantemente a lactantes y niños pequeños

ETIOLOGÍA

Los enterovirus son virus monocatenarios de sentido positivo sin cubierta, pertenecientes a la familia Picornaviridae, así llamada por agrupar virus pequeños de ARN. También son miembros de esta familia los rinovirus, los virus de la hepatitis A y los parechovirus. Los subgrupos originales de enterovirus humanos (poliovirus [v. cap. 276], coxsackievirus y echovirus) se diferenciaron en función de sus patrones de replicación en cultivos tisulares y en animales (tabla 277.1). Los enterovirus se han reclasificado recientemente a partir de las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos, dando lugar a cuatro especies, los poliovirus y los enterovirus humanos A-D. Los tipos específicos de enterovirus se identifican por diferencias antigenicas y de secuencia genética, y los enterovirus descubiertos después de 1970 están clasificados por especie y número (p. ej., enterovirus D68 y A71). Aunque se han descrito más de 100 tipos diferentes, solo 10-15 de ellos son los responsables de la mayoría de las enfermedades. Ninguna enfermedad enterovírica se asocia con un único serotipo específico, aunque ciertas manifestaciones guardan una relación preferente con serotipos específicos. *Los parechovirus humanos estrechamente relacionados pueden provocar presentaciones clínicas similares a las asociadas con los enterovirus.*

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones enterovíricas son frecuentes y tienen una distribución mundial. En climas templados se produce un pico epidémico anual durante el verano y el otoño, aunque existe cierto grado de transmisión durante todo

el año. Los enterovirus son responsables del 33-65% de las enfermedades febriles agudas y del 55-65% de las hospitalizaciones por sospecha de sepsis en lactantes durante el verano y el otoño en Estados Unidos. En áreas tropicales y semitropicales, los enterovirus circulan normalmente durante todo el año. En general, solo unos pocos serotipos lo hacen de forma simultánea. Se pueden producir infecciones por serotipos diferentes en la misma estación. Los factores relacionados con un aumento de la incidencia y/o de la gravedad son: edad joven, sexo masculino, exposición a niños, higiene deficiente, hacinamiento y nivel socioeconómico bajo. Más del 25% de las infecciones sintomáticas por enterovirus se producen en niños menores de 1 año. La lactancia materna reduce el riesgo de infección, probablemente gracias a anticuerpos específicos de origen materno.

Los humanos son el único reservorio natural conocido para los enterovirus humanos. Los seres humanos se contagian de una persona a otra por las rutas fecal-oral y respiratoria, aunque los serotipos que ocasionan la conjuntivitis hemorrágica aguda pueden propagarse por vía aérea. El virus puede transmitirse verticalmente, desde la madre al recién nacido antes del nacimiento, durante el periodo perinatal o, posiblemente, a través de la lactancia. Los enterovirus pueden sobrevivir en superficies del entorno, lo que permite su transmisión a través de fómites. Asimismo, se pueden aislar con frecuencia en fuentes de agua residuales y en el suelo húmedo. Aunque la contaminación del agua potable, las piscinas, los estanques o los depósitos hospitalarios puede ser responsables de la transmisión en ocasiones, es más probable que se trate del resultado de la infección humana, en lugar de ser su causa. La transmisión se produce dentro de familias (riesgo de contagio de un 50% o más de los contactos domésticos susceptibles si un familiar se infecta), guarderías, áreas de juego, campamentos de verano, orfanatos y guarderías hospitalarias; durante los brotes epidémicos en guarderías se pueden producir infecciones secundarias graves. El cambio de pañales es un factor de riesgo para la diseminación, mientras que el lavado de manos disminuye el contagio. Se ha sugerido también la transmisión por mordedura de garrapata.

Ha habido brotes epidémicos extensos de infecciones por enterovirus, como epidemias de meningitis (echovirus 4, 6, 9, 13 y 30), epidemias del síndrome de mano-pie-boca asociadas con afectación grave del sistema nervioso central (SNC) y/o enfermedad cardiopulmonar por enterovirus A71, en Asia y Australia; brotes graves de enfermedad boca-mano-pié causados por el virus coxsackie A6 en Estados Unidos y Reino Unido; brotes de enterovirus humano D68 que producen afectación respiratoria asociada con

Tabla 277.1 Clasificación de los enterovirus humanos

Familia	Picornaviridae
Género	Enterovirus
Subgrupos*	Poliovirus, serotipos 1-3 Virus coxsackie A, serotipos 1-22, 24 (el 23 se ha reclasificado como echovirus 9) Virus coxsackie B, serotipos 1-6 Echovirus, serotipos 1-9, 11-27, 29-33 (los echovirus 10 y 28 se han reclasificado como no enterovirus; el echovirus 34 se ha reclasificado como coxsackie A 24; los echovirus 22 y 23 se han reclasificado en el género <i>Parechovirus</i>) Serotipos de enterovirus numerados (el enterovirus 72 se ha reclasificado como virus de la hepatitis A)

*Los enterovirus humanos pueden clasificarse en cuatro especies, basándose en su secuencia de nucleótidos y de aminoácidos (enterovirus humanos A-D).

mielitis flácida aguda en Estados Unidos y Europa; brotes de conjuntivitis hemorrágica aguda causados por enterovirus D70 y virus coxsackie A24, por virus coxsackie A24 variante en otras regiones tropicales y de climas templados, así como brotes de uveítis. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y la secuenciación genómica ayudan a identificar los brotes y demuestran el carácter común de las cepas epidémicas (dependiendo del brote), las diferencias entre cepas epidémicas y cepas prototípicas más antiguas, los cambios de los subgrupos de virus circulantes a lo largo del tiempo, la cocirculación de múltiples linajes genéticos, las coinfecciones con serotipos de enterovirus diferentes y la asociación entre diferentes genogrupos específicos y/o sustituciones genéticas con sus correspondientes características clínicas y epidemiológicas. Estos análisis han demostrado que los enterovirus experimentan recombinación y deriva genética, que pueden provocar cambios en la secuencia genómica y en la antigenicidad, así como una gran diversidad genética. Por ejemplo, la aparición de nuevos subgenotipos de enterovirus A71 pueden contribuir a los brotes secuenciales y al aumento de la circulación.

El periodo de incubación suele ser de 3-6 días, excepto en la conjuntivitis hemorrágica aguda, que tiene un periodo de incubación de 1-3 días. Los niños infectados, tanto sintomáticos como asintomáticos, con frecuencia eliminan enterovirus cultivables a través del sistema respiratorio durante menos de 1-3 semanas, mientras que la liberación fecal continúa hasta 7-11 semanas. El ARN viral puede excretarse por las mucosas durante el mismo tiempo o incluso más.

PATOGENIA

Las macromoléculas de la superficie celular, incluidos el receptor para poliovirus, la integrina VLA-2 (antígeno de activación muy tardío 2), el factor acelerador de la desintegración/proteína reguladora del complemento (DAF/CD55), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), ICAM-5 y el receptor del virus coxsackie-adenovirus, actúan como receptores virales. Además, el ácido siálico de la célula epitelial respiratoria sirve como receptor para enterovirus D68, enterovirus D70 y variantes de coxsackie A24, y receptores *scavenger* humanos de clase B2 (SCARB2), el ligando 1 de la selectina P humana y DC-SIGN son receptores para enterovirus A71. Después de que el enterovirus se adhiere a su receptor en la superficie celular, un cambio de conformación en las proteínas de la cápside superficial libera un factor hidrofóbico que facilita la penetración y la decapsidación con liberación del ARN vírico en el citoplasma. A continuación, se traduce el ARN de sentido positivo, con síntesis de una poliproteína que se fragmenta por proteasas codificadas en la poliproteína. Varias proteínas producidas después guían la síntesis de ARN de sentido negativo, que actúa como una plantilla para la replicación de nuevo ARN de sentido positivo. El genoma tiene una longitud de alrededor de 7.500 nucleótidos e incluye una región 5' no codificante muy conservada, relevante para la eficacia de la replicación, y una región poliA 3', también muy conservada, que flanquea una región continua que codifica proteínas víricas. El extremo 5' está unido de forma covalente a una pequeña proteína viral (VPg), necesaria para el inicio de la síntesis del ARN. Existe una variación significativa en las regiones genómicas que codifican las proteínas estructurales (con la consiguiente variabilidad de la antigenicidad). Tras la replicación, se produce la escisión adicional de proteínas y el ensamblaje en viriones icosaédricos de 30 nm. Entre las cuatro proteínas estructurales (VP1-VP4) de la cápside vírica, la VP1 es el principal determinante de la especificidad de serotipo. En el virión también existen proteínas reguladoras adicionales, como una ARN polimerasa dependiente de ARN y proteasas. La lisis de una célula 5-10 horas después de su infección libera entre 10^4 - 10^5 viriones.

Después de la adquisición oral o respiratoria, la replicación inicial para la mayoría de los enterovirus ocurre en la faringe y el intestino, posiblemente dentro de las células M de la mucosa. La estabilidad ácida de la mayoría de

los enterovirus favorece la supervivencia en el tracto gastrointestinal. Dos o más enterovirus pueden invadir y replicarse en el tracto gastrointestinal simultáneamente, pero la interferencia debida a la replicación de tipo 1 a menudo dificulta el crecimiento del tipo heterólogo. La replicación inicial de la mayoría de enterovirus en la faringe y el intestino se sigue, al cabo de días, por la multiplicación en el tejido linfóide, como las amígdalas, las placas de Peyer y los ganglios linfáticos regionales. Una viremia primaria transitoria (**viremia menor**) origina una diseminación hasta partes más distantes del sistema reticuloendotelial, incluidos el hígado, el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos lejanos. Las respuestas inmunitarias del huésped pueden limitar la replicación y la progresión fuera del sistema reticuloendotelial y originar una infección subclínica. La infección clínica se produce si la replicación progresiva en dicho sistema, y el virus se propaga por medio de una viremia secundaria mantenida (**viremia mayor**) a órganos diana, como el SNC, el corazón y la piel. *El tropismo hacia estos órganos está determinado, en parte, por el serotipo infeccioso.* Algunos enterovirus, como el enterovirus D68, pueden ser ácido-lábiles y se unen a los receptores de ácido siálico en las células epiteliales respiratorias del tracto respiratorio superior e inferior y causan principalmente enfermedades respiratorias. Las respuestas de las citocinas pueden contribuir al desarrollo de enfermedades respiratorias por estos virus. También se ha demostrado una viremia temprana transitoria después de una infección por enterovirus respiratorio D68.

Los enterovirus pueden lesionar una amplia variedad de órganos y sistemas, como el SNC, el corazón, el hígado, los pulmones, el páncreas, los riñones, los músculos y la piel, debido a necrosis y a la respuesta inflamatoria. Las **infecciones del SNC** se suelen asociar con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR), compuesta por macrófagos y linfocitos T activados, y por una respuesta inflamatoria meníngea mixta. La afectación parenquimatosa puede observarse en la sustancia blanca y la sustancia gris cerebrales, el cerebro, los ganglios basales, el tronco del encéfalo y la médula espinal; puede existir inflamación linfocítica o mixta, perivascular y parenquimatosas, gliosis, degeneración celular y neuronofagocitosis. En varios brotes epidémicos, la **encefalitis** por enterovirus A71 se ha caracterizado por afectación grave del tronco del encéfalo, la sustancia gris de la médula espinal, el hipotálamo y los núcleos subtalámicos y dentados. Se suele complicar con edema pulmonar, hemorragia pulmonar y/o neumonitis intersticial, que se atribuyen a lesión del tronco del encéfalo, hiperactividad simpática, mioclonia, ataxia y respuestas inflamatorias sistémica y del SNC (incluida la expresión de citocinas y quimiocinas). Se ha postulado la reactividad cruzada inmunológica como uno de los mecanismos responsables del daño neurológico y de las secuelas posteriores a la infección por enterovirus A71.

La **miocarditis** por enterovirus se caracteriza por infiltrados inflamatorios mixtos, perivasculares e intersticiales, así como por lesión miocítica, que pueden estar mediados por mecanismos citolíticos virales (p. ej., escisión de distrofina o factor de respuesta sérico) y por el sistema inmunitario tanto innato como adaptativo. La inflamación crónica puede persistir tras la desaparición del virus.

La capacidad de producir infección persistente por parte de los enterovirus es controvertida. La infección persistente se ha implicado en casos de miocardiopatía dilatada y de infarto de miocardio, pero se ha demostrado la presencia de ARN y/o antígenos enterovíricos en tejidos cardíacos en algunas series de casos, pero no en otros. Las infecciones por enterovirus, como el coxsackievirus B4, durante la gestación o después de ella, se han considerado desencadenantes para el desarrollo de autoanticuerpos contra las células beta y de diabetes tipo 1, o ambas, en huéspedes con predisposición genética. También se ha sugerido la infección persistente en el páncreas, el intestino o las células mononucleares de la sangre periférica, con efectos immunomoduladores a distancia, pero los datos no son concluyentes. Asimismo, la infección persistente por estos virus se ha relacionado con varias enfermedades, incluyendo la esclerosis lateral amiotrófica, el síndrome

de Sjögren, el síndrome de fatiga crónica y tumores del aparato digestivo. La infección temprana por enterovirus se asoció con un menor riesgo de desarrollar leucemia linfocítica y leucemia mieloide en un gran estudio de cohortes retrospectivo taiwanés.

Las **infecciones neonatales** graves pueden producir necrosis, hemorragia, inflamación, endotelitis y enfermedad venooclusiva hepáticas, infiltrados inflamatorios mixtos, edema y necrosis en el miocardio; inflamación, hemorragia, gliosis, necrosis y lesión de la sustancia blanca; inflamación, hemorragia, trombosis y necrosis pulmonares, del páncreas y de las glándulas suprarrenales, así como coagulación intravascular diseminada. Las infecciones intrauterinas se caracterizan por placentitis e infección de múltiples órganos fetales, como el corazón, los pulmones y el cerebro.

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes circulantes específicos de tipo parece representar el aspecto fundamental de la respuesta inmunitaria que media la prevención contra las infecciones enterovíricas y la recuperación de estas. Se producen anticuerpos IgM, seguidos por anticuerpos IgA e IgG de larga duración, así como IgA secretora, que media la inmunidad mucosa. Aunque la reinfección local del aparato gastrointestinal es posible, la replicación suele ser limitada y no se asocia con enfermedad. Los experimentos *in vitro* y con animales sugieren que los anticuerpos heterotípicos pueden potenciar la enfermedad causada por un serotipo distinto. También hay pruebas que sugieren que concentraciones inferiores a las neutralizantes de anticuerpos específicos de serotipos pueden potenciar la infección por enterovirus A71 dependiente de anticuerpos. La defensa innata y celular (macrófagos y linfocitos T citotóxicos) podrían desempeñar un papel destacado en la recuperación de la infección. La respuesta celular alterada al enterovirus A71, incluido el consumo de linfocitos T y de las células citolíticas, se ha asociado a meningoencefalitis grave con o sin edema pulmonar.

La **hipogammaglobulinemia y la agammaglobulinemia predisponen a las infecciones graves, con frecuencia crónicas, por enterovirus**. De modo similar, los recién nacidos infectados durante el período perinatal que carecen de anticuerpos maternos específicos de tipo frente al virus infeccioso se encuentran en riesgo de sufrir una enfermedad grave. La enfermedad por enterovirus A71 aumenta después de los 6 meses de edad, cuando disminuyen los valores de anticuerpos maternos específicos de serotipo. Otros factores de riesgo de enfermedad significativa por enterovirus son una edad joven, inmunosupresión (posttransplante o enfermedad linfoide maligna) y, según estudios en modelos animales y/o ciertas observaciones epidemiológicas, el ejercicio, la exposición al frío, la desnutrición y el embarazo. Algunos genes específicos del HLA, polimorfismos génicos de la respuesta inmunitaria (p. ej., interleucina 10 e interferón γ), así como los valores bajos de vitamina A se han asociado con la susceptibilidad al enterovirus A71 y el desarrollo de enfermedades graves.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, desde una infección asintomática o enfermedad febril o respiratoria indiferenciada en la mayoría de los pacientes hasta cuadros graves menos frecuentes, como meningoencefalitis, miocarditis y sepsis neonatal. La mayoría de los pacientes que liberan virus son asintomáticos o presentan una enfermedad muy leve, aunque pueden actuar como fuente importante para la diseminación de la infección. La enfermedad sintomática suele ser más frecuente en niños pequeños.

Enfermedad febril inespecífica

La enfermedad febril inespecífica es la manifestación sintomática más frecuente de las infecciones enterovíricas, sobre todo en lactantes y niños pequeños. Son difíciles de diferenciar clínicamente de infecciones graves, como la infección del tracto urinario, la bacteriemia y la meningitis bacteriana, que a menudo requieren hospitalización con pruebas diagnósticas y la administración de un tratamiento empírico en los lactantes de menor edad por sospecha de infección bacteriana.

La enfermedad suele comenzar con la aparición brusca de fiebre, en general de 38,5-40 °C, malestar general e irritabilidad. Los síntomas asociados son letargo, anorexia, diarrea, náuseas y vómitos, molestias abdominales, exantema, faringitis y síntomas respiratorios. Los niños mayores pueden presentar cefalea y mialgias. Los signos en la exploración suelen ser inespecíficos y pueden consistir en conjuntivitis leve, eritema leve de la faringe y linfadenopatía cervical. Es posible que se produzca meningitis, pero muchas veces faltan las características clínicas específicas, como hallazgos meníngeos o fontanela anterior abultada, distintivas de los casos con y sin meningitis en lactantes. La fiebre dura una media de 3 días y en ocasiones es bifásica. La duración de la enfermedad suele ser de 4-7 días, aunque puede oscilar entre 1 día y más de 1 semana. Por lo general, el recuento de leucocitos y otras pruebas de laboratorio habituales son normales, aunque puede observarse neutropenia transitoria. En un pequeño número de lactantes se ha observado una infección simultánea por enterovirus y bacterias, pero es infrecuente.

La enfermedad por enterovirus se puede asociar con una amplia variedad de manifestaciones cutáneas, como erupciones maculosas, maculopapulosas, urticariales, vesiculares y petequiales. Se han descrito casos raros de púrpura trombocitopénica idiopática y pitiriasis rosácea. En general, la frecuencia de manifestaciones cutáneas guarda una relación inversa con la edad. Los serotipos frecuentemente asociados con exantemas son los echovirus 9, 11, 16 y 25, los virus coxsackie A 2, 4, 6, 9 y 16 y los virus coxsackie B 3-5, así como el enterovirus A71. En ocasiones se pueden recuperar virus de lesiones cutáneas vesiculosas.

Enfermedad de mano-pie-boca

La **enfermedad de mano-pie-boca** es uno de los síndromes exantemáticos más característicos, y en la mayoría de los casos se debe a virus coxsackie A16, a veces en brotes numerosos, pero también se puede deber a enterovirus A71, virus coxsackie A 5, 6, 7, 9 y 10, virus coxsackie B 2 y 5 y a algunos echovirus. Suele ser una enfermedad leve, con o sin febrícula. Cuando la boca está afectada, la orofaringe se inflama y contiene vesículas dolorosas diseminadas por la lengua, la mucosa bucal, la pared faríngea posterior, el paladar, la encía y/o los labios (fig. 277.1), que se pueden ulcerar y dejar lesiones superficiales de 4-8 mm con eritema adyacente. También pueden aparecer lesiones maculopapulosas, vesiculares y/o pustulosas en los dedos de las manos y de los pies, los pies, las nalgas y las ingles (v. figs. 277.1 y 277.2). Suelen aparecer lesiones cutáneas en las manos y los pies, y son más comunes en las superficies dorsales, aunque también se encuentran a nivel palmoplantar. Las lesiones en manos y pies son generalmente blandas, vesículas de 3-7 mm que se resuelven en alrededor de 1 semana. Por lo general, las lesiones de las nalgas no se convierten en vesículas. Los exantemas vesiculosos diseminados descritos como **eczema coxsackium**



Fig. 277.1 A, Ampollas ovales en las palmas de un niño con la enfermedad de mano-pie-boca (infección por el virus coxsackie A16). B, Ampollas ovales en los pies de un niño con la enfermedad de mano-pie-boca. C, Erosión de la lengua en un niño con la enfermedad de mano-pie-boca. (De Weston WL, Lane AT, Morelli JG: Color textbook of pediatric dermatology, ed 3, St. Louis, 2002, Mosby, p. 109.)



Fig. 277.2 Enfermedad mano-pie-boca atípica. Exantema vesiculoampolloso en la nalga derecha y la parte posterior del muslo. (De Waldman A, Thomas L, Thacker S, et al: Vesiculobullous eruption as an atypical hand, foot, and mouth presentation, J Pediatr 179:273, 2016, Fig. B.)

pueden complicar un eczema previo. El virus coxsackie A16, en particular, es responsable de complicaciones relativamente graves de la enfermedad mano-pie-boca atípica (y herpangina), que afectan a los adultos y los niños, caracterizadas por fiebre, exantema generalizado (cara, zonas proximales de las extremidades y el tronco, además de las manos, los pies y las nalgas), dolor, deshidratación y descamación de las palmas y las plantas (fig. 277.2). Tras las infecciones por el virus coxsackie A6 y otros virus coxsackie se ha observado **onicomadesis** (descamación ungual). La enfermedad de mano-pie-boca causada por enterovirus A71 puede estar asociada a afectación neurológica y cardiopulmonar, sobre todo en los niños pequeños (v. más adelante en la sección «Manifestaciones neurológicas»). La enfermedad mano-pie-boca causada por el virus coxsackie A16 también puede estar ocasionalmente asociada con complicaciones como la encefalitis, la parálisis flácida aguda, la miocarditis, la pericarditis y el shock.

Herpangina

La **herpangina** se caracteriza por un comienzo súbito de fiebre, faringitis, disfagia y lesiones dolorosas características en la pared faríngea posterior. La temperatura oscila entre normal y 41 °C, y tiende a ser mayor en los pacientes más jóvenes. Es posible que aparezcan cefalea y dolor de espalda en niños mayores, y en el 25% de los casos se producen vómitos y dolor abdominal. Las lesiones características, que aparecen en los pilares amigdalinos anteriores, el paladar blando, la úvula, las amígdalas, la pared faríngea posterior y, en ocasiones, las superficies bucales posteriores son vesículas y úlceras pequeñas, de 1-2 mm, que aumentan de tamaño durante 2-3 días, hasta llegar a 3-4 mm, y están rodeadas por anillos eritematosos de un diámetro de hasta 10 mm. El número de lesiones puede ser de 1 a más de 15, pero frecuentemente es de alrededor de 5. El resto de la faringe tiene un aspecto normal o muy poco eritematoso. La mayoría de los casos son leves y cursan sin complicaciones. Sin embargo, puede producirse deshidratación debido a la disminución de la ingesta oral y a veces se asocian con meningitis aséptica u otros cuadros más graves. En general, la fiebre dura 1-4 días y los síntomas se resuelven en 3-7 días. Hay varios enterovirus que pueden causar herpangina, como el enterovirus A71, aunque los virus coxsackie A son los implicados con más frecuencia.

Manifestaciones respiratorias

Los síntomas respiratorios, como faringitis y coriza, suelen acompañar a las infecciones enteroviricas y, en algunos casos, dominan el cuadro clínico. Pueden encontrarse síntomas respiratorios de vías altas, sibilancias, exacerbación del asma, apnea, dificultad respiratoria, neumonía, otitis media,

bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, parotiditis y faringoamigdalitis, en ocasiones con exudado. Las infecciones de vías respiratorias bajas son más prevalentes en pacientes inmunocomprometidos. Se han observado cada vez más brotes y agrupamientos de casos de afectación respiratoria grave, con neumonía y sibilancias (tanto en niños con antecedentes de asma como en niños sanos) asociados a varias estirpes de enterovirus D68.

La **pleurodinia (enfermedad de Bornholm)**, causada sobre todo por virus coxsackie B 3, 5, 1 y 2 y echovirus 1 y 6, es una entidad clínica epidémica o esporádica caracterizada por dolor torácico paroxístico debido a miositis con afectación de los músculos de la pared abdominal y torácica. Durante las epidemias, que se producen cada 10-20 años, afecta a niños y adultos, pero la mayoría de los casos ocurre en personas menores de 30 años de edad. Al malestar general, las mialgias y la cefalea, les sigue un comienzo súbito de fiebre y dolor pleurítico espasmódico, que se suele localizar en el tórax o el abdomen superior, y se agrava con la tos, el estornudo, la respiración profunda u otros movimientos. Los espasmos duran desde pocos minutos hasta varias horas, y el dolor puede ser intenso, con respiraciones a menudo rápidas, superficiales y ruidosas, lo que sugiere neumonía o inflamación pleural. Durante los episodios de dolor se nota un roce de fricción pleural en menos del 10% de los pacientes. Las radiografías de tórax suelen ser normales, pero en ocasiones se aprecian infiltrados pulmonares o derrames pleurales. El dolor localizado en el abdomen suele ser espasmódico, lo que sugiere un cólico, obstrucción intestinal, apendicitis o peritonitis. El dolor suele durar 3-6 días, pero puede persistir hasta semanas. Los síntomas pueden producirse siguiendo un patrón bifásico o, menos frecuentemente, de forma recurrente, con menos fiebre en las recurrencias. La pleurodinia se puede asociar con meningitis, orquitis, miocarditis o pericarditis.

En los pacientes con encefalitis por enterovirus A71 puede aparecer un edema no cardiógeno o hemorragia pulmonar y/o neumonitis intersticial potencialmente mortales.

Manifestaciones oculares

Las epidemias de **conjuntivitis hemorrágica aguda** suelen deberse a enterovirus D70 y al virus coxsackie A24/A24 variante. Las epidemias son explosivas y se caracterizan por un alto grado de contagio, se extienden sobre todo por contacto ojo-mano-fomito-ojo. Los niños de edad escolar, los adolescentes y los adultos de 20-50 años de edad experimentan las tasas de ataque más altas. La enfermedad se caracteriza por un comienzo súbito de dolor ocular intenso asociado con fotofobia, visión borrosa, lagrimo, eritema y congestión de las conjuntivas, edema palpebral, linfadenopatía preauricular y, en algunos casos, hemorragias subconjuntivales y queratitis punteada superficial. La hemorragia subconjuntival es el sello distintivo de los casos de enterovirus D70 (más del 70%), pero es más rara en las infecciones por virus coxsackie. El exudado ocular es inicialmente seroso, pero en caso de infección bacteriana secundaria se convierte en mucopurulento. Los síntomas sistémicos, como la fiebre y la cefalea, se producen en más del 20% de los casos; a veces aparece un cuadro clínico sugestivo de fiebre faringoconjuntival. La recuperación suele ser completa en cuestión de 1-2 semanas. En ocasiones hay polirradiculoneuropatía o parálisis flácida aguda tras la infección por enterovirus D70. En la etiología de la queratoconjuntivitis se han visto implicados en ocasiones otros enterovirus.

La **uveítis epidémica y esporádica** en lactantes causada por los subtipos de enterovirus 11 y 19 puede asociarse a complicaciones graves, como destrucción del iris, cataratas y glaucoma. Los enterovirus se han implicado en algunos casos de coriorretinitis, uveoretinitis, neuritis óptica y maculopatía idiopática aguda unilateral.

Miocarditis y pericarditis

Los enterovirus producen alrededor del 25-35% de los casos de miocarditis y pericarditis con causa identificada (v. caps. 466 y 467). Los virus coxsackie B son la causa más habitual, aunque también pueden estar implicados los coxsackie A y los echovirus. Los adolescentes y los adultos jóvenes (en especial, los varones físicamente activos) se ven afectados de forma desproporcionada. La miopericarditis puede ser la manifestación dominante de la enfermedad o formar parte de un cuadro diseminado, como sucede en los recién nacidos. La enfermedad oscila desde formas relativamente leves a graves. Los síntomas de las vías respiratorias altas suelen preceder a la fatiga, disnea, dolor torácico, insuficiencia cardiaca congestiva y arritmias. Las presentaciones pueden asemejarse a las del infarto de miocardio; en otros casos, la enfermedad debutá con muerte súbita (incluido un síndrome de muerte súbita aparente del lactante). Un roce de fricción pericárdico indica la afectación del pericardio. La radiografía de tórax suele mostrar cardiomegalia y el ecocardiograma puede confirmar la dilatación ventricular, la contractilidad disminuida, el

derrame pericárdico o ambos. El electrocardiograma a menudo muestra anomalías del segmento ST, de la onda T y/o del ritmo, y las enzimas miocárdicas suelen estar elevadas en suero. La mortalidad aguda de la miocarditis por enterovirus es del 0-4%. La recuperación es completa, sin incapacidad residual en la mayoría de los pacientes. En ocasiones puede producirse una miocardiopatía crónica, microaneurismas ventriculares inflamatorios o pericarditis constrictiva. El papel de la infección enterovírica persistente en la miocardiopatía dilatada crónica es controvertido. La infección por enterovirus se ha implicado en la aparición de complicaciones cardíacas tardías después de un trasplante de miocardio y crisis coronarias agudas, como infarto de miocardio, endocarditis y miocardiopatía del periparto. La disfunción cardiopulmonar observada en las epidemias de enterovirus A71 se ha producido sobre todo sin signos de miocarditis y puede tener un origen neurológico; sin embargo, también se han descrito casos de miocarditis verdadera.

Manifestaciones gastrointestinales y genitourinarias

Los síntomas gastrointestinales, como emesis (sobre todo en los casos con meningitis), diarrea, que pocas veces es grave, y dolor abdominal, son frecuentes, aunque no suelen ser características dominantes. Se ha observado diarrea, hematoquecia, neumatisis intestinal y enterocolitis necrosante en lactantes prematuros infectados durante epidemias en unidades neonatales. Se ha implicado a la infección por enterovirus como una causa de gastritis aguda y crónica, invaginación, inflamación intestinal crónica en pacientes con hipogammaglobulinemia, de hepatitis esporádica en niños sanos, hepatitis grave en recién nacidos y pancreatitis que puede dar lugar a una insuficiencia pancreática exocrina transitoria.

Los virus coxsackie B son la segunda causa de orquitis, más frecuente en adolescentes, por detrás tan solo del virus de la parotiditis. La enfermedad suele ser bifásica; después de la fiebre y la pleurodynia o la meningitis, a las 2 semanas aparece una orquitis, a menudo con epididimitis. Los enterovirus también se han implicado en casos de nefritis y nefropatía IgA.

Manifestaciones neurológicas

Los enterovirus son la causa más frecuente de **meningitis** vírica en las poblaciones inmunizadas contra la parotiditis y suponen más del 90% de los casos en los que se identifica el patógeno causal. La meningitis es especialmente habitual en lactantes, sobre todo en los menores de 3 meses, y a menudo en epidemias comunitarias. Los serotipos identificados de forma habitual son los virus coxsackie B 2-5, echovirus 4, 6, 7, 9, 11, 13, 16 y 30, y los enterovirus D70 y D71. La mayoría de los casos en lactantes y niños pequeños son leves y cursan sin signos meníngeos específicos, mientras que la rigidez de nuca es evidente en más de la mitad de los niños mayores de 1-2 años. Existe fiebre en el 50-100% de los casos, y puede estar acompañada de irritabilidad, malestar general, cefalea, fotofobia, náuseas, vómitos, anorexia, letargo, hipotonía, exantema, tos, rinorrea, faringitis, diarrea y/o migrañas. Algunos cuadros son bifásicos, con fiebre y síntomas inespecíficos durante algunos días y reaparición posterior de la fiebre con signos meníngeos unos días después. La fiebre se suele resolver en 3-5 días, y los otros síntomas en lactantes y niños pequeños, al cabo de 1 semana. En adultos, los síntomas tienden a ser más intensos y duraderos. Los hallazgos en el LCR comprenden pleocitosis (en general, menos de 500 leucocitos/mm³, pero, en ocasiones, hasta 1.000-8.000 leucocitos/mm³, entre los que a menudo predominan los polimorfonucleares durante las primeras 48 horas y los mononucleares más adelante), niveles de glucosa normales o ligeramente bajos (un 10% por debajo de 40 mg/dl) y concentraciones de proteínas normales o ligeramente aumentadas (en general, menos de 100 mg/dl). *Los parámetros del LCR son normales en más de la mitad de los lactantes a pesar de la detección de enterovirus en el LCR y podrían también ser normales en niños mayores poco después del inicio de la enfermedad.* En alrededor del 10% de los niños pequeños se producen complicaciones agudas, como crisis convulsivas simples y complejas, obnubilación, hipertensión intracraneal, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, ventriculitis, arteriopatía cerebral transitoria y coma. El pronóstico a largo plazo es bueno en la mayoría de los niños con meningitis, incluso en aquellos con complicaciones agudas.

Los enterovirus también producen al menos el 10-20% o más de las **encefalitis** con causa identificada. Los serotipos implicados con frecuencia comprenden los echovirus 3, 4, 6, 9 y 11, los virus coxsackie B 2, 4 y 5, coxsackie A9 y el enterovirus A71. Después de los síntomas inespecíficos iniciales, la encefalitis progresiona a un cuadro de encefalopatía caracterizado por confusión, debilidad, letargo y/o irritabilidad. Los síntomas suelen ser generalizados, aunque en ocasiones se pueden encontrar signos focales como crisis convulsivas motoras focales, hemicoreea, ataxia cerebe-

losa aguda, afasia, síntomas extrapiramidales y/o anomalías radiológicas localizadas. Es frecuente la presencia de signos meníngeos e índices de LCR similares a los de la meningitis por enterovirus, lo que lleva a la caracterización de la mayoría de los casos como **meningoencefalitis**. La gravedad oscila desde una alteración del nivel de conciencia hasta el coma y el estado de descerebración; los cuadros más graves pueden ir seguidos de secuelas neurológicas a largo plazo (epilepsia, debilidad, parálisis de pares craneales, espasticidad, retraso psicomotor e hipoacusia) o del fallecimiento. En pocas ocasiones se han observado casos de infección persistente o recidivante.

Las epidemias en Asia y Australia por el enterovirus A71, y en menor medida por el virus coxsackie A16, se han caracterizado por la presencia de manifestaciones neurológicas. Muchos de los niños afectados presentaban enfermedad de mano-pie-boca, algunos tenían herpangina y otros no mostraban manifestaciones mucocutáneas. Los síndromes neurológicos observados en algunos de los niños fueron meningitis, meningoencefalitis, **parálisis flácida aguda**, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, encefalomielitis diseminada aguda, ataxia cerebelosa, síndrome de opsoclono-mioclono, hipertensión intracraneal benigna y **encefalitis troncoencefálica (rombencefalitis)** con afectación del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo). La rombencefalitis por enterovirus A71 se caracteriza por mioclonia, vómitos, ataxia, nistagmo, temblor, anomalías de los pares craneales y disfunción neurovegetativa, con observación de las lesiones del tronco del encéfalo, el tálamo y el cerebelo en la RM. Aunque en algunos casos la enfermedad fue leve y reversible, en otros se observó una progresión rápida a edema y hemorragia pulmonar no cardiogénica (presuntamente neurogénica), insuficiencia cardiopulmonar, *shock* y coma. Se ha comunicado una mortalidad alta, sobre todo en niños menores de 5 años, y en especial en menores de 1 año. Se han descrito déficits neurológicos entre los niños supervivientes, como hipovenitilación central, disfunción bulbar, retraso del neurodesarrollo, defectos cerebelosos, síntomas relacionados con déficit de atención/hiperactividad, así como debilidad persistente en las extremidades y atrofia muscular, sobre todo en los pacientes que tuvieron insuficiencia cardiopulmonar o parálisis flácida aguda durante su enfermedad aguda. Aunque los casos más graves se han asociado a enterovirus A71, otros serotipos de enterovirus han dado lugar a cuadros clínicos parecidos (p. ej., virus coxsackie A16 y B5, echovirus 7).

Los pacientes con **déficit de anticuerpos o inmunodeficiencias combinadas** (incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la leucemia linfocítica aguda y el trasplante) y los pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 presentan riesgo de **meningoencefalitis crónica por enterovirus** o, con menor frecuencia, aguda. La primera es más frecuente y se caracteriza por anomalías persistentes del LCR, detección de virus durante años en LCR o en tejido cerebral y encefalitis recidivante con o sin deterioro neurológico progresivo, con deterioro insidioso intelectual o de la personalidad, alteración del nivel de conciencia, crisis convulsivas, debilidad motora e hipertensión intracraneal. Aunque la enfermedad puede tener altibajos, los déficits suelen ser progresivos y, en último término, pueden resultar mortales o causar secuelas a largo plazo. También puede aparecer un **síndrome similar a la dermatomiositis**, hepatitis, artritis o miocarditis, así como una infección diseminada. La frecuencia de la meningoencefalitis enterovírica crónica ha disminuido gracias a la sustitución profiláctica de anticuerpos con inmunoglobulina intravenosa en dosis elevadas en pacientes agammaglobulinémicos.

Varios enterovirus no polio, incluyendo los enterovirus D68, D70, A71, los virus coxsackie A7 y A24 y coxsackie B, así como varios echovirus, se han asociado a **parálisis flácida aguda** con debilidad motora por la afectación de las células del asta anterior. **Mielitis flácida aguda** es un término que se utiliza para designar el síndrome clínico de debilidad aguda de las extremidades flácidas con anomalías en la RM longitudinal en la materia gris de la médula espinal. Las anomalías neurológicas son precedidas comúnmente por una enfermedad prodromática respiratoria o gastrointestinal febril alrededor de 1 semana antes del comienzo. El compromiso de las extremidades tiende a ser asimétrico y varía de una a cuatro extremidades, con una gravedad que va de una debilidad leve a una parálisis completa. Se ha descrito una disfunción de los nervios craneales, incluida la parálisis bulbar, y una insuficiencia respiratoria que requiere asistencia respiratoria, similar a la poliomielitis por poliovirus, en los casos de mielitis flácida aguda asociada con el enterovirus D68. La afectación sensorial, la encefalopatía, las convulsiones y los cambios en la imagen supratentorial son poco comunes. Se pueden observar mejoras funcionales con el tiempo, pero con frecuencia persiste la atrofia muscular con debilidad de las extremidades y algún grado de discapacidad.

Otros síndromes neurológicos consisten en ataxia cerebelosa, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré (incluyendo la variante de

Miller-Fisher) y la polineuropatía axonal, encefalomielitis diseminada aguda, neuritis periférica, neuritis óptica, hipoacusia súbita, acúfenos o trastornos del oído interno como la neuritis vestibular, así como otras neuropatías craneales.

Miositis y artritis

Aunque la presencia de mialgia es habitual, solo en pocas ocasiones se ha comunicado la existencia de signos directos de afectación muscular, con rabdomiolisis, tumefacción muscular, miositis focal y polimiositis. Se puede observar un síndrome similar a la dermatomiositis y artritis en los pacientes con hipogammaglobulinemia infectados por enterovirus. Es infrecuente que los enterovirus causen artritis en huéspedes sanos.

Infecciones neonatales

Las infecciones neonatales son relativamente frecuentes, con una incidencia de enfermedad clínica comparable o superior a la de las infecciones neonatales sintomáticas por virus del herpes simple, citomegalovirus y estreptococo del grupo B. La infección suele deberse a virus coxsackie B 2-5 y echovirus 6, 9, 11 y 19, aunque se han implicado muchos serotipos de enterovirus en los últimos años, como el coxsackie B1 y el echovirus 30. Los enterovirus pueden adquirirse por vía vertical antes, durante o después del parto (incluida la posible transmisión por la lactancia materna), así como de forma horizontal de otros miembros de la familia, o por transmisión en unidades neonatales (esporádica o epidémica). La infección intrauterina se puede asociar con muerte fetal, anasarca fetal no inmunitario y enfermedad neonatal, además de haberse relacionado con anomalías congénitas, prematuridad, crecimiento intrauterino retardado y bajo peso al nacer, secuelas del neurodesarrollo, enfermedad y fallecimiento neonatales inexplicados, así como aumento del riesgo de diabetes tipo 1 y esquizofrenia.

La mayoría de infecciones neonatales son asintomáticas, y las manifestaciones clínicas van desde una enfermedad febril benigna hasta un cuadro multisistémico grave. La mayoría de los recién nacidos afectados nace a término y estaba previamente bien. Los antecedentes maternos suelen revelar una enfermedad vírica reciente antes o inmediatamente después del parto, con fiebre y dolor abdominal. Los síntomas neonatales pueden aparecer a veces ya en el primer día de vida; en general, la enfermedad grave comienza dentro de las dos primeras semanas de vida. Las anomalías frecuentes comprenden fiebre o hipotermia, irritabilidad, letargo, anorexia, exantema (por lo general, maculopapuloso, en ocasiones petequial o papulovesiculoso), ictericia, síntomas respiratorios, apnea, hepatomegalia, distensión abdominal, vómitos, diarrea e hipoperfusión. En la mayoría de los pacientes, la evolución es benigna, la fiebre desaparece en una media de 3 días y los otros síntomas en alrededor de 1 semana. En ocasiones se observa un curso bifásico. Una minoría de los pacientes tiene una enfermedad grave, dominada por cualquier combinación de sepsis, meningoencefalitis, miocarditis, hepatitis, coagulopatía y neumonitis. La presencia de crisis convulsivas focales o complejas, abombamiento de la fontanela, rigidez de nuca o disminución del nivel de conciencia puede sugerir una meningoencefalitis. Se puede sospechar una miocarditis, muchas veces asociada a la infección por virus coxsackie B, en casos de taquicardia, disnea, cianosis y cardiomegalia. La hepatitis y la neumonitis se asocian más frecuentemente con una infección por echovirus, aunque pueden ocurrir con virus coxsackie B. En recién nacidos prematuros, puede predominar la clínica gastrointestinal. Las pruebas complementarias pueden revelar leucocitosis, trombocitopenia, pleocitosis del LCR, trastornos de la sustancia blanca del SNC, aumento de los niveles de transaminasas y de bilirrubina, coagulopatía, infiltrados pulmonares y cambios electrocardiográficos.

Las posibles complicaciones de la enfermedad neonatal grave comprenden necrosis del SNC y compromiso neurológico generalizado o focal, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio y pericarditis, necrosis e insuficiencia hepáticas, coagulopatía con hemorragia intracranal y en otros órganos, necrosis y hemorragia de las suprarrenales y neumonitis de evolución rápida e hipertensión pulmonar. Pocas veces se encuentran miositis, artritis, enterocolitis necrosante, secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome hemofagocítico con linfohistiocitosis, insuficiencia de la médula ósea y muerte súbita. La mortalidad entre los pacientes con enfermedad grave es significativa y, en la mayoría de los casos, guarda relación con hepatitis, complicaciones hemorrágicas, miocarditis o neumonitis.

La mayoría de los supervivientes de una infección neonatal grave experimenta una resolución progresiva de la disfunción hepática y cardíaca, aunque pueden desarrollarse trastornos cardíacos residuales en forma de una miocarditis calcificada crónica y aneurisma ventricular. La meningoencefalitis se puede asociar con secuelas, como alteraciones del habla y el lenguaje, defectos cognitivos, espasticidad, hipotonía o debilidad, trastornos convulsivos, microcefalia o hidrocefalia y anomalías oculares. Sin embargo, la mayoría de los supervivientes no parecen sufrir secuelas a largo plazo. Los

factores de riesgo de enfermedad grave comprenden el comienzo de esta durante los primeros días de vida, enfermedad materna justo antes o después del parto, prematuridad, sexo masculino, infección por echovirus 11 o virus coxsackie B, positividad del cultivo virológico, ausencia de anticuerpos neutralizantes contra el virus infeccioso e indicios de hepatitis grave y/o enfermedad multisistémica.

Receptores de trasplante y pacientes con cáncer

En los receptores de trasplante de células progenitoras y de órganos sólidos se han descrito infecciones enterovíricas graves y/o prolongadas, como neumonía progresiva, diarrea grave, pericarditis, insuficiencia cardíaca, meningoencefalitis y enfermedad diseminada. Además, se han comunicado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica, meningitis, encefalitis y miocarditis en niños con cáncer y en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-CD20. En ambos grupos, estas infecciones muestran una mortalidad elevada.

DIAGNÓSTICO

Los datos indicativos de una infección por enterovirus consisten en hallazgos característicos, como las lesiones de la enfermedad de mano-pie-boca o de herpangina, una estacionalidad concordante, brote comunitario conocido y exposición a enfermedad compatible con enterovirus. En el recién nacido, los antecedentes maternos de fiebre, malestar general y/o dolor abdominal cerca del parto, durante la estación de enterovirus, son sugestivos.

Tradicionalmente, la infección por enterovirus se ha confirmado con cultivos virales con una combinación de líneas celulares. La sensibilidad del cultivo es del orden del 50-75% y aumenta si se cultivan muestras de varios sitios (p. ej., LCR más muestras de orofaringe o recto en los niños con meningitis). En recién nacidos se ha observado una sensibilidad significativa (30-70%) cuando se cultivan muestras de sangre, orina y LCR, además de frotis de las mucosas. Una limitación principal del cultivo es la incapacidad de la mayoría de los virus coxsackie A para crecer en él. El rendimiento del cultivo también puede estar limitado por la presencia de anticuerpos neutralizantes en las muestras de pacientes, la manipulación incorrecta de estas o la insensibilidad de las líneas celulares usadas. El cultivo es relativamente lento y, por lo general, se requieren 3-8 días para detectar el crecimiento. En general, el cultivo de un enterovirus en la muestra tomada en cualquier lugar se puede considerar una prueba de infección reciente; sin embargo, el aislamiento en el recto o en las heces también puede reflejar una excreción más remota. De modo similar, el aislamiento en muestras de una zona mucosa puede sugerir una asociación con la enfermedad, mientras que el aislamiento a partir de muestras de un lugar normalmente estéril (LCR, sangre o un tejido) proporciona una prueba más concluyente de relación causal. La identificación del serotipo mediante tinción de anticuerpos específicos del serotipo o mediante neutralización de la cepa viral solo suele ser necesaria para la investigación de brotes epidémicos, ante alguna manifestación patológica inusual, para el seguimiento o para distinguir entre enterovirus no polio y poliovirus (de tipo vacunal o salvaje).

El análisis directo de ácidos nucleicos ha reemplazado el cultivo debido a su mayor sensibilidad y resultados más rápidos. La detección mediante RT-PCR de áreas muy conservadas del genoma enterovírico identifica la mayoría de los enterovirus, en LCR, suero, orina y exudados conjuntival, nasofaríngeo, orofaríngeo, traqueal y rectal, así como heces, muestras de sangre seca y tejidos como miocardio, hígado y cerebro. Sin embargo, los parechovirus estrechamente relacionados no son detectados por la mayoría de cebadores de la RT-PCR de enterovirus. La sensibilidad y la especificidad de la RT-PCR son elevadas, con resultados disponibles en tan solo 1 hora. Se han desarrollado análisis en tiempo real de PCR cuantitativa y de PCR anidada, con una mayor sensibilidad, así como análisis de PCR múltiple con contenido de enterovirus y análisis de amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos (NASBA), amplificación isotérmica basada en bucles de transcripción inversa, PCR de cultivos enriquecidos y PCR basada en micromatrizes. Los resultados de la PCR en muestras de LCR de niños con meningitis y en pacientes hipogammaglobulinémicos con meningoencefalitis crónica suelen ser positivos, incluso en los casos con cultivos negativos. Se ha demostrado que la PCR sistemática en el análisis de LCR de lactantes y niños pequeños con sospecha de meningitis durante la temporada de enterovirus disminuye el número de pruebas diagnósticas, la duración de la estancia en el hospital, el uso de antibióticos y el coste global. La PCR de aspirados traqueales de niños con miocarditis muestra una buena concordancia con las muestras miocárdicas. En los recién nacidos y en los lactantes de menor edad enfermos, la PCR del suero y la orina logra un rendimiento mayor que el cultivo. La carga viral en los

neonatos se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, y el ácido nucleico viral puede persistir en la sangre de los recién nacidos sumamente graves hasta 2 meses.

El análisis de secuencia de ácidos nucleicos amplificados puede usarse para la identificación serotípica y el análisis filogenético, así como para establecer un nexo de transmisión entre los casos. También se han desarrollado análisis de PCR específicos de serotipo (enterovirus A71, enterovirus D68 y virus coxsackie A16). En el caso del enterovirus A71, el rendimiento de muestras distintas al LCR o la sangre (frotis orofaríngeo, nasofaríngeo, rectal, de vesículas y del tejido del SNC) es mayor que el de las muestras de LCR y la sangre, que pocas veces son positivas para el virus. El enterovirus D68 se detecta más fácilmente en muestras respiratorias (es decir, lavado nasal o hisopo nasofaríngeo) en comparación con las muestras de heces/rectales o LCR. Cabe destacar que los análisis de PCR múltiple respiratoria disponibles en el mercado generalmente son incapaces de distinguir los enterovirus (incluido el enterovirus D68) de los rinovirus. También se han diseñado análisis de detección de抗原s frente a serotipos específicos, como el enterovirus A71 con anticuerpos monoclonales.

Las infecciones enteroviricas se pueden detectar serológicamente al observar un aumento en el suero o el LCR de los títulos de anticuerpos neutralizantes, fijadores del complemento, por análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o de otros anticuerpos específicos de tipo, o mediante detección de anticuerpos IgM específicos de serotipo. Sin embargo, las pruebas serológicas exigen una sospecha diagnóstica del serotipo causante de la infección o una prueba con una elevada reactividad cruzada. La sensibilidad y la especificidad pueden ser bajas, y en ocasiones existe una reactividad cruzada entre los serotipos. En general, excepto para los estudios epidemiológicos o en los casos graves con signos característicos de serotipo (p. ej., el enterovirus 71), la serología es menos útil que el cultivo vírico o la detección de ácidos nucleicos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de las infecciones enteroviricas varía en función de la presentación clínica (tabla 277.2).

Los **parechovirus humanos**, miembros de la familia Picornaviridae, son los causantes de numerosas manifestaciones similares a las de los enterovirus no polio. Son virus ARN pequeños que se clasificaban originalmente como echovirus. Se han identificado 19 parechovirus que infectan a humanos; los serotipos 1 y 3 son los principales causantes de infección sintomática. Las epidemias por parechovirus aparecen en la misma estación que las infecciones por enterovirus, con un patrón bienal de circulación en Europa. Se han descrito brotes en el entorno de las guarderías. En los lactantes pequeños, los parechovirus pueden causar una enfermedad similar a la sepsis, similar a la enfermedad por enterovirus, y son una causa común y poco reconocida de meningoencefalitis viral. Los lactantes con infección del SNC por parechovirus pueden mostrar, con mayor frecuencia que los infectados por echovirus, ausencia de pleocitosis en el LCR. También hay una mayor incidencia de anomalías en la RM de la materia blanca y déficits en el desarrollo neurológico a largo plazo con la encefalitis por parechovirus en

comparación con la encefalitis por enterovirus. Rara vez se han identificado parechovirus en casos de hepatitis o miocarditis. Las infecciones en niños mayores a menudo no se reconocen o causan enfermedades febriles, respiratorias o gastrointestinales agudas y benignas con pocos hallazgos específicos.

En los lactantes con sospecha de infección enterovírica debe considerarse también la posibilidad de una infección por parechovirus, ya que ambas son indistinguibles. La presencia de un cuadro clínico de exantema característico que afecta a las extremidades con eritema palmoplantar o leucopenia periférica en un contexto de fiebre alta durante la temporada de verano y otoño también debe hacer que se considere la infección por parechovirus. El diagnóstico de la infección por parechovirus se confirma mediante la PCR específica para parechovirus humanos en el LCR, la sangre, las heces y las muestras orofaríngeas o nasofaríngeas.

TRATAMIENTO

El tratamiento es de soporte, dado que no existe un tratamiento específico de las infecciones por enterovirus. Los recién nacidos y los lactantes de menor edad con enfermedad febril inespecífica, así como los niños con meningitis, requieren con frecuencia evaluaciones diagnósticas para descartar una infección bacteriana o por el virus del herpes simple, así como su hospitalización para realizar las pruebas. Los recién nacidos con enfermedad grave, los lactantes y los niños con manifestaciones de la enfermedad preocupantes (p. ej., miocarditis, enfermedad neurológica y/o cardiopulmonar por enterovirus A71, insuficiencia respiratoria por enterovirus D68 y miliatitis flácida aguda) pueden requerir medidas de soporte cardiorrespiratorio. La milrinona se ha sugerido como un fármaco especialmente útil en caso de afectación cardiopulmonar grave por enterovirus A71. En recién nacidos con insuficiencia hepática o cardiaca progresiva se ha empleado el trasplante de ambos órganos.

Se ha indicado el uso de inmunoglobulina como tratamiento de infecciones enteroviricas, por dos razones principales: la respuesta inmunitaria humoral a los enterovirus es una defensa clave contra la infección, y la falta de anticuerpos neutralizantes representa un factor de riesgo para sufrir una infección sintomática. Los productos de inmunoglobulinas contienen anticuerpos neutralizantes frente a muchos de los serotipos circulantes habituales, aunque los títulos varían con el serotipo y en los diferentes productos. Se han comunicado casos aislados sin grupo control de utilización de inmunoglobulina intravenosa o de plasma materno obtenido durante la convalecencia para tratar a recién nacidos con enfermedad grave con resultados variables. El único ensayo controlado aleatorizado que se ha publicado fue demasiado pequeño para demostrar beneficios clínicos significativos, aunque los recién nacidos que recibieron inmunoglobulina con títulos neutralizantes altos contra sus propias cepas tuvieron períodos más breves de viremia y viruria. Se ha usado la inmunoglobulina intravenosa e intraventricular para tratar a pacientes hipogammaglobulinémicos con meningoencefalitis enterovírica crónica, así como por vía intravenosa en pacientes oncológicos que tenían infecciones graves, con éxito variable. La inmunoglobulina intravenosa y los corticoides se han usado en pacientes con enfermedad neurológica asociada tanto al enterovirus A71 como al

Tabla 277.2 Diagnóstico diferencial de las infecciones por enterovirus

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	PATÓGENOS BACTERIANOS	PATÓGENOS VÍRICOS
Enfermedad febril inespecífica	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, <i>Neisseria meningitidis</i>	Virus de la gripe, virus del herpes humano 6 y 7, parechovirus humano
Exantemas/enantemas	Estreptococo del grupo A, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>N. meningitidis</i>	Virus del herpes simple, adenovirus, virus de la varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, virus del sarampión, virus de la rubéola, virus del herpes humano 6 y 7, parechovirus humano
Enfermedad respiratoria/conjuntivitis	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (no tipificable y tipo b), <i>N. meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Adenovirus, virus de la gripe, virus respiratorio sincitial, virus parainfluenza, rinovirus, metapneumovirus humano, coronavirus
Miocarditis/pericarditis	<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> tipo b, <i>M. pneumoniae</i>	Adenovirus, virus de la gripe, parvovirus, citomegalovirus
Meningitis/encefalitis	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> tipo b, <i>N. meningitidis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	Virus del herpes simple, virus del Nilo Occidental, virus de la gripe, adenovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la parotiditis, virus de la coriomeningitis linfocítica, arbovirus, parechovirus humano
Infecciones neonatales	Estreptococos del grupo B, bacilos entéricos gramnegativos, <i>L. monocytogenes</i> , <i>Enterococcus</i>	Virus del herpes simple, adenovirus, citomegalovirus, virus de la rubéola, parechovirus humano

enterovirus D68 y a otros. Este uso combinado ha demostrado modificar el perfil de citocinas tras su administración en pacientes con encefalitis troncoencefálica por el enterovirus A71. En modelos animales se han obtenido resultados prometedores administrando títulos altos de inmunoglobulina frente al enterovirus A71 y actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos en regiones con enfermedad epidémica por este virus. Se han desarrollado y evaluado anticuerpos monoclonales contra el enterovirus A71 *in vitro* y en modelos animales. En un estudio retrospectivo se sugirió que el tratamiento de una supuesta miocarditis viral con inmunoglobulina se asociaba con una mejoría de la evolución, aunque en ese estudio no se hicieron diagnósticos virológicos. La evaluación de los corticoides, la ciclosporina y otros fármacos inmunosupresores en pacientes con miocarditis no ha proporcionado resultados concluyentes. Se han descrito casos aislados de tratamiento satisfactorio de la miocarditis enterovírica con interferón α , y el interferón β se asoció a la eliminación del virus y a una mejoría de la función cardiaca en pacientes con miocardiopatía crónica asociada con la persistencia del enterovirus o del genoma de adenovirus. La actividad del interferón α frente a enterovirus 71 se ha demostrado en modelos animales y en estudios *in vitro*, pero la potencia del interferón es variable.

Se están evaluando antivirales específicos que actúan sobre varias etapas clave del ciclo vital de los enterovirus, como la adhesión, la penetración, la decapsidación, la traducción, el procesamiento proteico, la actividad proteasa y la replicación. Los fármacos en desarrollo comprenden compuestos químicos con actividad farmacológica, ARN de interferencia pequeños y productos de sentido contrario de tipo ADN, análogos de nucleosídos purínicos, péptidos sintéticos, inhibidores enzimáticos de vías de transducción de señales, inductores de interferón y compuestos derivados de plantas. El pleconarilo inhibe la adhesión y decapsidación de los picornavirus (enterovirus y rinovirus). El uso de este fármaco oral se ha asociado con una pequeña aceleración de la resolución de los síntomas en algunos ensayos clínicos con niños y adultos diagnosticados de meningitis por enterovirus, así como con una resolución clínica ligeramente más rápida de las infecciones del tracto respiratorio superior por picornavirus. La experiencia en estudios sin grupo control sugiere posibles beneficios terapéuticos en las infecciones de alto riesgo. Se está realizando un ensayo clínico aleatorizado en recién nacidos con hepatitis grave, coagulopatía y/o miocarditis, en el que se sugieren posibles beneficios virológicos y clínicos del tratamiento. El pocapavir, un agente con un mecanismo de acción similar que se está desarrollando para el tratamiento de las infecciones por virus de la poliomielitis, se ha utilizado en un pequeño número de casos de sepsis grave por enterovirus neonatal. El vapendavir es otro inhibidor de la adhesión que se encuentra en ensayos clínicos para infecciones por rinovirus y tiene actividad *in vitro* contra los enterovirus (incluido el enterovirus A71), pero no ha entrado en los ensayos clínicos para infecciones por enterovirus. El pleconarilo, el pocapavir y el vapendavir no están actualmente disponibles para su uso clínico.

El diseño y la evaluación de posibles agentes terapéuticos frente al enterovirus A71 y enterovirus D68 son una prioridad. Los retos para el tratamiento de enterovirus A71 incluyen una actividad genotípica cruzada limitada de los compuestos candidatos y la elevada tasa de mutagenicidad que favorece la aparición de resistencias. La lactoferrina y la ribavirina han demostrado actividad en modelos *in vitro* y/o animales. Los agentes en investigación rupintrivir y V-7404, que inhiben la 3C-proteasa conservada entre muchos enterovirus y esencial para la infecciosidad, tienen una elevada actividad *in vitro*, incluso contra el enterovirus A71 y el enterovirus D68. El DAS181 es un fármaco en investigación, inhalado, con actividad de sialidasa que tiene actividad *in vitro* contra cepas de enterovirus D68 de reciente circulación. El antidepresivo fluoxetina interacciona con la proteína 2C del enterovirus y tiene actividad *in vitro* contra los enterovirus del grupo B y D; se ha utilizado anecdóticamente para la encefalitis crónica por enterovirus asociada a la agammaglobulinemia y la mielitis flácida aguda asociada al enterovirus D68. Un estudio retrospectivo no demostró eficacia en esta última situación.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

En la gran mayoría de las infecciones por enterovirus, el pronóstico es excelente. La morbilidad y la mortalidad se relacionan sobre todo con miocarditis, síndromes neurológicos, infecciones neonatales graves e infecciones en huéspedes inmunodepriorizados.

PREVENCIÓN

La primera línea de defensa es la prevención de la transmisión a través de la higiene, como el lavado de manos. Se debe evitar compartir utensilios y recipientes para beber, así como otros posibles fomites, y proceder a la desinfección de las superficies contaminadas. También es de suma utilidad evitar los entornos en los que hay probabilidades de exposición. La cloración adecuada del agua potable y de las piscinas puede ser esencial. Se deben tomar precauciones de contacto para todos los pacientes con infecciones por

enterovirus en el entorno hospitalario; también se deben incluir precauciones de contagio por gotas para los pacientes con patología respiratoria y, posiblemente, con infección por enterovirus A71. Se ha demostrado que las técnicas de control de la infección, como el aislamiento por cohortes, son eficaces para limitar los brotes epidémicos en las guarderías. La administración profiláctica de inmunoglobulina o plasma de convaleciente se ha utilizado en algunas epidemias en guarderías. Las intervenciones simultáneas para controlar la infección dificultan la determinación de la eficacia de esas estrategias.

Las embarazadas a punto de dar a luz deben evitar el contacto con personas que tengan una posible infección por enterovirus. Si una mujer gestante desarrolla un cuadro clínico atribuible a enterovirus, se aconseja no realizar un parto urgente, a menos que se tema un compromiso fetal o que no se pueda excluir una urgencia obstétrica. Por el contrario, puede ser ventajoso prolongar el embarazo y dar tiempo a que el feto adquiera de forma pasiva anticuerpos protectores de origen materno. No se han hecho pruebas sobre la administración profiláctica de inmunoglobulina (o plasma de madre convaleciente) a recién nacidos hijos de madres con infecciones por enterovirus.

La reposición de anticuerpos de mantenimiento con dosis altas de inmunoglobulina intravenosa en pacientes diagnosticados de hipogammaglobulinemia ha reducido la incidencia de meningoencefalitis por enterovirus crónica, aunque se producen infecciones esporádicas. Las vacunas inactivadas para prevenir las infecciones por enterovirus A71 han demostrado ser seguras y eficaces (más de un 90% contra la enfermedad de mano-pie-boca por enterovirus A71 y más de un 80% contra la enfermedad grave por enterovirus A71) en la fase 3 de los ensayos clínicos. Las vacunas inactivadas contra el enterovirus A71 han sido aprobadas para la prevención de la enfermedad grave de mano-pie-boca en China y están siendo estudiadas en otros países asiáticos. Otras estrategias de vacunación contra el enterovirus A71 están siendo investigadas, incluyendo la subunidad VP1 de la cápside basada en la proteína, el ADN y vacunas de vector, vacunas peptídicas combinadas, vacunas vivas atenuadas, partículas similares al virus, lactancia enriquecida con proteínas de la cápside del enterovirus VP1 o lactoferrina y el uso de vectores virales recombinantes capaces de expresar interferón γ . Entre los retos para el diseño de vacunas frente al enterovirus A71 están la circulación de múltiples tipos de enterovirus A71, la deriva antigenica, la recombinación viral y la posible reactividad cruzada inmunológica con el tejido cerebral.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 278 Parvovirus

William C. Koch

Los parvovirus son virus monocatenarios de ADN de tamaño pequeño que infectan a varias especies animales, como mamíferos, aves e insectos. Como grupo, estos virus comprenden varios patógenos animales relevantes. Hay cinco tipos diferentes de parvovirus que infectan a los seres humanos: los dependovirus, también denominados virus asociados a adenov (AAV), el parvovirus B19 (B19V), el bocavirus humano (HBoV), el parvovirus 4 (PARV4) y el bufavirus humano (HBuV). El B19V y el HBoV son los dos únicos parvovirus conocidos patógenos para los seres humanos. De ellos, el B19V es el mejor estudiado y el de mayor relevancia clínica de los parvovirus humanos, y es la causa del eritema infeccioso o quinta enfermedad. El bocavirus humano se ha descrito recientemente y constituye uno de los patógenos humanos emergentes.

ETIOLOGÍA

Los cinco parvovirus humanos se diferencian lo suficiente entre sí como para representar cinco géneros distintos dentro de la familia Parvoviridae. El B19V es un miembro del género *Erythroparvovirus*. El virus se compone de una cápside proteica icosaédrica sin envoltura, que contiene un genoma de ADN monocatenario de alrededor de 5,5 kb de longitud. Este virus es relativamente resistente al calor y a los disolventes. Desde el punto de vista antigenico, es distinto de otros parvovirus de mamíferos y existe un solo serotipo conocido, y se han descrito tres genotipos diferentes. El genoma relativamente pequeño del parvovirus no codifica una ADN polimerasa, de modo que requiere factores de la célula huésped presentes en la fase S tardía

o la coinfección con otro virus para replicar su ADN. El B19V se puede propagar eficazmente *in vitro* solo en células progenitoras eritropoyéticas CD36⁺ derivadas de médula ósea humana, sangre del cordón umbilical o sangre periférica.

El HBoV es un miembro del género *Bocaparvovirus*, y fue aislado por primera vez de muestras nasofaríngeas de niños con infecciones respiratorias en el año 2005. Se identificó usando la amplificación aleatoria de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y mediante métodos de secuenciación diseñados específicamente para detectar secuencias virales previamente desconocidas. El análisis de las secuencias génicas demostró semejanzas entre los parvovirus bovino y canino, y por este motivo se denominó bocavirus humano. Más tarde se identificaron otros tres HBoV en muestras de heces que se denominaron HBoV tipos 2, 3 y 4, junto a la cepa respiratoria aislada inicialmente, el HBoV1. La estructura de la cápside del HBoV y el tamaño del genoma son similares a los del B19V, pero la organización y la replicación genómica son diferentes (aunque no se ha caracterizado por completo hasta la fecha). El HBoV no puede propagarse en medios de cultivo celulares convencionales, pero ha crecido en sistemas de cultivo de células epiteliales de las vías respiratorias humanas pseudoestratificadas.

Los AAV son miembros del género *Dependoparvovirus* y fueron los primeros parvovirus en detectarse en los seres humanos. Inicialmente se consideraron contaminantes en preparados de adenovirus, y de ahí su designación como AAV. Más tarde fueron aislados directamente de muestras tisulares humanas y actualmente se conocen varios serotipos de AAV que infectan a seres humanos. Su ciclo vital es exclusivo y puede adoptar dos vías: 1) una infección lítica con replicación del ADN viral y producción de nuevos virus o 2) mediante integración viral en el ADN de la célula huésped. En presencia de un virus «colaborador», por lo general un adenovirus o un virus herpes, el AAV puede replicar su ADN, produce cápsides y libera nuevos viriones mediante lisis celular. En ausencia de infección de un virus colaborador, el genoma del AAV se integra en el ADN de la célula huésped. Esta característica ha suscitado interés por la posibilidad de que el AAV pueda convertirse en vector potencial para terapia génica. La infección por AAV en el ser humano es frecuente, si bien no hay ninguna asociación patológica conocida y tampoco hay pruebas de patogenicidad, por lo que en este capítulo no hablaremos más de este virus.

El PARV4 se identificó por primera vez en 2005 a partir de la sangre de un adulto con un «síndrome viral agudo», drogadicto por vía intravenosa y coinfectado con el virus de la hepatitis C. Posteriormente se ha aislado el virus en donantes de sangre y en plasma donado en varios países diferentes. Parece estar presente en aproximadamente el 3% de la sangre donada en Estados Unidos y en el 4% de las reservas de plasma. Actualmente no se ha demostrado ninguna asociación patológica ni síntomas clínicos asociados a la infección por este virus. Del mismo modo, el BuV es un parvovirus que se ha descubierto recientemente y que infecta a los seres humanos, pero su papel como patógeno es aún desconocido. Se identificó por primera vez en 2012 en las heces de niños de menos de 5 años con diarrea aguda. El BuV es miembro del género *Protoparvovirus*, y el PARV4 ha sido asignado a un nuevo género de parvovirus, *Tetraparvovirus*. Estamos a la espera de profundizar en el estudio de la epidemiología y de la relevancia clínica de ambos virus.

EPIDEMIOLOGÍA

Parvovirus B19

Las infecciones por parvovirus B19V son frecuentes y de distribución mundial. Las infecciones con síntomas clínicos, como el exantema del eritema infeccioso y las crisis aplásicas transitorias, son más frecuentes en niños de edad escolar y el 70% de los casos se produce a los 5-15 años de edad. Hay una incidencia máxima a finales del invierno y en primavera, aunque se dan infecciones esporádicas durante todo el año. La seroprevalencia aumenta con la edad; un 40-60% de los adultos muestra datos de infección previa.

La transmisión del B19V se produce por vía respiratoria, supuestamente a través de la difusión de gotitas grandes, por diseminación vírica nasofaríngea. La tasa de transmisión es del 15-30% entre los contactos domésticos susceptibles; infecta a las madres con más frecuencia que a los padres. En los brotes epidémicos de eritema infeccioso en las escuelas de educación primaria, las tasas de ataque secundario varían entre el 10 y el 60%. También se producen brotes nosocomiales, con tasas de ataque secundario del 30% entre los trabajadores sanitarios susceptibles.

Aunque la diseminación respiratoria es el principal modo de transmisión, el B19V se puede transmitir a través de la sangre y de hemoderivados, como se ha documentado en niños con hemofilia que recibían factor de coagulación de donantes múltiples. Dada la resistencia del virus a los disolventes, la transmisión por fomites puede ser significativa en el contexto de las guarderías y en otros grupos, pero todavía no se ha descrito.

Bocavirus humano

La mayoría de los estudios publicados han utilizado métodos moleculares para detectar el ADN del HBoV en secreciones respiratorias, muestras fecales, sangre y otros tejidos. Puede detectarse ADN del HBoV (HBoV1) en secreciones respiratorias de niños hospitalizados con infecciones de las vías respiratorias bajas (IVRB) agudas. Su prevalencia es mayor en niños de menos de 2 años, y parece asociarse a enfermedades respiratorias que cursan con sibilancias. Sin embargo, puede aislarse de secreciones respiratorias de niños asintomáticos y a menudo puede observarse como una coinfección con otros patógenos respiratorios comunes de niños de esta edad, como el virus respiratorio sincitial, el metapneumovirus humano y el rinovirus. Esto ha generado cierta confusión sobre el cometido patogénico del HBoV en las IVRB agudas, incluyendo el dilema de su posible persistencia en las secreciones tiempo después de una infección subclínica o si requiere la presencia de un virus colaborador. Se han realizado pocos estudios serológicos y epidemiológicos en los que se sugiere que la infección es frecuente en niños menores de 5 años. Los estudios más recientes aportan pruebas de que el virus es patógeno, sobre todo en niños menores de 2 años con sibilancias e IVRB, ya que posiblemente el HBoV sea el único virus aislado en dichos pacientes y es más probable que tenga una respuesta de anticuerpos aguda cuando se combina con pruebas de anticuerpos. Cuando se usa PCR cuantitativa, los títulos virales son mucho más elevados en los casos sintomáticos.

El ADN del HBoV (HBoV2, HBoV3 y HBoV4) se ha detectado también en muestras fecales en estudios procedentes de otros países, pero aún está por determinar su papel en la etiología de la gastroenteritis viral.

PATOGENIA

Parvovirus B19

El principal objetivo de la infección por B19V es la línea celular eritroide, en concreto los precursores eritroides próximos a la fase de pronormoblasto. La infección vírica produce lisis celular, lo que conduce a una reducción progresiva de los precursores eritroides y a una parada transitoria de la eritropoyesis. Parece ser que el virus no tiene efectos sobre la línea de células mieloides. El tropismo por las células eritroides se relaciona con el antígeno del grupo sanguíneo P de los eritrocitos, que es el receptor celular primario para el virus y también puede encontrarse en células endoteliales, placentarias y del miocardio fetal. La trombocitopenia y la neutropenia son frecuentes, pero su patogenia se desconoce.

La infección experimental de voluntarios sanos con B19V produjo una enfermedad bifásica. Entre 7-11 días después de la inoculación, los sujetos presentaban viremia y excreción vírica nasofaríngea, con fiebre, malestar y ronquera. Sus recuentos de reticulocitos descendieron hasta niveles indetectables, pero solo se observó un descenso leve, sin relevancia clínica, de la concentración sérica de hemoglobina. Los síntomas se resolvieron y los niveles de hemoglobina en suero se normalizaron al aparecer los anticuerpos específicos. Varios sujetos presentaron un exantema asociado con artralgias 17-18 días después de la inoculación. Algunas manifestaciones de la infección por B19V, como las crisis aplásicas transitorias, parecen ser un resultado directo de la infección vírica, mientras que otras, como el exantema y la artritis, puede que sean fenómenos postinfecciosos relacionados con la respuesta inmunitaria. La biopsia cutánea de pacientes con eritema infeccioso muestra edema de la epidermis y un infiltrado mononuclear perivascular, compatibles con un proceso inmunitario.

Las personas con anemia hemolítica crónica y recambio acelerado de los eritrocitos son muy susceptibles a las alteraciones leves de la eritropoyesis. La infección por B19V causa una detención transitoria de la producción de eritrocitos y una reducción brusca de la hemoglobina plasmática, que con frecuencia requiere transfusión. El recuento de reticulocitos desciende hasta niveles indetectables, lo que refleja la lisis de precursores eritroides infectados. La inmunidad humoral es crucial para controlar la infección. La inmunoglobulina M (IgM) específica aparece al cabo de 1-2 días, seguida por IgG anti-B19V, que conduce al control de la infección, con restauración de la reticulocitosis y aumento de los niveles séricos de hemoglobina.

Las personas con alteraciones de la inmunidad humoral presentan un mayor riesgo de infección más grave o persistente por B19V, que se suele manifestar como aplasia eritrocitaria crónica, aunque también se han descrito casos de neutropenia, trombocitopenia e insuficiencia medular. Los niños que reciben quimioterapia para tratar una leucemia u otros tipos de cáncer, los pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida (incluido el SIDA) y los receptores de trasplantes tienen un riesgo de infecciones crónicas por B19V.

Las infecciones de los fetos y de los recién nacidos son algo parecidas a las de los huéspedes inmunodeprimidos. El B19V se asocia con anasarca fetal no inmunitario y mortinatos en mujeres con primoinfección, pero

no parece ser teratogénico. Como la mayoría de los parvovirus de mamíferos, el B19V puede cruzar la placenta y causar infección fetal durante la primoinfección materna. Los efectos citopáticos de los parvovirus se ven sobre todo en eritroblastos de la médula ósea y en focos de hematopoyesis extramedular en el hígado y el bazo. Es posible que la infección fetal ocurra ya a las 6 semanas de gestación, cuando los eritroblastos aparecen por primera vez en el hígado fetal; después del 4.º mes de gestación, la hematopoyesis cambia a la médula ósea. En algunos casos, la infección fetal causa una anemia fetal profunda, con la subsiguiente insuficiencia cardíaca de alto gasto (v. cap. 124). Aparece **hidrops (anasarca) fetal**, que se asocia con frecuencia a la muerte del feto. También puede existir un efecto directo del virus sobre el tejido miocárdico, que contribuye a la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la mayoría de las infecciones durante el embarazo culminan en un parto a término normal. Se ha publicado que algunos de esos lactantes asintomáticos tienen una infección posnatal crónica por B19V, de significado desconocido.

Bocavirus humano

Hasta la fecha no se han caracterizado a fondo los mecanismos de replicación del HBoV ni su patogenia. El crecimiento del HBoV en cultivo tisular es difícil, si bien, como ya hemos señalado, se ha cultivado el virus en células epiteliales respiratorias primarias. Parece ser que el foco de replicación principal del virus es el aparato respiratorio, ya que es allí donde se ha detectado el virus con más frecuencia y con un número de copias más elevado. También se ha encontrado el HBoV1 ocasionalmente en el suero, lo que sugiere el potencial de diseminación generalizada, y en las heces, pero el número de copias es sumamente bajo. Por el contrario, los tipos 2-4 del HBoV se localizan predominantemente en las heces, pero se desconocen los tipos de células huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Parvovirus B19

Muchas infecciones son asintomáticas. Los niños infectados suelen presentar eritema infeccioso, y los adultos, en especial las mujeres, experimentan muchas veces una poliartrropatía aguda, con o sin exantema.

Eritema infeccioso (quinta enfermedad)

La manifestación más frecuente de la infección por el parvovirus B19V es el eritema infeccioso, también denominado *quinta enfermedad*. Se trata de un proceso exantemático de la infancia benigno y autolimitado.

El periodo de incubación del eritema infeccioso es de 4-28 días (media de 16-17 días). La fase prodrómica es leve y consiste en febrícula en el 15-30% de los casos, cefalea y síntomas de infección leve de las vías respiratorias altas. El dato característico del eritema infeccioso es el exantema típico, que cursa en tres fases, aunque no siempre se pueden distinguir. La fase inicial se caracteriza por rubefacción facial eritematoso, con frecuencia descrita como un **aspecto de «mejillas abofeteadas»** (fig. 278.1). El exantema se extiende con rapidez o de forma simultánea al tronco y a la zona proximal de las extremidades como un eritema macular difuso en la segunda fase. El aclaramiento central de las lesiones maculares se produce rápidamente y da al exantema un **aspecto reticulado, en encaje** (fig. 278.2). Se respetan las palmas y las plantas, y tiende a ser más notable en las superficies de extensión. Los niños afectados permanecen sin fiebre y no tienen aspecto de enfermos; algunos de ellos tienen petequias. Los niños mayores y los adultos suelen referir un prurito leve. El exantema se resuelve de forma espontánea, sin descamación, pero tiende a desaparecer y reaparecer durante 1-3 semanas. Puede recidivar con la exposición a la luz solar, el calor, el ejercicio y el estrés. También se describen adenopatías y exantemas vesiculares, purpúricos o papulosos atípicos.

Artropatía

La artritis y la artralgia pueden aparecer de forma aislada o asociadas a otras manifestaciones. Los síntomas articulares son mucho más frecuentes en adultos y adolescentes mayores infectados por B19V. Afecta a las mujeres con más frecuencia que a los hombres. En una gran epidemia de quinta enfermedad, el 60% de los adultos y el 80% de las mujeres adultas refirieron síntomas articulares. Dichos síntomas oscilan desde poliartralgias difusas con rigidez matinal hasta la artritis franca. Las articulaciones más afectadas son las manos, muñecas, rodillas y tobillos, pero se ha descrito la afectación de casi cualquier articulación. Los síntomas articulares tienen un carácter autolimitado y, en la mayoría de los pacientes, se resuelven antes de 2-4 semanas. Algunos enfermos pueden exhibir un curso prolongado, de muchos meses, lo que sugiere una artritis reumatoide. En algunos de ellos se ha des-



Fig. 278.1 Eritema infeccioso. Eritema bilateral de las mejillas, que se asemeja a un aspecto de «mejillas abofeteadas». (De Paller AS, Macini AJ: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier Saunders, p. 431.)



Fig. 278.2 Eritema infeccioso. Eritema reticulado en la extremidad superior en un paciente con eritema infeccioso. (De Paller AS, Macini AJ: Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier Saunders, p. 431.)

crito la positividad transitoria del factor reumatoide, pero sin destrucción articular.

Crisis aplásica transitoria

La parada transitoria de la eritropoyesis y la reticulocitopenia absoluta debidas a la infección por B19V causan un descenso súbito de la hemoglobina plasmática en las personas con enfermedades hemolíticas crónicas. Esta aplasia eritrocitaria o las crisis aplásicas transitorias inducidas por el B19V ocurren en pacientes con todos los tipos de hemólisis crónica y/o con un recambio eritrocitario rápido, como en la drepanocitosis, la talasemia, la esferocitosis hereditaria y la deficiencia de piruvato cinasa. En contraste con los niños diagnosticados solo de eritema infeccioso, los pacientes con crisis aplásicas tienen aspecto de enfermedad, con fiebre, malestar general y letargo, y muestran signos y síntomas de anemia profunda, como palidez, taquicardia y taquipnea. Pocas veces existe exantema. El periodo de incubación de la crisis aplásica transitoria es más breve que el del eritema infeccioso, porque la crisis coincide con la viremia. Los niños con drepanocitosis también pueden tener crisis dolorosas simultáneas por oclusión vascular, lo que confunde aún más la presentación clínica.

Personas inmunodeprimidas

Los pacientes con alteraciones de la inmunidad humoral presentan un riesgo de sufrir infecciones crónicas por parvovirus B19V. La anemia crónica es la manifestación más frecuente, acompañada a veces de neutropenia, trombocitopenia o mielosupresión completa. Se observan infecciones crónicas en personas que reciben quimioterapia oncológica,

en pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor para trasplantes y en personas con inmunodeficiencias congénitas, SIDA y defectos funcionales de la producción de IgG, incapaces de generar anticuerpos neutralizantes.

Infección fetal

La primoinfección materna se asocia con hídrops fetal no inmunitario y muerte fetal intrauterina; el riesgo de muerte fetal después de la infección se estima en un 2 a 5%. El mecanismo de la enfermedad fetal parece ser una aplasia eritrocitaria inducida por el virus, en un periodo durante el que la fracción eritroide fetal se está expandiendo con rapidez. Esta situación provoca anemia intensa, insuficiencia cardíaca de alto gasto e hídrops fetal. Se ha detectado ADN vírico en abortos infectados. El segundo trimestre parece ser el periodo más sensible, pero se han descrito muertes fetales en todas las fases de la gestación. Si se sospecha la infección materna por B19V, la ecografía fetal y la medición de la velocidad máxima del flujo sistólico de la arteria cerebral media son procedimientos sensibles y no invasivos para diagnosticar la anemia y el hídrops fetales. La mayoría de los lactantes con infección intrauterina nacen a término con normalidad, incluso algunos de los que mostraban signos ecográficos de hídrops. Algunos de estos lactantes pueden adquirir una infección posnatal crónica o persistente por B19V de significado clínico desconocido. En unos pocos casos se ha descrito una anemia congénita asociada con infección intrauterina por B19V, a veces después del cuadro de hídrops intrauterino. Este proceso puede simular otras formas de anemia hipoplásica congénita (p. ej., síndrome de Blackfan-Diamond). La infección fetal por B19V no se ha relacionado con otros defectos congénitos, pero sí con algunas lesiones óseas. El B19V solo es una de las muchas causas de hídrops fetal (v. cap. 124.2).

Miocarditis

La infección por B19V se ha asociado con casos de miocarditis en fetos, lactantes, niños y algunos adultos. El diagnóstico se ha basado con frecuencia en hallazgos sugestivos de infección por B19V simultánea, pero en muchos casos se ha demostrado la presencia de ADN de B19V en el tejido cardiaco. Se sabe que las células miocárdicas fetales expresan el receptor para el virus B19V (antígeno P), por lo que la miocarditis asociada con el virus es plausible. En los pocos casos en los que se comunicó la histología, se describió un infiltrado de predominio linfocítico. La evolución es variable, desde la recuperación completa hasta la miocardiopatía crónica y la parada cardíaca mortal. Aunque la miocarditis relacionada con el B19V parece ser poco frecuente, es posible que existan datos suficientes para considerar el B19V como una causa potencial de miocarditis linfocítica, sobre todo en lactantes y en personas inmunodeprimidas.

Otras manifestaciones cutáneas

Se han descrito varias erupciones cutáneas atípicas asociadas con la infección por B19V. La mayoría de ellas son de naturaleza petequial o purpúrica, y con frecuencia se encuentran signos de vasculitis en los casos en los que se han realizado biopsias. Entre estos exantemas, el **síndrome papuloso-purpúrico en «guantes y calcetines» (SPPGC)** parece bien establecido en la bibliografía dermatológica como claramente asociado con la infección por B19V (fig. 278.3). El SPPGC se caracteriza por fiebre, prurito y edema-eritema doloroso en las zonas distales de las extremidades, con una distribución definida en «guantes y calcetines», tras lo cual aparecen petequias acras y lesiones orales. El síndrome es autolimitado y se resuelve en pocas semanas. El SPPGC se describió en un principio en adultos jóvenes, aunque más tarde se han publicado algunos casos en niños. En los casos relacionados con infección por B19V, la erupción se acompaña de pruebas serológicas de infección aguda. También han sido notificadas petequias generalizadas.

Bocavirus humano

Se han publicado varios estudios en los que se menciona una asociación entre la infección de las vías respiratorias y la infección por el HBoV demostrada mediante PCR de secreciones respiratorias, y sobre todo de secreciones nasofaringeas. Las manifestaciones clínicas en dichos estudios han oscilado desde síntomas respiratorios leves hasta neumonía. Sin embargo, el papel del HBoV1 como patógeno se ha visto dificultado por la detección del virus en niños asintomáticos y por la frecuente detección de otros virus respiratorios en las mismas muestras. No obstante, los estudios en los que se ha incluido alguna combinación de PCR cuantitativa, PCR sérica y serología han sido mucho más convincentes sobre el papel del HBoV1 como patógeno humano. El uso de la PCR cuantitativa también parece que permite distinguir entre la infección por el HBoV1 (y sibilancias) y una propagación viral prolongada,



Fig. 278.3 Fotografías que muestran el exantema petequial en las extremidades (A) notablemente delimitado en los tobillos (B) en un niño de 6 años. (De Perez N, Dehee A, Michel Y, et al: Papular-purpuric gloves and socks syndrome associated with B19V infection in a 6-year-old child, J Clin Virol 44:167-169, 2009, Fig. 1.)

ya que los pacientes con títulos virales más altos parecen tener más probabilidades de manifestar síntomas, de presentar viremia y de poder aislar el HBoV1 sin otros virus.

Se ha detectado ADN del HBoV2 en las heces del 3-25% de los niños con gastroenteritis, aunque a menudo con otros virus entéricos. También se ha detectado ADN de los HBoV de tipo 2, 3 y 4 en las heces de individuos sanos asintomáticos. Hasta la fecha, hay pocos datos que relacionen los HBoV2, HBoV3 o HBoV4 con la gastroenteritis u otras afecciones clínicas. Se necesitan más estudios para determinar si los HBoV se asocian a algunos casos de gastroenteritis infantil.

DIAGNÓSTICO

Infección por parvovirus B19

El diagnóstico de eritema infeccioso se suele basar en la presentación clínica del exantema típico y en pocas ocasiones requiere confirmación virológica. De modo similar, el diagnóstico de una crisis aplásica transitoria típica en un niño con drepanocitosis suele establecerse en función de la clínica, sin confirmación virológica específica.

Existen pruebas serológicas para diagnosticar la infección por B19V. Las IgM específicas contra el B19V aparecen con rapidez tras la infección y persisten durante 6-8 semanas. Las IgG anti-B19V son útiles como marcadores de infección pasada o de inmunidad, mientras que la IgM anti-B19V es el mejor marcador de infección reciente/aguda en una sola muestra plasmática; la seroconversión de los anticuerpos IgG anti-B19V en muestras de suero pareadas se puede usar también para confirmar la infección reciente. La demostración de IgG anti-B19V en ausencia de IgM, incluso aunque el título sea alto, no es diagnóstica de infección reciente.

El diagnóstico serológico no es fiable en pacientes inmunodeprimidos, y en ellos hay que usar procedimientos para detectar el ADN vírico. Dado que el virus no puede aislarse en cultivo celular estándar, el diagnóstico requiere métodos para detectar las partículas o el ADN del virus, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la hibridación con ácido nucleico. Estas pruebas no están disponibles de forma generalizada fuera de los centros de investigación o de los laboratorios de referencia. El diagnóstico prenatal de hídrops fetal inducido por B19V se puede realizar mediante detección de ADN vírico en la sangre fetal o en el líquido amniótico por dichos métodos.

Infecciones por bocavirus humano

Las infecciones por el HBoV1 no pueden distinguirse de otras infecciones respiratorias virales solamente por la clínica. El ADN del HBoV puede detectarse mediante métodos de PCR y actualmente están incluidos en varios análisis de PCR de múltiples virus respiratorios disponibles en el mercado. La PCR cuantitativa resulta de gran ayuda para distinguir entre una infección aguda de la propagación viral persistente, ya que un número

de copias mayor (más de 10^4 genomas de HBoV1/ml) guarda relación con la enfermedad aguda, si bien dicha prueba no está disponible en todos los laboratorios. Asimismo, se han diseñado métodos serológicos para detectar anticuerpos IgM e IgG específicos, pero su disponibilidad tampoco está generalizada y existen problemas de reactividad cruzada entre anticuerpos frente a los diversos tipos de HBoV. El método más fiable para diagnosticar una infección por HBoV1 sería la detección del ADN viral en el suero mediante PCR y en muestras respiratorias mediante PCR cuantitativa, con la detección simultánea de IgM o una respuesta de IgG diagnóstica en muestras pareadas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Parvovirus B19

El exantema del eritema infeccioso se debe diferenciar del de la rubéola, el sarampión, las infecciones enterovíricas y las reacciones a fármacos. Con aparición de exantema y artritis en niños mayores se debe considerar el diagnóstico de artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del suero y otros trastornos del tejido conjuntivo.

Bocavirus humano

Las enfermedades respiratorias y las sibilancias ocasionadas por el HBoV1 no pueden distinguirse clínicamente de otras infecciones respiratorias virales frecuentes, en especial del virus respiratorio sincitial, el metapneumovirus humano, el rinovirus, el enterovirus D68 y el virus parainfluenza. La infección por el HBoV1 parece ser prácticamente indistinguible de la infección por el virus respiratorio sincitial y el metapneumovirus, ya que los síntomas clínicos y los intervalos de edad suelen solaparse.

TRATAMIENTO

Parvovirus B19

No existe un tratamiento antiviral específico para el B19V. Se ha usado con algún éxito la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) comercializada para tratar los episodios de anemia e insuficiencia de la médula ósea relacionados con el B19V en niños inmunodeprimidos. La administración de anticuerpos específicos puede facilitar la eliminación del virus, pero no siempre son necesarios, puesto que la interrupción de la quimioterapia citotóxica, con la restauración posterior de la función inmunitaria, suele ser suficiente. Cuando no se considera probable una mejoría del estado inmunitario, como ocurre en pacientes con SIDA, la administración de IGIV puede proporcionar solo una remisión temporal y en ocasiones requiere reinfusiones periódicas. En pacientes con SIDA se han descrito casos de eliminación de la infección por B19V después de iniciar un tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) sin el uso de IGIV.

No se han publicado estudios con grupo control respecto a la posología de IGIV en la aplasia eritrocitaria inducida por B19V. En múltiples casos notificados y en series clínicas limitadas se observó un tratamiento exitoso de la anemia grave secundaria a infección crónica por el B19V utilizando varios regímenes diferentes de IGIV. Habitualmente se recomienda una dosis inicial de 400 mg/kg/día durante 5 días. La dosis y la duración del tratamiento con IGIV debe ajustarse en función de la respuesta al tratamiento.

Se han tratado con éxito fetos infectados por B19V con anemia e hidrops mediante transfusiones intrauterinas de hematíes, aunque esta medida conlleva riesgos significativos. Una vez diagnosticado el hidrops fetal, con independencia de la causa sospechada, debe derivarse a la madre a un centro de tratamiento fetal para realizar más evaluaciones, a causa del elevado riesgo de complicaciones graves (v. cap. 124.2).

Bocavirus humano

No existe ningún tratamiento antiviral específico disponible. Se recomienda el tratamiento sintomático de las IVRB y de la neumonía en función de la gravedad de la clínica. En los niños con enfermedades sibilantes causadas específicamente por la infección por el HBoV1 no hay datos que respalden la respuesta al tratamiento broncodilatador.

COMPLICACIONES

Parvovirus B19

El eritema infeccioso se suele acompañar de artralgias o artritis en adolescentes y adultos, que pueden persistir después de la resolución del exantema. El B19V puede causar púrpura trombocitopénica. La afectación neurológica, incluida la presencia de meningitis aséptica, encefalitis y neuropatía periférica, se ha descrito en personas sanas e inmunodeprimidas. En niños con drepanocitosis puede incrementarse la incidencia de ictus tras las crisis aplásicas transitorias inducidas por B19V. El B19V también provoca un síndrome hemofagocítico asociado con la infección, por lo general en pacientes inmunodeprimidos.

Bocavirus B19

No hay estudios sobre complicaciones de la infección por HBoV1. La neumonía y las sibilancias de origen viral pueden complicarse con hipoxia e infecciones bacterianas secundarias.

PREVENCIÓN

Parvovirus B19

No es probable que los niños con eritema infeccioso contagien la infección en el momento de la presentación, ya que el exantema y la artropatía son fenómenos inmunitarios postinfecciosos. El aislamiento y la exclusión de la escuela o de la guardería son medidas innecesarias e ineficaces después del diagnóstico.

Los niños con aplasia eritrocitaria inducida por el B19V, incluidas las crisis aplásicas transitorias, son contagiosos al principio y muestran una viremia más intensa. La mayoría de estos niños requieren transfusiones y cuidados de soporte hasta que se estabiliza su situación hematológica. Es necesario su aislamiento en el hospital para evitar el contagio de pacientes susceptibles y del personal. El aislamiento debe continuar durante al menos 1 semana y hasta la desaparición de la fiebre, y estos pacientes no deben ser cuidados por mujeres embarazadas. La exclusión de las embarazadas de lugares de trabajo en los que puedan entrar en contacto con niños con eritema infeccioso (p. ej., los colegios de enseñanza primaria y secundaria) no se recomienda como política general, ya que no es probable que esto reduzca el riesgo. No existen datos que apoyen la administración de IGIV como profilaxis postexposición en embarazadas o en niños inmunodeprimidos. En la actualidad, no se dispone de vacuna, aunque este tema está investigándose.

Bocavirus humano

No hay estudios sobre la prevención de la transmisión de esta infección. En el contexto hospitalario deben observarse las precauciones estándar para limitar la prevención del virus. Como el HBoV1 causa infecciones respiratorias y puede detectarse en las secreciones respiratorias, a veces en títulos sumamente altos, deben considerarse las medidas para limitar el contacto con las secreciones respiratorias, como el aislamiento de contacto y de las gotas respiratorias en los niños pequeños con muchos síntomas. No existe ninguna vacuna y tampoco se han mencionado otras medidas preventivas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 279

Virus del herpes simple

Lawrence R. Stanberry

Existen dos tipos de virus del herpes simple (VHS) íntimamente relacionados, el VHS tipo 1 (VHS-1) y el VHS tipo 2 (VHS-2), que causan varias enfermedades, dependiendo de la localización anatómica donde se inicie la infección, el estado inmunitario del huésped y de si se trata de una primoinfección o de una recidiva. Las infecciones habituales afectan a la piel, el ojo, la cavidad oral y el aparato genital. Las infecciones tienden a ser leves y autolimitadas, excepto en los pacientes inmunodeprimidos y en los recién nacidos, en quienes la infección puede ser grave y potencialmente mortal.

La **primoinfección** se produce en las personas que no han tenido una infección previa por el VHS-1 ni por el VHS-2. Dado que estas personas son seronegativas para el VHS y que no tienen inmunidad preexistente contra el virus, las primoinfecciones suelen ser graves. La **primoinfección no primaria** se produce en personas que ya pasaron una infección por uno de los VHS (p. ej., el VHS-1) y que se infectan por vez primera por el otro tipo de VHS (en este caso, el VHS-2). Como la inmunidad frente a un tipo de VHS proporciona cierta protección cruzada contra la enfermedad causada por el otro tipo de VHS, las primoinfecciones no primarias tienden

a ser menos graves que las auténticas infecciones primarias. Durante las primoinfecciones primaria y no primaria, el VHS establece una infección latente en las neuronas de los ganglios sensitivos regionales. El virus se mantiene en este estado de latencia durante toda la vida del huésped, pero se puede reactivar de forma periódica y provocar una **infección recidivante**. Las infecciones recidivantes sintomáticas tienden a ser menos graves y de menor duración que las primoinfecciones. Las infecciones recidivantes asintomáticas son muy frecuentes y no provocan molestias físicas, aunque los pacientes que las padecen son contagiosos y pueden transmitir el virus a personas susceptibles. Se puede producir una reinfección con una nueva cepa del VHS-1 o VHS-2 en una localización anatómica infectada previamente (p. ej., el aparato genital), pero es relativamente infrecuente, lo que sugiere que la inmunidad del huésped (tal vez la inmunidad local específica de cada localización) debida a la infección inicial protege contra la reinfección exógena.

ETIOLOGÍA

El VHS contiene un genoma de ADN bicatenario de alrededor de 152 kb que codifica al menos 84 proteínas. El ADN se encuentra en el interior de una cápside icosaedrahédrica, que está rodeada por una cubierta externa compuesta por una bicapa lipídica, que contiene al menos 12 glucoproteínas virales. Estas glucoproteínas son las principales dianas de la inmunidad humoral, mientras que otras proteínas no estructurales son dianas destacadas de la inmunidad celular. Dos proteínas codificadas, la ADN polimerasa y la timidina cinasa, son dianas de los fármacos antivirales. El VHS-1 y el VHS-2 tienen una composición genética parecida, con una amplia homología del ADN y las proteínas. Una diferencia significativa entre ambos virus radica en los genes de la glucoproteína G, que se han utilizado para desarrollar una nueva generación de pruebas serológicas comerciales precisas y específicas de tipo, que pueden emplearse para discriminar si un paciente se ha infectado por el VHS-1, el VHS-2 o ambos.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el VHS son ubicuas y no existen variaciones estacionales en cuanto al riesgo de infección. El único huésped natural es el ser humano, y el modo de transmisión es el contacto directo entre superficies mucocutáneas. No se han documentado transmisiones accidentales a partir de objetos inanimados, como asientos de retretes.

Todas las personas infectadas albergan una infección latente y desarrollan infecciones recidivantes, que pueden ser sintomáticas o pasar desapercibidas, y presentan una contagiosidad periódica. Esto ayuda a explicar la amplia prevalencia del VHS.

El VHS-1 y el VHS-2 tienen la misma capacidad de provocar una infección inicial en cualquier localización anatómica, pero difieren en su capacidad de causar infecciones recidivantes. El VHS-1 tiene una mayor propensión a causar infecciones recidivantes orales, mientras que en el VHS-2 se trata de infecciones genitales. Por este motivo, la infección por el VHS-1 suele deberse al contacto con secreciones orales contaminadas, mientras que la debida al VHS-2 suele estar causada por contacto anogenital.

Las tasas de seroprevalencia del VHS son mayores en los países en vías de desarrollo y en los grupos socioeconómicos más desfavorecidos, aunque en las naciones desarrolladas se observan tasas elevadas de infecciones por el VHS-1 y el VHS-2, al igual que en personas de los estratos socioeconómicos más favorecidos. Las infecciones incidentales por el VHS-1 son más frecuentes durante la infancia y la adolescencia, pero también se encuentran en etapas posteriores de la vida. Los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) estadounidense, realizada entre 1999 y 2004, mostraron un incremento uniforme de la prevalencia del VHS-1 con la edad, que aumentó del 39% en adolescentes de 14-19 años al 65% en personas mayores de 40-49 años. La seroprevalencia del VHS-1 no se vio influida por el sexo, pero la tasa era mayor en americanos de origen mexicano (80,8%), seguida por afroamericanos no hispanos (68,3%) y blancos no hispanos (50,1%). En la encuesta NHANES llevada a cabo entre 2007 y 2010 se observó una prevalencia global del VHS-2 del 15,5%, con un aumento continuo con la edad desde el 1,5% a los 14-19 años hasta el 25,6% en el grupo de 40-49 años. La tasa era mayor en las mujeres que en los hombres (20,3 y 10,6%, respectivamente) y variaba en función de la raza y del grupo étnico, con una seroprevalencia global del 41,8% en afroamericanos, un 11,3% en estadounidenses de origen mexicano y un 11,3% en personas de raza blanca. Los factores modificables que predecían a una seropositividad para el VHS-2 eran un menor nivel educativo, la pobreza, el consumo de cocaína y un mayor número de parejas sexuales a lo largo de la vida. Diferentes estudios hallaron que tan solo un 10-20% de las personas seropositivas para el VHS-2 refería antecedentes de herpes

genital, lo que pone de relieve la naturaleza asintomática de la mayoría de las infecciones por VHS.

En un estudio longitudinal realizado durante 3 años en mujeres adolescentes (12-15 años) del Medio Oeste de Estados Unidos, se encontró que el 44% eran seropositivas para el VHS-1 y el 7% para el VHS-2 al comenzar el estudio. Al final de este, el 49% eran seropositivas para el VHS-1 y el 14% para el VHS-2. Las tasas de ataque, basadas en el número de casos por 100 personas-años, fueron de 3,2 para la infección por el VHS-1 entre todas las participantes y de 4,4 para las que referían tener relaciones sexuales. Este estudio indica que las mujeres jóvenes con actividad sexual tienen una tasa de ataque elevada de herpes genital y sugiere que esta forma de herpes debería tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de cualquier mujer joven que refiera síntomas genitourinarios recidivantes. En este estudio, las participantes que ya tenían anticuerpos contra el VHS-1 mostraban una tasa de ataque significativamente menor para la infección por el VHS-2, y las que se infectaban tenían menos probabilidad de sufrir una enfermedad sintomática que las que comenzaron el estudio con seronegatividad para el VHS. La infección previa por el VHS-1 parece proporcionar a las mujeres adolescentes cierta protección frente a la infección con el VHS-2 y, si se infectan por el VHS-2, la inmunidad previa para el VHS-1 parece proteger frente al desarrollo de un herpes genital sintomático.

El **herpes neonatal** es una infección infrecuente pero potencialmente mortal del feto o, sobre todo, del recién nacido. No es una enfermedad de declaración obligatoria en la mayoría de los estados de Estados Unidos, por lo que no existen datos epidemiológicos fiables acerca de su frecuencia en la población general. En el condado de King (Washington), la incidencia estimada de herpes neonatal fue de 2,6 casos por cada 100.000 nacidos vivos a finales de la década de 1960, de 11,9 casos de 1978 a 1981 y de 31 casos de 1982 a 1999. Este aumento de los casos de herpes neonatal es comparable al incremento de casos de herpes genital. La tasa estimada de herpes neonatal es de 1 por cada 3.000-5.000 nacidos vivos, una cifra superior a las infecciones de transmisión sexual de declaración obligatoria adquiridas en el período perinatal, como la sífilis congénita o la conjuntivitis gonocócica. Más del 90% de los casos se debe a una transmisión maternofetal. El riesgo de transmisión es máximo durante una primoinfección primaria o no primaria (30-50%) y es mucho menor cuando la exposición se produce durante una infección recidivante (menos del 2%). El tratamiento de supresión viral del VHS no elimina de forma consistente la posibilidad de infección neonatal. Los lactantes nacidos de madres infectadas tanto con el VIH como con el VHS-2 también tienen un mayor riesgo de adquirir el VIH en comparación con los nacidos de madres positivas para el VIH que no están infectadas con el VHS-2. Se estima que alrededor del 25% de las mujeres embarazadas están infectadas con el VHS-2 y alrededor del 2% de las gestantes adquieren la infección por el VHS-2 durante el embarazo.

El VHS es una causa destacada de encefalitis mortal esporádica en niños y adultos. En Estados Unidos, la tasa de hospitalización anual de encefalitis herpética se ha calculado en $10,3 \pm 2,2$ casos/millón en neonatos, $2,4 \pm 0,3$ casos/millón en niños y $6,4 \pm 0,4$ casos/millón en adultos.

PATOGENIA

En los huéspedes inmunocompetentes, la patogenia de la infección por el VHS supone una replicación viral en la piel y las mucosas, seguida de la replicación y diseminación en el tejido neural. La infección vírica suele empezar en una puerta de entrada cutánea, como la cavidad oral, la mucosa genital, la conjuntiva ocular o en soluciones de continuidad de los epitelios queratinizados. El virus se replica a nivel local, lo que causa la muerte celular y a veces produce unas respuestas inflamatorias sintomáticas que facilitan el desarrollo de las vesículas y úlceras herpéticas características. El virus también penetra en las terminaciones nerviosas y se disemina más allá de la puerta de entrada, hasta los ganglios sensitivos, por transporte intraneuronal. El virus se replica en algunas neuronas sensitivas y los viriones de la progenie se envían por mecanismos de transporte intraneuronal de vuelta a la periferia, donde se liberan a partir de las terminaciones nerviosas y se replican aún más en la piel o en las superficies mucosas. El movimiento del virus a través de este arco neural es la principal causa del desarrollo de las lesiones herpéticas características, aunque la mayoría de las infecciones por el VHS no alcanza el umbral necesario para provocar una enfermedad reconocible desde el punto de vista clínico. Aunque muchas neuronas sensitivas se infectan de un modo productivo durante la infección inicial, en algunas neuronas infectadas no se produce inicialmente una replicación viral. En estas neuronas, el virus establece una **infección latente**, trastorno en el que el genoma viral persiste en el núcleo neuronal en un estado casi de inactividad metabólica. De forma

intermitente durante la vida del huésped, se pueden producir cambios indefinidos en las neuronas con infección latente, lo que inicia la replicación del virus. Esto sucede a pesar de que el huésped haya establecido varias respuestas humorales y celulares que permitieron un control satisfactorio de la infección inicial. Cuando se reactiva la neurona latente, los virus de la progenie se producen y se transportan por las fibras nerviosas de vuelta a los sitios cutáneos en zonas vecinas a la infección inicial, donde tiene lugar una replicación adicional y se producen infecciones recidivantes. Estas pueden ser sintomáticas (con lesiones herpéticas típicas o atípicas) o asintomáticas. En cualquier caso, el virus se libera en el sitio donde se produce la replicación cutánea y puede transmitirse a las personas susceptibles que entran en contacto con la localización o las secreciones contaminadas. La latencia y la reactivación son mecanismos por los que el virus se mantiene satisfactoriamente en la población humana.

La **viremia**, o diseminación hematogena del virus, no parece tener un papel destacado en las infecciones por el VHS en los huéspedes inmunocompetentes, pero puede producirse en recién nacidos, en personas con eczema y en niños con malnutrición grave. También se observa en pacientes con depresión o defecto de la inmunidad celular, como en la infección por el VIH o en algunos tratamientos inmunosupresores. La viremia puede causar una diseminación del virus a órganos viscerales, como el hígado y las suprarrenales. La diseminación hematogena del virus al sistema nervioso central (SNC) parece suceder solo en recién nacidos.

La patogenia de la infección por el VHS en recién nacidos se complica por su relativa inmadurez inmunológica. La fuente del virus en las infecciones neonatales suele ser la madre, aunque no de forma exclusiva. La transmisión suele producirse durante el parto, aunque se ha documentado que se produce incluso en partos por cesárea con membranas intactas. Las puertas de entrada más habituales son la conjuntiva, el epitelio de la mucosa nasal y oral, así como las soluciones de continuidad y abrasiones de la piel que se producen por el uso de electrodos de cuero cabelludo o por partos con fórceps. La instauración precoz de tratamiento antiviral puede limitar la replicación del virus al sitio de inoculación (piel, ojo o boca), aunque el virus también puede extenderse desde la nariz a las vías respiratorias y provocar neumonía, desplazarse por transporte intraneuronal al SNC y originar encefalitis, o diseminarse por vía hematogena a los órganos viscerales y al cerebro. Los factores que pueden influir en la infección neonatal por el VHS son el tipo de virus, la puerta de entrada, el inóculo de virus al que se expone el niño, la edad gestacional y la presencia de anticuerpos derivados de la madre específicos contra el virus que provoca la infección. La infección latente se establece durante la infección neonatal, y los supervivientes pueden presentar infecciones cutáneas y neurales recidivantes. La infección persistente del SNC puede influir en el desarrollo neurológico del lactante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características distintivas de las infecciones habituales por el VHS son las vesículas y las úlceras cutáneas superficiales. Las infecciones clásicas se presentan con vesículas pequeñas, de 2-4 mm, que pueden estar rodeadas por una base eritematosa. Pueden persistir durante unos días antes de evolucionar a unas úlceras superficiales mínimamente eritematosas. La fase vesiculosa tiende a persistir más tiempo si están afectados los epitelios queratinizados, y es breve (a veces fugaz) cuando la infección se localiza en mucosas húmedas. Dado que las infecciones por el VHS son habituales y que su historia natural está influida por muchos factores, como la puerta de entrada, el estado inmunitario del huésped y de si se trata de una infección inicial o recidivante, las manifestaciones típicas pocas veces son habituales. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o no se identifican, y es frecuente que existan presentaciones no clásicas, como pequeñas fisuras cutáneas y pequeñas lesiones eritematosas sin vesículas.

Infecciones orofaríngeas agudas

La **gingivoestomatitis herpética** suele afectar sobre todo a niños de 6 meses a 5 años, pero puede abarcar todo el rango de edades. Es un trastorno sumamente doloroso, con un inicio súbito de dolor bucal, babeo, rechazo de la comida y la bebida, y fiebre de hasta 40-40,6 °C. Las encías presentan una intensa tumefacción y pueden aparecer vesículas en toda la cavidad oral (encías, labios, lengua, paladar, amígdalas y faringe) y en la piel perioral (fig. 279.1). Las vesículas pueden presentar una distribución más extensa de lo que suele verse en la herpangina enterovírica. Durante la fase inicial de la enfermedad, puede haber exudados amigdalinos sugestivos de una faringitis bacteriana. Las vesículas suelen estar presentes solo durante unos pocos días antes de progresar a la formación de úlceras



Fig. 279.1 Vesículas y erosiones periorales agrupadas en un lactante con gingivoestomatitis herpética. (De Schachner LA, Hansen RC, editors: Pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 1988, Mosby, p. 1078.)

superficiales induradas que pueden estar cubiertas por una membrana amarillo-grisácea. Es frecuente que existan adenopatías dolorosas a la palpación a nivel submandibular, submaxilar y cervical. Puede haber halitosis debido al sobrecrecimiento de bacterias anaerobias orales. Sin tratamiento, la enfermedad se resuelve en 7-14 días, aunque las adenopatías pueden persistir durante varias semanas.

En los niños mayores, adolescentes y estudiantes universitarios, la infección inicial por el VHS puede manifestarse como una faringitis y amigdalitis, en lugar de como una gingivoestomatitis. La fase vesiculosa suele haber pasado cuando el paciente consulta con el médico, y los síntomas y signos pueden ser indistinguibles de los de una faringitis estreptocócica, con fiebre, malestar general, cefalea, dolor faríngeo y placas blancas en las amígdalas. La evolución de la enfermedad suele ser más prolongada que la de la faringitis estreptocócica no tratada.

Herpes labial

La manifestación más frecuente de las infecciones *recidivantes* por VHS-1 la constituyen las **ampollas febres** o **calenturas**. La localización más habitual del herpes labial es el borde bermejillón del labio, aunque pueden aparecer lesiones en la nariz, la barbilla, la mejilla o la mucosa oral. Los pacientes mayores refieren sensaciones de quemazón, hormigueo, prurito o dolor 3-6 horas (pocas veces hasta 24-48 horas) antes de que surjan las lesiones herpéticas. La lesión suele comenzar como un pequeño grupo de pápulas eritematosas que progresan en unas horas para formar una vesícula pequeña con una pared fina. Las vesículas pueden formar úlceras superficiales o convertirse en pustulosas. Las úlceras duran poco tiempo, se secan y forman una costra. La curación completa sin cicatrización, con reepitelización de la piel ulcerada, suele producirse en 6-10 días. Algunos pacientes presentan linfadenopatías locales, pero no síntomas constitucionales.

Infecciones cutáneas

En los niños o adolescentes sanos, las infecciones cutáneas por el VHS suelen deberse a un traumatismo cutáneo con macro- o microabrasiones y la exposición a secreciones infecciosas. Esta situación suele producirse jugando o en deportes de contacto, como la lucha (**herpes del gladiador**) o el rugby (**herpes de la melé**). Una infección cutánea inicial da lugar a una infección latente que después provoca infecciones recidivantes en el sitio de la infección inicial o cerca de este. A menudo, la erupción herpética está precedida de dolor, sensación de quemazón, prurito u hormigueo desde unas horas o días antes. Al igual que el herpes labial, las lesiones comienzan como un grupo de pápulas eritematosas que progresan a vesículas, pústulas, úlceras y costras, que después se curan sin cicatrización en 6-10 días. Aunque el herpes labial suele originar una lesión única, la infección cutánea por el VHS da lugar a varias lesiones independientes y afecta a una superficie mayor. Puede haber adenopatías regionales, pero pocas veces se encuentran síntomas sistémicos. Las recidivas se asocian en ocasiones con edema local y linfangitis o neuralgia local.

El término **panadizo herpético** suele aplicarse a la infección por el VHS de los dedos de las manos o de los pies, aunque en sentido estricto



Fig. 279.2 Herpes simple, infección de la punta de los dedos (panadizo). (De Schachner LA, Hansen RC, editors: Pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 1988, Mosby, p. 1079.)



Fig. 279.3 Infección herpética cutánea diseminada en un niño con un eczema subyacente (eczema herpético).

se refiere a la infección por el VHS de la paroniquia. En la edad pediátrica, se observa sobre todo en los lactantes y niños pequeños que se chupan el pulgar o los otros dedos de la mano y que presentan una infección oral sintomática o subclínica por el VHS-1 (fig. 279.2). En ocasiones, los adolescentes desarrollan un panadizo herpético por el VHS-2 debido a la exposición a secreciones genitales infecciosas. El inicio de la infección está marcado por la presencia de prurito, dolor y eritema 2-7 días después de la exposición. La cutícula se vuelve eritematosa y dolorosa a la palpación, y puede parecer que contiene pus, aunque si se punciona se obtiene poco líquido. Se desaconseja puncionar la lesión, pues suele prolongar la recuperación y aumenta el riesgo de infección bacteriana secundaria. Las lesiones y el dolor asociado suelen persistir unos 10 días, seguidos de una rápida mejoría y una recuperación completa en 18-20 días. Es frecuente encontrar adenopatías regionales, y puede haber linfangitis y neuralgia. A diferencia de otras infecciones herpéticas recidivantes, los panadizos herpéticos recidivantes suelen ser tan dolorosos como la primoinfección, pero suelen durar menos tiempo.

Las infecciones cutáneas por el VHS pueden ser graves o potencialmente mortales en los pacientes con trastornos cutáneos, como el eczema (eczema herpético), el pénfigo, las quemaduras, la enfermedad de Darier o después de la renovación cutánea con láser. Las lesiones suelen ser ulcerativas y de un aspecto inespecífico, aunque en la piel sana adyacente pueden verse vesículas típicas (fig. 279.3). Si no se tratan, pueden progresar a una infección diseminada y al fallecimiento. Las infecciones recidivantes son habituales, pero suelen ser menos graves que la infección inicial.

Herpes genital

La infección genital por el VHS es frecuente en los adolescentes que tienen relaciones sexuales y en adultos jóvenes, pero hasta el 90% de las personas infectadas *ignora* que lo está. La infección puede deberse a una transmisión genital-genital (habitualmente, por el VHS-2) u oral-genital (generalmente, por el VHS-1). Las personas sintomáticas y asintomáticas excretan periódicamente virus por vía anogenital, por lo que pueden transmitir la infección a sus parejas sexuales o, en el caso de las mujeres embarazadas, a su recién nacido. El herpes genital primario clásico puede estar precedido por un periodo breve de sensación de quemazón local e hipersensibilidad dolorosa antes de que aparezcan las vesículas en las superficies mucosas o en la piel queratinizada de la zona genital y a veces alrededor del ano o en las nalgas y los muslos. Las vesículas en las superficies mucosas duran poco tiempo y se rompen, lo que da lugar a unas úlceras superficiales y dolorosas, cubiertas por un exudado amarillo-grisáceo y rodeadas por un borde eritematoso. Las vesículas situadas en el epitelio queratinizado persisten varios días antes de progresar al estadio pustuloso, y después se forman costras.

Los pacientes pueden desarrollar uretritis y disuria lo bastante graves como para provocar una retención de orina, así como una linfadenopatía inguinal y pélvica dolorosa bilateral. Las mujeres pueden presentar un exudado vaginal acuoso, y los hombres un exudado uretral mucoide transparente. Es frecuente que exista un dolor local significativo y síntomas sistémicos, con fiebre, cefalea y mialgias. Se estima que en un 15% de los casos aparece una meningitis aséptica. La evolución del herpes genital primario clásico es de 2-3 semanas desde el inicio hasta la curación completa.

La mayoría de los pacientes con un herpes genital primario clásico presentará al menos una infección recidivante en el año siguiente. El herpes genital recidivante suele ser menos grave y de menor duración que la primoinfección. Algunos pacientes sufren un pródromo sensitivo con dolor, sensación de quemazón y hormigueo en la zona donde acaban por desarrollarse las vesículas. Las infecciones anogenitales recidivantes asintomáticas por VHS son frecuentes, y todas las personas seropositivas para el VHS-2 parecen excretar periódicamente virus a partir de la región anogenital. *La mayoría de las transmisiones sexuales y materno-neonatales del virus se debe a episodios de excreción asintomática.*

Las infecciones genitales causadas por el VHS-1 y el VHS-2 son indistinguibles, pero el VHS-1 causa muchos menos episodios posteriores de infección recidivante; por tanto, saber cuál es el virus causante de la infección tiene un valor pronóstico significativo. La infección genital por el VHS incrementa el riesgo de adquirir la infección por el VIH.

En pocas ocasiones se identifican infecciones genitales por el VHS en niños pequeños y preadolescentes. Aunque esto debería generar una sospecha sobre un posible maltrato sexual, se han documentado casos de autoinoculación, en los que un niño se ha transmitido de forma inadvertida virus de las secreciones orales contaminadas a sus propios genitales.

Infecciones oculares

Las infecciones oculares por el VHS pueden afectar a la conjuntiva, la córnea o la retina y pueden ser primarias o recidivantes. La conjuntivitis o queratoconjuntivitis suele ser unilateral y a menudo se asocia a blefaritis y a una adenopatía preauricular dolorosa. La conjuntiva tiene un aspecto edematoso, pero pocas veces existe un exudado purulento. Pueden observarse lesiones vesiculosas en los márgenes palpebrales y en la piel periorbitaria. Los pacientes suelen tener fiebre. Si no se trata, la infección suele resolverse en 2-3 semanas. Es inusual que exista una afectación corneal evidente, pero cuando ocurre puede originar úlceras con un aspecto dendrítico o geográfico. La extensión al estroma es inusual, aunque es más probable que se produzca en pacientes tratados de forma inadvertida con corticoides. Cuando se produce, puede asociarse a edema, cicatrices y perforación corneales. Las infecciones recidivantes

tienden a afectar al estroma subyacente y las recidivas reiteradas pueden provocar una cicatrización corneal progresiva y lesiones que pueden o causar ceguera.

Las infecciones retinianas son infrecuentes, y son más probables en los lactantes con herpes neonatal y en las personas inmunodeprimidas con infecciones diseminadas por el VHS.

Infecciones del sistema nervioso central

La encefalitis por el VHS es la causa principal de encefalitis esporádica no epidémica en niños y adultos estadounidenses. Se trata de una infección aguda necrosante que suele afectar a la corteza frontal y/o temporal y al sistema límbico y, después del periodo neonatal, casi siempre se debe al VHS-1. La infección puede presentarse con signos inespecíficos, como fiebre, cefalea, rigidez de nuca, náuseas, vómitos, crisis comiciales generalizadas y alteración del nivel de conciencia. Las lesiones de la corteza frontal o temporal, o del sistema límbico, pueden originar signos más indicativos de una encefalitis por el VHS, como anosmia, amnesia, conducta peculiar, afasia motora y otros cambios del habla, alucinaciones y crisis comiciales focales. La infección no tratada progresa a coma y al fallecimiento en el 75% de los casos. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar un número moderado de células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares, una hiperproteinorraquia moderada y una glucorraquia normal o algo disminuida. A menudo existe un número moderado de eritrocitos. El VHS también se ha asociado con encefalitis autoinmune (v. cap. 616.4).

El VHS también provoca meningitis aseptica y es la causa más frecuente de meningitis aseptica recidivante (**meningitis de Mollaret**).

Infecciones en personas inmunodeprimidas

Se pueden producir infecciones graves y potencialmente mortales por el VHS en pacientes con inmunodepresión, como los recién nacidos, las personas con una malnutrición grave, pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria (como el SIDA) y los que reciben pautas inmunosupresoras, sobre todo para el tratamiento del cáncer o en los trasplantes de órganos. Las infecciones mucocutáneas, como las mucositis y las esofagitis, son las más frecuentes, aunque sus presentaciones pueden ser atípicas y dar lugar a lesiones que aumentan despacio de tamaño, se ulceran, se vuelven necróticas y se extienden a los tejidos más profundos. Otras infecciones por el VHS son las traqueobronquitis, neumonitis e infecciones anogenitales. Una infección diseminada puede provocar una presentación similar a una sepsis, con afectación hepática y suprarrenal, coagulopatía intravascular diseminada y *shock*.

Infecciones perinatales

La infección por el VHS puede adquirirse en la vida intrauterina, durante el parto o en el periodo neonatal. Las infecciones intrauterinas y puerperales están bien descritas, pero son infrecuentes. La transmisión puerperal puede proceder de la madre o de otro adulto con una infección no genital (por lo general, por el VHS-1), como un herpes labial. La mayoría de los casos de herpes neonatal se deben a la infección y transmisión desde la madre, por lo general durante el paso por un canal del parto infectado de una madre con un herpes genital asintomático. La transmisión se ha documentado en niños nacidos por cesárea. Menos del 30% de las madres de un lactante con herpes neonatal tiene antecedentes de herpes genital. El riesgo de infección es mayor en los lactantes nacidos de madres con una primo-infección genital (más del 30%) en comparación con la infección genital recidivante (menos del 2%). El uso de electrodos de cuero cabelludo también puede aumentar el riesgo. Se han publicado algunos casos infrecuentes de herpes neonatal asociado a las circuncisiones rituales de niños judíos, pero solamente con el contacto oral ritual del lugar de la circuncisión.

Se cree que la infección neonatal por el VHS casi nunca es asintomática. Su presentación clínica refleja el momento de la infección, la puerta de entrada y la extensión de la diseminación. Los lactantes con **infección intrauterina** suelen tener vesículas cutáneas o cicatrices, signos oculares como coriorretinitis y queratoconjuntivitis, y microcefalia o hidranencefalia, que están presentes en el momento del parto. Pocos de ellos sobreviven sin tratamiento, y los que lo logran suelen tener secuelas graves. Los que se infectan durante el parto o en el periodo puerperal presentan alguno de los tres patrones patológicos siguientes: 1) enfermedad localizada en la piel, los ojos o la boca; 2) encefalitis con o sin enfermedad cutánea, ocular u oral (COO), o 3) infección diseminada que afecta a varios órganos, como el cerebro, los pulmones, el hígado, el corazón, las suprarrenales y la piel (fig. 279.4). Aproximadamente, el 20% aparece entre las 5 y 9 semanas de edad.

Los lactantes con enfermedad COO suelen desarrollar el trastorno a los 5-11 días de vida y tienen, por lo general, unas cuantas vesículas pequeñas, sobre todo en la zona de la presentación o en las localizaciones de traumatismos, como los sitios de colocación de electrodos de cuero cabelludo. Si no se tratan, la enfermedad COO puede progresar hasta una encefalitis o una enfermedad diseminada.

Los lactantes con encefalitis suelen presentar signos clínicos sugestivos de meningitis bacteriana a los 8-17 días de vida, como irritabilidad, letargo, alimentación deficiente, hipotonía y crisis comiciales. La fiebre es relativamente infrecuente y solo alrededor del 60% tiene vesículas cutáneas (fig. 279.5). Sin tratamiento, el 50% de los lactantes con encefalitis fallece, y la mayoría de los que sobrevivan tendrá secuelas neurológicas graves.

Los lactantes con infecciones diseminadas por el VHS suelen enfermar a los 5-11 días de vida. Su cuadro clínico es similar a la sepsis bacteriana, con hiper- o hipotermia, irritabilidad, tomas escasas y vómitos. También pueden presentar dificultad respiratoria, cianosis, crisis apneicas, ictericia, exantema purpúrico y signos de infección del SNC; las crisis comiciales

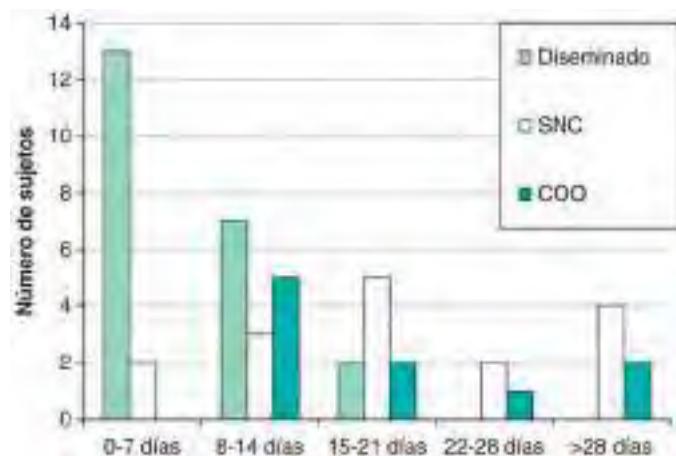


Fig. 279.4 Virus del herpes simple (VHS). Edad de presentación por tipo de enfermedad del VHS. (De Curfman AL, Glissmeyer EW, Ahmad FA, et al: Initial presentation of neonatal herpes simplex virus infection, J Pediatr 172:121-126, 2016, p. 124.)



Fig. 279.5 Lesiones vesiculoso-pustulosas en la cara de un recién nacido con infección por el virus del herpes simple. (De Kohl S: Neonatal herpes simplex virus infection, Clin Perinatol 24:129-150, 1997.)

son frecuentes. En alrededor del 75% de los casos se observan vesículas cutáneas. Si no se trata, la infección provoca *shock* y coagulación intravascular diseminada; alrededor del 90% de estos lactantes fallece, y la mayoría de los que sobreviven tiene secuelas neurológicas graves.

Los lactantes con herpes neonatal cuyas madres recibieron fármacos antivirales contra el herpes en las semanas previas al parto pueden debutar más tarde que sus homólogos no tratados, aunque aún no se ha aclarado si la evolución natural de la infección de estos lactantes es diferente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de una infección por el VHS, en especial de las que son potencialmente mortales y del herpes genital, debería confirmarse mediante pruebas de laboratorio, preferiblemente por aislamiento del virus o del ADN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los signos histológicos o las pruebas de imagen pueden respaldar el diagnóstico, pero no deberían sustituir a las pruebas específicas del virus. Los análisis de inmunoglobulina M (IgM) contra el virus son especialmente poco fiables, y la demostración de un aumento de cuatro veces o más de los títulos de IgG específica del VHS entre las muestras séricas aguda y de la fase de convalecencia solo tiene utilidad retrospectiva.

El mayor rendimiento para el cultivo del virus se logra cuando se rompe una vesícula sospechosa de ser herpética y se frota con fuerza la base de la lesión para obtener líquido y células. El cultivo de las lesiones secas y costrosas suele tener un rendimiento bajo. Aunque no es tan sensible como el cultivo viral, la detección directa de los antígenos del VHS puede realizarse con rapidez y tiene una especificidad muy buena. El uso de métodos de amplificación de ADN como la PCR para detectar el ADN del VHS es muy sensible y específico, y en ocasiones puede realizarse con rapidez. Es la prueba de elección para estudiar el LCR cuando se sospeche una encefalitis por el VHS.

La evaluación de los recién nacidos en quienes se sospeche una infección por el VHS debería incluir la realización de cultivos de las lesiones sospechosas, así como de frotis oculares y orales, y PCR del LCR y la sangre. El estudio de la elevación de enzimas hepáticas en los recién nacidos puede aportar datos indirectos de diseminación del VHS hacia órganos viscerales. El cultivo o la detección antigenica deberían utilizarse para evaluar las lesiones asociadas con una sospecha de herpes genital agudo. Las pruebas de anticuerpos específicos de tipo del VHS-2 son útiles para evaluar a adolescentes o adultos jóvenes con relaciones sexuales que tengan antecedentes de signos y síntomas urogenitales recidivantes inespecíficos inexplicados, pero son menos útiles para el cribado general en poblaciones en las que las infecciones por el VHS-2 tengan una baja prevalencia.

Dado que la mayoría de las pruebas diagnósticas del VHS tarda al menos unos días en completarse, el tratamiento no se debería aplazar, sino que debería iniciarse de forma precoz para asegurar el máximo beneficio terapéutico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La mayoría de las infecciones autolimitadas por el VHS provoca pocas modificaciones en las pruebas analíticas rutinarias. Las infecciones mucocutáneas pueden causar una leucocitosis moderada con neutrofilia. En la meningoencefalitis por el VHS puede haber un aumento de las células mononucleares y las proteínas en el LCR, la glucosa puede ser normal o reducida y puede haber eritrocitos. El electroencefalograma y la RM cerebral pueden mostrar anomalías del lóbulo temporal en la encefalitis por el VHS después del periodo neonatal. La encefalitis en el periodo neonatal tiende a ser más global y no se limita al lóbulo temporal (fig. 279.6). La infección diseminada puede provocar una elevación de las enzimas hepáticas, trombocitopenia y anomalías de la hemostasia.

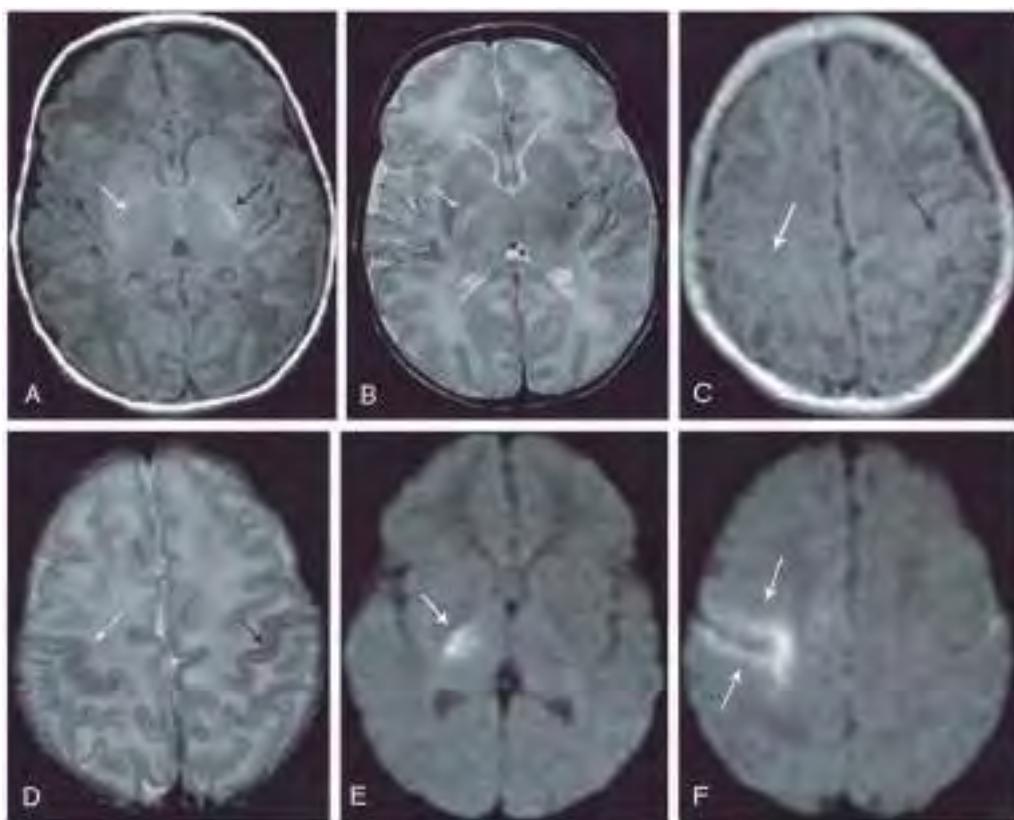


Fig. 279.6 Afectación del tracto corticoespinal y del tálamo en un lactante de 2 semanas. **A**, RM de una imagen axial potenciada en T1 que muestra una pérdida sutil de la hipointensidad en T1 correspondiente a mielinización de la rama posterior de la cápsula interna derecha (flecha blanca). La hipointensidad en T1 en la rama posterior izquierda de la cápsula interna está mantenida (flecha negra). **B**, Imagen potenciada en T2 que muestra hallazgos parecidos a los observados en la imagen potenciada en T1. Imágenes axiales potenciadas en T1 (**C**) y en T2 (**D**) a través del vértice que muestran márgenes sutiles de la corteza alrededor del surco central derecho (flecha blanca) comparado con el aspecto normal del lado izquierdo (flecha negra). **E** y **F**, imágenes potenciadas en difusión con restricción más extensa de la difusión en la rama posterior de la cápsula interna derecha y del tálamo lateral (flechas), y en las circunvoluciones pre- y poscentral (flechas). (De Bajaj M, Mody S, Natarajan G: Clinical and neuroimaging findings in neonatal herpes simplex virus infection, J Pediatr 165:404-407, 2014, Fig. 1.)

TRATAMIENTO

En el capítulo 272 puede consultarse más información sobre los principios del tratamiento antiviral.

Se dispone de tres fármacos antivirales en Estados Unidos (aciclovir, valaciclovir y famciclovir) para el tratamiento de las infecciones por el VHS. Todos ellos están disponibles en forma oral, pero solo el aciclovir lo está en suspensión. El aciclovir tiene la peor biodisponibilidad, por lo que requiere una dosología más frecuente. El valaciclovir, profármaco del aciclovir, y el famciclovir, profármaco del penciclovir, tienen una biodisponibilidad oral muy buena y se administran una o dos veces al día. El aciclovir y el penciclovir también están disponibles en forma tópica, pero estas preparaciones proporcionan pocos beneficios o ninguno a los pacientes que tienen infecciones mucocutáneas recidivantes por el VHS. El aciclovir es el único con formulación intravenosa. El comienzo precoz del tratamiento proporciona los máximos beneficios terapéuticos. Los tres fármacos tienen un perfil de seguridad excepcional y su uso es seguro en pacientes pediátricos. *Las dosis deben modificarse en pacientes con insuficiencia renal.*

La resistencia al aciclovir y al penciclovir es infrecuente en personas inmunocompetentes, pero aparece en pacientes inmunodeprimidos. Las cepas del virus deberían analizarse para evaluar la sensibilidad a los fármacos en las personas inmunodeprimidas cuya infección por el VHS no responde o empeora cuando se administra aciclovir. El foscarnet y el cidofovir se han utilizado en el tratamiento de las infecciones por el VHS provocadas por mutantes resistentes al aciclovir.

La trifluridina y el ganciclovir tópicos se utilizan en el tratamiento de la queratitis herpética.

Los pacientes con herpes genital también requieren un asesoramiento para abordar los aspectos psicosociales, como la posible estigmatización, y para ayudarlos a comprender la historia natural y el tratamiento de esta infección crónica.

Infecciones mucocutáneas agudas

En la gingivoestomatitis, la administración de aciclovir oral (15 mg/kg/dosis v.o. cinco veces al día durante 7 días, máximo 1 g/día) en las primeras 72 horas del inicio de los síntomas reduce la gravedad y la duración de la enfermedad. La odinofagia asociada puede limitar la ingesta oral en los lactantes y niños, lo que supone un riesgo de deshidratación. Debería estimularse la ingesta mediante el uso de bebidas frías, helados y yogur.

En el **herpes labial**, el tratamiento oral es mejor que los antivirales tópicos. Para tratar las recidivas en adolescentes, el valaciclovir oral (2.000 mg v.o. dos veces al día durante 1 día), el aciclovir (200-400 mg v.o. cinco veces al día durante 5 días) o el famciclovir (1.500 mg v.o. en dosis única) acortan la duración del episodio. El uso diario a largo plazo de aciclovir oral (400 mg v.o. dos veces al día) o de valaciclovir (500 mg v.o. al día) se ha empleado para evitar las recidivas cuando estas son frecuentes o graves.

Varias publicaciones de casos aislados sugieren que el tratamiento del **herpes del gladiador** con aciclovir oral (200 mg v.o. cinco veces al día durante 7-10 días) o valaciclovir (500 mg v.o. dos veces al día durante 7-10 días) cuando aparezcan los primeros signos del brote puede acortar la evolución de la recidiva. En los pacientes con antecedentes de herpes del gladiador recidivante, se ha descrito que la profilaxis diaria a largo plazo con valaciclovir (500-1.000 mg/día) evita las recidivas.

No se dispone de ensayos clínicos que valoren el beneficio del tratamiento antiviral del **panadizo herpético**. El aciclovir oral en dosis altas (1.600-2.000 mg/día v.o. divididos en dos o tres dosis durante 10 días) al aparecer los primeros signos de la enfermedad aborta algunas recidivas y reduce la duración de otras en los adultos.

En un ensayo clínico en adultos se ha establecido la eficacia del aciclovir oral (200 mg v.o. cinco veces al día durante 5 días) en el tratamiento del **eczema herpético**; sin embargo, las infecciones graves deben tratarse con aciclovir intravenoso. Las infecciones orales-faciales por el VHS pueden reactivarse después de la renovación facial con láser y causar una enfermedad extensa y cicatrizal. Se ha descrito que el inicio del tratamiento en adultos el día previo al procedimiento con valaciclovir (500 mg v.o. dos veces al día durante 10-14 días) o famciclovir (250-500 mg v.o. dos veces al día durante 10 días) es eficaz para evitar las infecciones. Las infecciones por el VHS en **pacientes quemados** pueden ser graves o potencialmente mortales y se han tratado con aciclovir intravenoso (10-20 mg/kg/día i.v. divididos cada 8 horas).

Los fármacos antivirales no son eficaces para el tratamiento del **eritema multiforme** asociado al VHS, pero se ha demostrado que su uso diario, como en la profilaxis del herpes labial, previene las *recidivas* del eritema multiforme.

Herpes genital

Los pacientes pediátricos, y por lo general los adolescentes o los adultos jóvenes en quienes se sospeche un primer episodio de herpes genital, deberían tratarse con fármacos antivirales. El tratamiento de la infección inicial reduce la gravedad y la duración de la enfermedad, pero no tiene efecto sobre la frecuencia de las infecciones recidivantes posteriores. Las opciones terapéuticas en los adolescentes consisten en aciclovir (400 mg v.o. tres veces al día durante 7-10 días), famciclovir (250 mg v.o. tres veces al día durante 7-10 días) o valaciclovir (1.000 mg v.o. dos veces al día durante 7-10 días). La opción del valaciclovir dos veces al día evita el tratamiento durante las horas escolares. En los niños más pequeños puede usarse la suspensión de aciclovir en dosis de 10-20 mg/kg/dosis cuatro veces al día, sin exceder la dosis de los adultos. El primer episodio de herpes genital puede ser muy doloroso, por lo que suele estar indicado el uso de analgésicos. Todos los pacientes con herpes genital deberían recibir asesoramiento para ayudarlos a afrontar los aspectos psicosociales y para comprender la naturaleza crónica de su enfermedad.

Existen tres opciones estratégicas respecto al tratamiento de las infecciones recidivantes. La elección debe guiarse por varios factores, como su frecuencia y gravedad, el impacto psicológico sobre el paciente y las preocupaciones por la transmisión a una pareja sexual susceptible. La primera opción consiste en no aplicar tratamiento alguno, la segunda opción es aplicar un tratamiento episódico y la tercera se basa en el tratamiento supresor a largo plazo. En el **tratamiento episódico**, la medicación debería iniciarse cuando aparezcan los primeros signos de un brote. Las opciones recomendadas para el tratamiento episódico en los adolescentes son el famciclovir (1.000 mg v.o. dos veces al día durante 1 día), el aciclovir (800 mg v.o. tres veces al día durante 2 días) o el valaciclovir (500 mg v.o. dos veces al día durante 3 días). El tratamiento supresor a largo plazo ofrece la ventaja de que evita la mayoría de los brotes, mejora la calidad de vida del paciente respecto al impacto psicosocial del herpes genital y, en el caso del valaciclovir diario, también reduce (aunque no elimina) el riesgo de transmisión sexual a una pareja sexual susceptible. Las opciones de **tratamiento supresor a largo plazo** son el aciclovir (400 mg v.o. dos veces al día), el famciclovir (250 mg v.o. dos veces al día) y el valaciclovir (500-1.000 mg v.o. al día).

Infecciones oculares

Las infecciones por el VHS pueden provocar ceguera. El tratamiento debería incluir una consulta con un oftalmólogo.

Infecciones del sistema nervioso central

Los pacientes que hayan superado el periodo neonatal y que tengan encefalitis herpética deberían recibir un tratamiento precoz con aciclovir intravenoso (10 mg/kg i.v. cada 8 horas administrados en 1 hora durante 14-21 días). Puede que se requiera aplicar tratamiento de la hipertensión intracranal, de las crisis comiciales y del compromiso respiratorio.

Infecciones en personas inmunodeprimidas

Las infecciones mucocutáneas y diseminadas graves por el VHS en pacientes inmunodeprimidos deberían tratarse con aciclovir intravenoso (30 mg/kg al día en tres dosis divididas durante 7-14 días) hasta que haya pruebas de su resolución. La administración oral de aciclovir, famciclovir o valaciclovir se ha utilizado en el tratamiento de las infecciones menos graves por el VHS y para la supresión de las recidivas durante los períodos de inmunosupresión significativa. En algunas ocasiones se produce una resistencia farmacológica en pacientes inmunodeprimidos y, en las personas cuya infección por el VHS no responde al tratamiento farmacológico con antivirales, debería realizarse un análisis de la sensibilidad de sus cepas aisladas. Los virus resistentes al aciclovir también suelen serlo al famciclovir, pero pueden ser sensibles al foscarnet o al cidofovir.

Infecciones perinatales

Todos los lactantes con una infección probada o sospechada por el VHS deberían comenzar de forma precoz un tratamiento con dosis altas de aciclovir intravenoso (60 mg/kg/día i.v. divididos cada 8 horas). El tratamiento puede interrumpirse en los lactantes en quienes se demuestre la ausencia de infección mediante pruebas de laboratorio. Los lactantes con una enfermedad por el VHS limitada a la piel, los ojos y la boca deberían recibir tratamiento durante 14 días; mientras que en aquellos con una enfermedad diseminada o del SNC, la duración debería ser de 21 días. Los pacientes que reciben tratamiento en dosis altas deberían ser monitorizados para vigilar la aparición de neutropenia.

El **tratamiento supresor con aciclovir** por vía oral durante los 6 meses posteriores a la conclusión del tratamiento intravenoso mejora el desarrollo neurológico de los lactantes con infección del SNC y previene las recidivas cutáneas en los lactantes, con independencia del patrón de la enfermedad.

Los lactantes deberían recibir 300 mg/m² por dosis, tres veces al día durante 6 meses. El recuento absoluto de neutrófilos debe vigilarse a las 2 y a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento, y después mensualmente.

PRONÓSTICO

La mayoría de las infecciones por el VHS son autolimitadas, duran desde unos días (infecciones recidivantes) a 2-3 semanas (primoinfecciones) y se curan sin cicatrices. El herpes oral-facial recidivante en pacientes sometidos a dermoabrasión o a renovación facial con láser puede ser grave y originar cicatrices. El herpes genital, debido a que es una infección de transmisión sexual, puede ser estigmatizante y tener consecuencias psicológicas mucho mayores que sus efectos fisiológicos. Algunas infecciones por el VHS pueden ser graves y, si no se aplica un tratamiento antiviral precoz, tener consecuencias serias. Los trastornos potencialmente mortales son el herpes neonatal, la encefalitis herpética y las infecciones por el VHS en pacientes inmunodeprimidos o quemados y en lactantes y niños con malnutrición grave. El herpes ocular recidivante puede provocar cicatrices corneales y ceguera.

PREVENCIÓN

La transmisión de la infección se produce mediante la exposición al virus, tanto por contacto de piel con piel o con secreciones contaminadas. Un lavado adecuado de las manos y el uso de guantes en los casos apropiados proporcionan a los profesionales sanitarios una protección excelente contra la infección por el VHS en el puesto de trabajo. Los profesionales sanitarios con un herpes oral-facial o panadizo herpético activos deberían tomar precauciones, sobre todo al ocuparse de pacientes de alto riesgo, como recién nacidos, personas inmunodeprimidas y todos aquellos con enfermedades cutáneas crónicas. Los pacientes y los progenitores deberían recibir consejos sobre las prácticas higiénicas adecuadas, como el lavado de manos y la evitación del contacto con lesiones y secreciones durante los brotes de herpes activo. En las escuelas y guarderías deberían limpiables los juguetes comunes y el material deportivo (esterillas) al menos a diario después de su uso. Los deportistas con infecciones herpéticas activas que participen en deportes de contacto, como la lucha libre y el rugby, deberían excluirse de la práctica deportiva o de los juegos hasta la curación completa de las lesiones. El herpes genital puede prevenirse evitando el contacto genital-genital y oral-genital. El riesgo de adquirir un herpes genital puede limitarse, pero no eliminarse, mediante el uso adecuado y con regularidad de preservativos. La circuncisión masculina se asocia con una disminución del riesgo de infección genital por el VHS. El riesgo de transmitir una infección genital por el VHS-2 a una pareja sexual susceptible puede reducirse, pero no eliminarse, mediante el uso diario de valaciclovir oral por parte de la pareja infectada.

En las **mujeres embarazadas con herpes genital activo** en el momento del parto, el riesgo de transmisión de la madre al niño puede reducirse, pero no eliminarse, si el parto se realiza por cesárea. El riesgo de herpes genital recidivante y, por tanto, la necesidad de parto por cesárea puede reducirse, pero no eliminarse, en las mujeres embarazadas con antecedentes de herpes genital mediante el uso diario de las formas orales de aciclovir, valaciclovir o famciclovir oral durante las últimas 4 semanas de gestación, lo que constituye el tratamiento recomendado por el American College of Obstetrics and Gynecology. Se han documentado casos de herpes neonatal en lactantes que han nacido mediante cesárea, así como en lactantes nacidos de madres que han sido tratadas adecuadamente con antivirales activos frente al herpes durante el último mes de embarazo. Por dicho motivo, el antecedente de parto mediante cesárea o de tratamiento antiviral a término no descarta la posibilidad del herpes neonatal.

Los lactantes nacidos por vía vaginal de mujeres con un *primer episodio* de herpes genital tienen un *riesgo muy elevado* de adquirir la infección por el VHS. Deberían obtenerse cultivos de la nasofaringe, la boca, la conjuntiva, el recto y del ombligo en el momento del parto y a las 12-24 horas de vida (algunos expertos recomiendan añadir pruebas de superficie de PCR). Otros expertos también recomiendan realizar PCR del VHS en sangre. Algunos expertos recomiendan que estos lactantes reciben un tratamiento profiláctico con aciclovir durante al menos 2 semanas. Otros aplican el tratamiento si aparecen signos clínicos o si los cultivos realizados a las 12-24 horas de vida son positivos. Los lactantes nacidos de mujeres con antecedentes de *herpes genital recidivante* tienen un riesgo bajo de desarrollar herpes neonatal. En este contexto, los progenitores deberían recibir información sobre los signos y síntomas de la infección neonatal por el VHS y se les debería instruir para que soliciten asistencia sin demora ante la primera sospecha de infección. En caso de duda, los lactantes deberían ser evaluados y realizar cultivos de la superficie (y PCR) en busca de herpes neonatal, así como PCR en sangre y LCR; se recomienda

comenzar el tratamiento con aciclovir intravenoso hasta que los cultivos y los resultados de la PCR sean negativos o hasta que pueda encontrarse otra explicación de los signos y los síntomas.

Las infecciones genitales recidivantes por el VHS pueden prevenirse con el uso diario de aciclovir, valaciclovir o famciclovir oral, fármacos que se han utilizado para prevenir las recidivas del herpes oral-facial (labial) y cutáneo (del gladiador). El aciclovir oral e intravenoso también se ha utilizado para prevenir las infecciones recidivantes por el VHS en los pacientes inmunodeprimidos. Asimismo, se ha descrito que el uso de protectores solares es eficaz para prevenir el herpes oral-facial recidivante en los pacientes con antecedentes de enfermedad recidivante inducida por el sol.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 280

Infecciones por virus de la varicela-zóster*

Philip S. LaRussa, Mona Marin
y Anne A. Gershon

El virus de la varicela-zóster (VVZ) causa infecciones primarias, latentes y por reactivación. La primoinfección se manifiesta como varicela y conduce al establecimiento de una infección latente de por vida en las neuronas de los ganglios sensitivos. La reactivación de la infección latente causa el herpes zóster. Aunque suele ser una enfermedad leve de la infancia, la varicela puede causar una morbimortalidad considerable en niños por lo demás sanos; aumenta la morbimortalidad en lactantes inmunocompetentes, adolescentes, adultos y personas inmunodeprimidas; predispone a infecciones graves por estreptococos del grupo A y *Staphylococcus aureus*. Puede aparecer una enfermedad con manifestaciones más leves entre personas vacunadas (varicela incidental). La varicela y el herpes zóster pueden tratarse con fármacos antivirales. La primoinfección clínica se puede prevenir mediante inmunización con la vacuna viva atenuada de la varicela. Están disponibles dos vacunas para el herpes zóster para personas de 50 años y mayores para potenciar su inmunidad frente al VVZ, con el fin de reducir las tasas de herpes zóster y su complicación principal, la neuralgia postherpética dolorosa. Una es una vacuna con una subunidad recombinante como adyuvante (no viva) y la otra es una vacuna viva que contiene la misma cepa de VVZ utilizada en la vacuna contra la varicela, pero con mayor potencia.

ETIOLOGÍA

El VVZ es un virus herpes humano neurotrópico, semejante en ciertos aspectos al virus del herpes simple. Los VVZ tienen cubierta y un genoma de ADN bicatenario que codifica 71 proteínas, algunas de las cuales son dianas de la inmunidad celular y humoral.

EPIDEMIOLOGÍA

Antes de la introducción de la vacuna en Estados Unidos en 1995, la varicela era una infección de declaración obligatoria, prácticamente universal, que afectaba a casi todos los niños de Estados Unidos. La mayoría pasaba la enfermedad antes de los 15 años, y menos del 5% de los adultos seguía siendo susceptible. Este patrón de infección a edades más jóvenes es típico de todos los países de climas templados. En áreas tropicales, los niños adquieren la varicela a mayor edad y se da una proporción de casos mayor entre adultos. En Estados Unidos, antes de la introducción de la vacuna de la varicela, las epidemias anuales de varicela se producían en invierno y primavera, y causaban alrededor de 4 millones de casos, 11.000-15.000 hospitalizaciones y 100-150 fallecimientos cada año. La varicela es una enfermedad más grave en los lactantes, adultos y personas inmunode-

*Los hallazgos y conclusiones de este informe son los de sus autores y no representan necesariamente la posición oficial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos.

primidas, que presentan tasas más elevadas de complicaciones y mortalidad que los niños sanos. Dentro de los hogares, la transmisión del VVZ a las personas susceptibles se produce con una frecuencia del 65-86%; el contacto más casual, por ejemplo entre los compañeros de clase, se asocia con tasas de ataque más bajas entre los niños susceptibles. Los pacientes con varicela pueden ser contagiosos desde 24-48 horas antes de aparecer el exantema hasta que las vesículas se transforman en costras, en general 3-7 días después del comienzo del exantema, lo que resulta coherente con la evidencia de que el VVZ se propaga mediante la aerosolización del virus en las lesiones cutáneas; la propagación a partir de las secreciones orofaríngeas puede producirse, pero en mucho menor grado. Las personas susceptibles también pueden adquirir la varicela por contacto íntimo y directo con adultos o con otros niños que tengan herpes zóster, de nuevo a partir de la aerosolización del virus de las lesiones cutáneas.

Desde la aplicación del programa de vacunación contra la enfermedad en 1996, la morbilidad de la varicela ha sufrido una disminución considerable en Estados Unidos. En 2006, antes de la implantación del programa de dos dosis, la cobertura vacunal de la vacunación con una sola dosis era del 90% y los casos de varicela habían disminuido un 90-91% desde 1995 en los lugares donde se realizaba una vigilancia activa. Los ingresos por varicela se habían reducido un 84% en comparación con las cifras previas a la vacunación. Los fallecimientos habían descendido un 88% de 1990-1994 a 2005-2007; y en menores de 20 años, el descenso en la mortalidad fue del 97%. La disminución de la morbilidad se produjo en todos los grupos de edad, incluidos los menores de 12 meses no candidatos para la vacunación, lo que indica que existe protección frente a la exposición por los efectos indirectos de la vacunación. Aunque la incidencia específica por edad se ha reducido en todos los grupos, la mediana de edad en el momento de la infección ha aumentado y ahora es más frecuente en niños que están en los cursos superiores de la enseñanza elemental que en preescolares. Este cambio epidemiológico destaca la relevancia de ofrecer la vacuna a todos los niños, adolescentes y adultos susceptibles. La continua aparición de infecciones intercurrentes, generalmente de características clínicas leves, así como de brotes en regiones en las que la cobertura vacunal consistía en una sola dosis, junto con la prueba de que una sola dosis tiene una eficacia aproximada del 85% contra la totalidad de varicela, hizo que desde 2006 se adoptaran programas de vacunación sistemática infantil con dos dosis y dosis de recuerdo en todas las personas sin pruebas de inmunidad. Entre 2006 y 2014, la incidencia de varicela disminuyó otro 85% adicional y se declararon menos brotes. Las hospitalizaciones relacionadas con la varicela disminuyeron en un 38% durante el periodo de dos dosis (hasta el 2012). En general, desde los años anteriores a la vacunación, la incidencia de la varicela disminuyó en un 97% y las hospitalizaciones en un 93% hasta el 2014 y el 2012, respectivamente.

El **herpes zóster** se debe a la reactivación del VVZ latente. Es poco frecuente en la infancia y su incidencia no muestra variación estacional. El zóster no se produce tras exposición a un paciente con varicela; la exposición a esta activa la respuesta inmunitaria celular frente al virus en pacientes previamente infectados, lo que reduce la probabilidad de reactivación del virus latente. El riesgo durante toda la vida de sufrir herpes zóster en las personas con antecedentes de varicela es de al menos el 30%, y el 75% de los casos ocurre en mayores de 45 años. Pocas veces aparece en niños sanos menores de 10 años, excepto en los lactantes con infección intrauterina o durante el primer año de vida, que tienen un mayor riesgo de presentar zóster en los primeros años. El herpes zóster en niños por lo demás sanos tiende a ser más leve que la enfermedad de los adultos y se asocia con menos frecuencia a dolor agudo y generalmente no está asociado a neuralgia postherpética. El herpes zóster se da más a menudo, en ocasiones varias veces, en los niños que reciben tratamiento inmunosupresor por neoplasias malignas o por otras enfermedades, y en los infectados por el VIH, y puede ser grave. El virus atenuado en la vacuna de la varicela puede establecer una infección latente y reactivarse como herpes zóster. Sin embargo, el riesgo de desarrollar un herpes zóster posterior es menor tras la vacunación que después de pasar la infección natural por el VVZ, tanto en niños sanos como inmunodeprimidos. Aunque la vacuna del VVZ tipo Oka está atenuada, la gravedad del zóster causado por la cepa Oka parece ser similar a la producida por el VVZ de tipo natural o salvaje; algunos informes indicaron características clínicas más leves entre los receptores de la vacuna, pero sin ser estadísticamente significativas. Los niños vacunados que desarrollan zóster pueden tener una enfermedad producida por la vacuna o por el VVZ salvaje, debido a la varicela intercurrente o a la infección subclínica de algunas personas vacunadas con el VVZ salvaje que se produce en algún momento después de la inmunización.

PATOGENIA

La primoinfección (**varicela**) se debe a la inoculación del virus en la mucosa de las vías respiratorias altas y en el tejido linfoide amigdalino. Durante la primera parte del periodo de incubación de 10-21 días, el virus se replica en el tejido linfoide local y se extiende a los linfocitos T, produciendo una viremia que disemina el virus hasta la piel, donde la inmunidad innata controla la replicación del VVZ durante unos días. Después de superar la inmunidad innata de la piel, se desarrollan lesiones cutáneas generalizadas a medida que finaliza el periodo de incubación. Las respuestas inmunitarias adaptativas del huésped limitan la replicación vírica y facilitan la recuperación del paciente. En niños inmunodeprimidos, el fracaso de las respuestas inmunitarias adaptativas, en especial de las respuestas celulares, permite la replicación vírica continuada, que puede dar lugar a una infección diseminada, con las consiguientes complicaciones de infección en los pulmones, el hígado, el encéfalo y otros órganos. La infección latente se desarrolla durante el periodo de incubación o de la propia enfermedad. El VVZ se transporta de forma retrógrada a través de los axones sensitivos hasta los ganglios de las raíces dorsales de toda la médula espinal y a los ganglios de los pares craneales. La latencia también puede desarrollarse por la viremia, infectando los ganglios espinales y de los pares craneales, así como los ganglios del sistema nervioso autónomo, que no presentan proyecciones a la piel, incluyendo el sistema nervioso entérico del intestino. La latencia del VVZ se produce tan solo en neuronas ganglionares. La **reactivación** posterior del VVZ latente provoca **herpes zóster**, que normalmente se manifiesta como un exantema vesiculoso que presenta una distribución unilateral según los dermatomas. La reactivación del VVZ también puede producirse sin exantema; ejemplos de ello son el dolor dermatológico unilateral sin exantema (**zóster sin herpes**), la meningitis aséptica y la enfermedad gastrointestinal (zóster entérico). Durante el herpes zóster, las neuronas y las células satélite de los ganglios asociados pueden sufrir cambios necróticos. Las lesiones cutáneas de la varicela y el herpes zóster comparten la misma histopatología y en ambas existen partículas infecciosas del VVZ. La varicela desencadena una inmunidad humorar y celular que ofrece una alta protección contra la reinfección sintomática. La supresión de la inmunidad celular contra el VVZ se correlaciona con un mayor riesgo de reactivación del VVZ en forma de herpes zóster.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La varicela es una enfermedad exantématica febril aguda, que era habitual en los niños estadounidenses antes de los programas de vacunación infantil universal. Su gravedad es variable, pero suele ser autolimitada. Se puede asociar con complicaciones graves, como sobreinfección bacteriana, especialmente por estafilococos y estreptococos del grupo A, neumonía, encefalitis, trastornos hemorrágicos, infección congénita e infección perinatal potencialmente mortal. El herpes zóster es poco frecuente en niños y, generalmente, causa síntomas cutáneos localizados, aunque se puede diseminar en los pacientes inmunodeprimidos.

Varicela en individuos no vacunados

La enfermedad suele comenzar 14-16 días después de la exposición, aunque el periodo de incubación puede oscilar entre 10 y 21 días. La varicela subclínica es infrecuente; casi todas las personas susceptibles expuestas presentan un exantema, aunque en los casos leves puede pasar desapercibido. Pueden existir síntomas prodrómicos, en especial en los niños mayores y en adultos. La fiebre, el malestar, la anorexia, la cefalea y, en ocasiones, el dolor abdominal leve pueden aparecer 24-48 horas antes de comenzar el exantema. La hipertermia suele ser moderada, por lo general de 37,8-38,9 °C, aunque puede llegar a los 41 °C; la fiebre y otros síntomas sistémicos persisten durante los primeros 2-4 días después del comienzo del exantema.

Las lesiones de la varicela suelen aparecer primero en el cuero cabelludo, la cara o el tronco. El exantema inicial consiste en máculas eritematosas muy pruriginosas, que se convierten en pápulas y después en vesículas llenas de líquido claro, cuyo enturbiamiento y umbilikación comienzan a las 24-48 horas. Mientras las lesiones iniciales se encuentran en la fase de costras, aparecen otras nuevas en el tronco y después en las extremidades; esta presencia simultánea de lesiones en varias fases de evolución es característica de la varicela (fig. 280.1). La distribución del exantema es predominantemente central o centripeta, observándose la mayor concentración de lesiones en el tronco y en las zonas proximales de las extremidades. También son frecuentes las lesiones ulceradas, que afectan a la mucosa de la orofaringe y a la vagina; en muchos niños aparecen vesículas en los párpados y las conjuntivas, aunque pocas veces se produce afectación corneal y enfermedad ocular grave. El número medio de lesiones de la varicela es de alrededor de 300, pero los niños



Fig. 280.1 A, Lesiones de varicela en personas no vacunadas, con la característica disposición en «franjas» o en grupos; la presencia simultánea de lesiones en diversos estadios evolutivos es típica. B, Las lesiones de la varicela intercurrente suelen ser maculopapulares y las vesículas son menos frecuentes; la enfermedad suele ser leve, con menos de 50 lesiones. (A, Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention [CDC]; B, Por cortesía de los CDC y del Dr. John Noble Jr.).

sanos pueden presentar desde menos de 10 hasta más de 1.500. En los casos producidos por diseminación doméstica secundaria y en los niños de más edad suele existir un número mayor de lesiones y pueden seguir apareciendo nuevos grupos de lesiones durante más de 7 días. El exantema puede ser mucho más extenso en niños con trastornos cutáneos como eczemas o quemaduras solares recientes. La hipo- o hiperpigmentación de los sitios donde se asentaban las lesiones persiste durante días o semanas en algunos niños, pero la cicatrización intensa es inusual, a menos que las lesiones se sobreinfecten de forma secundaria.

El **diagnóstico diferencial** de la varicela abarca los exantemas vesiculosos causados por otros microorganismos infecciosos, como virus del herpes simple, enterovirus, viruela de los simios, rickettsiosis exantemática y *S. aureus*, reacciones a fármacos, herpes zóster diseminado, dermatitis de contacto y picaduras de insectos (especialmente la varicela intercurrente). La varicela intensa es la enfermedad que se confundía con más frecuencia con la viruela antes de la erradicación de esta última.

Exantemas variceliformes en individuos vacunados

Los exantemas variceliformes que aparecen después de la vacunación pueden deberse al virus salvaje, a la cepa vacunal del virus o a otras etiologías (p. ej., picaduras de insectos, virus coxsackie). Durante los días 0-42 tras la vacunación, la probabilidad de que aparezca un exantema por el virus salvaje o por la cepa vacunal varía en función del programa vacunal de cada país. En las primeras fases de un programa vacunal, el exantema en las dos primeras semanas sigue debiéndose en su mayoría al virus salvaje, lo cual refleja que la exposición a la varicela antes de la vacunación podía conferir protección. El exantema que aparece 14-42 días después de la vacunación puede ser consecuencia del virus salvaje o de las cepas vacunales, lo que refleja exposición e infección antes de la protección derivada de la vacunación o un incidente adverso de la vacunación (exantema asociado a la vacuna), respectivamente. A medida que siga disminuyendo la incidencia de la varicela por el virus salvaje gracias a los programas de vacunación, también disminuirá la circulación del VVZ salvaje, y los exantemas en el intervalo de los primeros 42 días tras la vacuna cada vez serán menos frecuentes por el virus salvaje. Se ha producido la propagación del VVZ vacunal desde una persona vacunada con lesiones en la piel, pero es poco común. La enfermedad resultante en los contactos es asintomática o extremadamente leve con solo unas pocas lesiones vesiculares. No se ha descrito la reversión clínica del virus de la vacuna a la virulencia.

La **enfermedad intercurrente** es la varicela que aparece en personas vacunadas más de 42 días antes del comienzo del exantema y se debe al **VVZ de tipo salvaje**. Una dosis de vacuna contra la varicela tiene una eficacia del 98% para prevenir la varicela moderada a grave, y su eficacia es del 82% (intervalo de confianza [IC] 95%: 79-85%; rango: 44-100%) para prevenir todas las enfermedades tras la exposición al virus salvaje. Esto significa que, después de una exposición cercana al VVZ, como puede suceder en un contacto en el entorno domiciliario o en un brote en el colegio o la guardería, casi 1 de cada 5 niños que recibieron una dosis de vacuna puede experimentar varicela intercurrente. La exposición al VVZ también puede dar lugar a una infección asintomática en el niño previamente inmunizado. El exantema de la enfermedad intercurrente suele ser atípico y de predominio maculopapuloso; la presencia de vesículas es menos frecuente y la enfermedad suele tener carácter leve, con menos

de 50 lesiones, menor duración del exantema, menos complicaciones y fiebre escasa o nula. Sin embargo, alrededor del 25-30% de los casos intercurrentes no son leves y tienen signos clínicos más parecidos a los producidos por la infección por cepas salvajes. Los casos intercurrentes son en general **menos contagiosos** que la infección por el virus salvaje en el entorno domiciliario, pero la contagiosidad varía de forma proporcional al número de lesiones: la varicela intercurrente típica (menos de 50 lesiones) presenta un 33% de contagiosidad en comparación con los casos de tipo salvaje, mientras que los casos intercurrentes con 50 lesiones o más son igual de contagiosos que aquellos debidos al virus salvaje. Por tanto, los niños con enfermedad intercurrente deben considerarse potencialmente contagiosos y no deben acudir al colegio hasta que las lesiones hayan alcanzado la fase de costras o, si no existen vesículas, hasta que dejen de aparecer nuevas lesiones. Se ha documentado transmisión desde casos intercurrentes en el hogar, la guardería y el colegio.

Dos dosis de vacuna para la varicela confieren mayor protección que una dosis. Un ensayo clínico estimó que la eficacia para prevenir la enfermedad con dos dosis de vacuna es del 98%; el cálculo baja al 92% (IC 95%: 88-95%; rango: 84-98%) en las condiciones de la práctica clínica diaria. La implantación de dos dosis de forma rutinaria en Estados Unidos redujo sustancialmente los brotes en las escuelas que se producían entre los niños que habían recibido solo una dosis. Se han descrito casos de varicela intercurrente en personas que habían recibido dos dosis de vacuna. Sin embargo, estas personas eran menos propensas a tener una enfermedad intercurrente que quienes habían recibido una sola dosis de vacuna. Otros datos sugieren que la varicela intercurrente puede atenuarse aún más entre los receptores de dos dosis de vacuna.

Varicela neonatal

La mortalidad es especialmente alta en los recién nacidos de madres susceptibles que contraen la varicela cerca del momento del parto. Los lactantes cuyas madres desarrollan la varicela desde 5 días antes del parto hasta 2 días después de este tienen un riesgo elevado de sufrir una varicela grave. El lactante adquiere la infección por vía transplacentaria como resultado de la viremia materna, que puede producirse hasta 48 horas antes del exantema materno. El exantema del lactante suele aparecer hacia el final de la 1.^a semana hasta el comienzo de la 2.^a semana de vida (aunque puede producirse incluso desde el segundo día). Dado que la madre aún no ha desarrollado una respuesta significativa de anticuerpos, el lactante recibe una dosis amplia de virus sin el efecto moderador de los anticuerpos anti-VVZ maternos. Si la madre desarrolla la varicela más de 5 días antes del parto, seguirá pasando los virus al niño cuyo parte es inminente, pero la infección se atenúa debido a la transmisión de anticuerpos maternos específicos contra el VVZ a través de la placenta. Este efecto moderador de los anticuerpos maternos se produce si el parto tiene lugar después de las 30 semanas de gestación, cuando la inmunoglobulina G (IgG) materna puede atravesar la placenta. *Las recomendaciones para la administración de inmunoglobulina antivariélica zóster (IGVZ) reflejan las diferencias en el riesgo de los lactantes expuestos.* Los recién nacidos cuyas madres sufren varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto deben recibir un vial de IGVZ lo antes posible tras el parto. Aunque la varicela neonatal puede darse en alrededor de la mitad de estos lactantes a pesar de la IGVZ, es más leve que sin administración de inmunoglobulina. Todos los lactantes prematuros nacidos antes de las 28 semanas de gestación de madres con varicela activa en el momento del parto (aunque el exantema materno lleve presente más de 1 semana) deben recibir IGVZ. Si la IGVZ no se encuentra disponible, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) puede ofrecer cierto efecto protector (aunque los títulos de anticuerpos específicos de la varicela pueden variar de un lote a otro). Puesto que la varicela adquirida durante el periodo perinatal puede comprometer la vida del lactante, este debe ser tratado con aciclovir (10 mg/kg i.v. cada 8 horas) cuando aparezcan las lesiones. La varicela neonatal también puede seguir a la exposición posparto de un lactante nacido de una madre susceptible al VVZ, aunque la frecuencia de complicaciones disminuye con rapidez en las semanas posteriores al nacimiento. Las recomendaciones para la administración de IGVZ se describen en la sección de profilaxis postexposición. Los lactantes con varicela extrahospitalaria que desarrollan formas graves de la enfermedad, en especial aquellos con complicaciones como neumonía, hepatitis o encefalitis, también deben recibir aciclovir intravenoso (10 mg/kg i.v. cada 8 horas). Los lactantes con varicela neonatal que reciben un tratamiento antiviral precoz presentan un pronóstico excelente.

Síndrome de varicela congénita

Se puede producir una transmisión *intrauterina* del VVZ, pero debido a que la mayoría de los adultos en climas templados son inmunes, esta

complicación es inusual. Cuando las embarazadas contraen varicela al principio de la gestación, los expertos estiman que se infecta hasta un 25% de los fetos, aunque, por fortuna, la enfermedad clínica en el lactante es infrecuente: el síndrome de varicela congénita se produce en alrededor del 0,4% de los recién nacidos de madres con varicela antes de la semana 13 de gestación y en alrededor del 2% de los lactantes si las madres tuvieron varicela de la semana 13 a la 20 de gestación. En raras ocasiones se han descrito casos de síndrome de varicela congénita en lactantes de madres infectadas después de la 20.^a semana de gestación, y el último de ellos se ha producido a las 28 semanas del embarazo. Antes de que se dispusiera de la vacuna en Estados Unidos, se estimaba que había 44 casos anuales de varicela congénita. El síndrome de varicela congénita se caracteriza por lesiones cicatrizales con distribución similar al zóster, hipoplasia de miembros y secuelas neurológicas (microcefalia, atrofia cortical, crisis comiciales y retraso mental), oculares (coriorretinitis, microftalmia y cataratas), renales (hidrouréter e hidronefrosis) y del sistema nervioso autónomo (vejiga neurógena, disfagia y neumonías por aspiración). Es frecuente que los lactantes con síndrome de varicela congénita presenten bajo peso al nacer. La mayoría de los estigmas se puede atribuir a la lesión que el virus induce sobre el sistema nervioso, aunque no se conoce con exactitud la razón por la que ciertas regiones del cuerpo se ven preferentemente afectadas durante la infección fetal. La lesión cutánea característica se ha denominado «cicatriz», que tiene forma en zigzag con distribución dermatómica. A menudo se asocia a atrofia de la extremidad afectada (fig. 280.2). Muchos lactantes con manifestaciones graves del síndrome de varicela congénita (atrofia y cicatrización de un miembro) presentan deficiencias neurológicas considerables. En otros casos no hay ni anomalías cutáneas ni de los miembros, pero el lactante puede mostrar cataratas o incluso una aplasia extensa de todo el encéfalo.

Se han descrito casos infrecuentes de anomalías fetales tras el desarrollo de herpes zóster en la madre; no está claro si estos se pueden considerar verdaderos síndromes de varicela congénita y, en el caso de que así fuera, la incidencia de este resultaría excepcional. El herpes zóster materno se asociaba a síndrome de varicela congénita típico en un caso, pero la madre tenía herpes zóster diseminado (a las 12 semanas de gestación).

El diagnóstico de fetopatía por el VVZ se basa sobre todo en los antecedentes de varicela durante la gestación junto con la presencia de las anomalías características en el recién nacido. El virus no se puede cultivar en el recién nacido afectado, pero es posible detectar ADN vírico en muestras tisulares mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Debido a que muchos lactantes con síndrome de varicela congénita desarrollan zóster antes del primer año, puede ser posible aislar el VVZ del exantema. Alternativamente, el uso de la PCR para identificar el ADN del VVZ en

el líquido vesicular o en las costras de las lesiones del zóster en dicho lactante puede ser diagnóstico. Algunos lactantes presentan anticuerpos IgM específicos contra el VVZ en la sangre del cordón umbilical, aunque estos títulos descienden con rapidez después del parto y puede que sean positivos de forma inespecífica. La biopsia de vellosidades coriónicas y la recogida de sangre fetal para la detección de anticuerpos, virus o ADN vírico se han usado para intentar diagnosticar la infección fetal y la embriopatía. No se ha definido la utilidad de estas pruebas para el tratamiento de los pacientes y el asesoramiento familiar. Puesto que esas pruebas no pueden distinguir entre infección y enfermedad, su utilidad principal puede ser el efecto tranquilizador que proporcionan cuando son negativas. La ecografía puede ser de utilidad para tratar de identificar atrofia en las extremidades, la cual es frecuente en el síndrome de varicela congénita. Un título persistentemente positivo de IgG anti-VVZ después de los 12-18 meses de edad es un indicador fiable de infección prenatal en los niños asintomáticos, al igual que el desarrollo de zóster en el primer año de vida sin evidencia de infección posnatal.

La IGVZ se suele administrar a las embarazadas susceptibles expuestas a la varicela para modificar la gravedad de la enfermedad materna, aunque no se sabe con certeza si esa medida modifica la infección en el feto, si bien algunos datos sugieren que también puede ser beneficiosa para este. De modo similar, se puede administrar aciclovir a la embarazada con varicela grave. Un registro prospectivo del uso de aciclovir en el primer trimestre ha demostrado que la aparición de defectos congénitos es semejante a la observada en la población general. El aciclovir es un fármaco de clase B durante la gestación y solo debería considerarse cuando el beneficio para la madre supere al riesgo potencial para el feto. La eficacia del tratamiento con este fármaco en las mujeres embarazadas para prevenir o modificar la gravedad de la varicela congénita no se conoce; aun así, su uso se debe plantear con el fin de proteger a la madre de una enfermedad grave. Por último, dado que la lesión causada por la infección fetal debida a VVZ no progresó después del parto, no está indicado el tratamiento antiviral de los lactantes con síndrome de varicela congénita.

COMPLICACIONES

Pueden aparecer complicaciones de la infección por el VVZ (varicela o zóster), y son más frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos. En niños por lo demás sanos, la hepatitis por varicela transitoria asintomática es relativamente frecuente. Se produce trombocitopenia leve en el 1-2% de los niños con varicela y se puede asociar con petequias. La púrpura, las vesículas hemorrágicas, la hematuria y la hemorragia digestiva son complicaciones poco comunes que pueden tener consecuencias graves. Otras complicaciones de la varicela, algunas de ellas infrecuentes, son: ataxia cerebelosa, encefalitis, neumonía, nefritis, síndrome nefrótico, síndrome hemolítico-urémico, artritis, miocarditis, pericarditis, pancreatitis, orquitis y necrosis aguda de la retina. En las poblaciones vacunadas, se espera un descenso del número y de las tasas de las complicaciones relacionadas con la varicela. Los casos esporádicos de complicaciones graves relacionadas con la varicela en personas vacunadas son infrecuentes (meningitis, neumonía, mielitis transversa aguda, encefalitis [un caso mortal en un niño aparentemente inmunocompetente] y sepsis). La varicela intercurrente grave puede producirse en personas sanas, pero los casos parecen ser más frecuentes entre personas inmunocomprometidas a las que normalmente no se les recomienda recibir la vacuna de la varicela.

Además, la reducción de las hospitalizaciones y de los fallecimientos relacionados con la varicela en Estados Unidos desde la aplicación del programa de vacunación contra esta infección constituye una evidencia que respalda la reducción de las complicaciones graves de esta enfermedad gracias a la vacuna. Antes de la introducción de la vacuna se producían anualmente en Estados Unidos unos 105 fallecimientos (siendo la varicela una de las causas subyacentes); durante el periodo 2008-2011, la media anual de fallecimientos por varicela fue de 17. Tanto en la era previa a la vacuna como en la posterior, la mayoría de los fallecimientos (más del 80%) se habían producido en personas sin enfermedades de alto riesgo previas.

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas secundarias de la piel, por lo general por estreptococos del grupo A y *S. aureus*, pueden producirse en niños con varicela. Varían desde el impétigo hasta la celulitis, la linfadenitis y los abscesos subcutáneos. El eritema en la base de una vesícula nueva es una manifestación precoz de infección bacteriana secundaria. La reaparición de la fiebre 3-4 días después del exantema inicial también puede indicar una infección bacteriana secundaria. La varicela es un factor de riesgo bien descrito para



Fig. 280.2 Recién nacido con síndrome de varicela congénita. Se aprecian malformaciones graves en ambas extremidades inferiores y cicatrices en la zona izquierda del abdomen.

las infecciones invasivas graves por estreptococos del grupo A, que pueden culminar en el fallecimiento. Las infecciones más invasivas, como varicela gangrenosa, sepsis bacteriana, neumonía, artritis, osteomielitis, celulitis y fascitis necrosante, causan gran parte de la morbimortalidad de la varicela en niños por lo demás sanos. Las enfermedades mediadas por toxinas bacterianas (p. ej., el síndrome de shock tóxico) también pueden complicar la varicela. El uso de la vacuna contra la varicela se ha asociado a una disminución sustancial de las invasiones bacterianas invasivas relacionadas con dicha enfermedad.

Encefalitis y ataxia cerebelosa

La encefalitis (1/50.000 casos de varicela en niños no vacunados) y la ataxia cerebelosa aguda (1/4.000 casos de varicela en niños no vacunados) son complicaciones neurológicas de la varicela bien descritas; la morbilidad por complicaciones del sistema nervioso central (SNC) es más elevada entre los pacientes menores de 5 años o mayores de 20 años. La meningoencefalitis se caracteriza por rigidez de nuca, alteración del nivel de conciencia y crisis convulsivas. En los pacientes con ataxia cerebelosa, hay una aparición gradual de trastornos de la marcha, nistagmo y disartria. Los síntomas neurológicos suelen comenzar 2-6 días después del inicio del exantema, pero pueden ocurrir durante el periodo de incubación o tras la resolución del exantema. La recuperación clínica suele ser rápida, en 24-72 horas, y por lo general completa. Aunque la encefalitis hemorrágica grave, análoga a la causada por el virus del herpes simple, constituye una complicación muy infrecuente en niños con varicela, las consecuencias son similares a las de la encefalitis herpética. El síndrome de Reye (disfunción hepática con hipoglucemias y encefalopatía) relacionado con la varicela y otras infecciones víricas como la gripe es infrecuente desde que no se emplean salicilatos como antipiréticos en estas situaciones (v. cap. 384).

Neumonía

La neumonía varicelosa es una complicación grave que causa gran parte de la mayor morbimortalidad en los adultos y otras poblaciones de alto riesgo, aunque la neumonía también puede complicar la varicela en niños pequeños. Los síntomas respiratorios, que pueden consistir en tos, disnea, cianosis, dolor torácico pleurítico y hemoptisis, suelen comenzar 1-6 días después del inicio del exantema. El tabaquismo se ha descrito como un factor de riesgo para la neumonía grave que aparece como complicación de la varicela. La frecuencia de neumonía varicelosa puede ser mayor en las parturientas.

Varicela progresiva

La varicela progresiva, con afectación visceral, coagulopatía, hemorragia grave y desarrollo continuo de nuevas lesiones vesiculares después de 7 días, es una complicación grave de la primoinfección por el VVZ. Esta forma grave puede estar precedida por dolor abdominal intenso (que puede reflejar la afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos o del hígado) y aparición de vesículas hemorrágicas en adolescentes y adultos por lo demás sanos, niños inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y recién nacidos. Aunque es infrecuente en niños sanos, el riesgo de varicela progresiva es más elevado en niños con trastornos congénitos de la inmunidad celular y en aquellos con neoplasias malignas, sobre todo si han recibido quimioterapia durante el periodo de incubación y el recuento absoluto de linfocitos es menor de 500 células/mm³. La mortalidad de los niños que adquirieron la varicela durante el tratamiento de una neoplasia maligna y que no recibieron fármacos antivirales es de alrededor del 7%, y todas las muertes relacionadas con la varicela se producen dentro de los 3 días siguientes al diagnóstico de **neumonía** por varicela. Los niños que adquieren la enfermedad tras un trasplante de órgano también presentan riesgo de infección progresiva por el VVZ. En pacientes pediátricos que están recibiendo dosis bajas de corticoides sistémicos a largo plazo no parece que aumente el riesgo de varicela grave, pero la varicela progresiva sí aparece en pacientes tratados con dosis altas de corticoides y también se ha descrito en pacientes que reciben tratamiento con corticoides inhalatorios, así como en pacientes asmáticos que toman ciclos cortos múltiples de corticoterapia sistémica. Se han descrito signos clínicos inusuales de varicela, como un aspecto hiperqueratósico peculiar de las lesiones y la formación continua de nuevas lesiones durante semanas o meses en niños con **infección por VIH** terminal no tratada. La vacunación de niños infectados por el VIH que tienen un recuento de linfocitos T CD4⁺ mayor o igual al 15%, así como la de niños con leucemia y tumores de órganos sólidos en remisión y cuya quimioterapia ha finalizado o puede ser interrumpida 2 semanas antes de la inmunización, ha reducido este problema. Desde la instauración del programa de vacunación universal en Estados Unidos, muchos niños que, por enfermedad o por un tratamiento sufren inmunosupresión más adelante,

se encuentran protegidos frente a este virus; además, la disminución de la incidencia de varicela hace que los niños inmunodeprimidos tengan menos probabilidades de exponerse a la varicela.

Herpes zóster

El herpes zóster se manifiesta en forma de lesiones vesiculares que se agrupan en uno o, con menos frecuencia, dos dermatomas adyacentes (fig. 280.3). En los ancianos, el herpes zóster suele comenzar con dolor urente o prurito seguido de la aparición de grupos de lesiones cutáneas en un patrón dermatómico. Casi la mitad de los ancianos con herpes zóster sufre complicaciones; la más frecuente de ellas es la neuralgia postherpética, un trastorno doloroso que afecta a los nervios a pesar de la resolución de las lesiones cutáneas herpéticas. Alrededor del 4% de los pacientes sufre un segundo episodio de herpes zóster; pocas veces ocurren tres o más episodios. A diferencia del herpes zóster en los adultos, en los niños es inusual que se asocie a dolor localizado, hiperestesia, prurito, febrícula u otras complicaciones. En los niños, el exantema es leve, con lesiones nuevas que van apareciendo durante unos días (fig. 280.4); los síntomas de neuritis aguda son mínimos y suelen resolverse por completo en 1-2 semanas. Al contrario de lo que sucede en los adultos, la neuralgia postherpética es infrecuente en los niños. Se ha descrito un mayor riesgo de herpes zóster en etapas iniciales de la infancia, entre los niños que adquirieron la infección por el VVZ en la etapa intrauterina o en el primer año de vida.

Los niños inmunodeprimidos pueden sufrir un cuadro de herpes zóster más grave, similar al de los adultos, incluida la neuralgia postherpética. Los pacientes con inmunodepresión también pueden presentar una enfermedad cutánea diseminada similar a la varicela, con o sin exantema



Fig. 280.3 Herpes zóster que afecta al dermatoma lumbar. (De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: Principles and practice of infectious diseases, ed 6, Philadelphia, 2005, Elsevier, p. 1783.)



Fig. 280.4 Múltiples grupos de vesículas en el brazo de un niño con herpes zóster. (De Weston WL, Lane AT, Morelli JG: Color textbook of pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 2002, Mosby, Fig. 8-28.)

dermatomérico inicial, así como diseminación visceral con neumonía, hepatitis, encefalitis y coagulación intravascular diseminada. Los niños con inmunodepresión grave, en especial aquellos con infección avanzada por el VIH, pueden sufrir una enfermedad cutánea inusual, crónica o recidivante, retinitis o afectación del SNC sin exantema. La prueba de un riesgo menor de herpes zóster en los niños vacunados con leucemia, comparados con los que han tenido la varicela, sugiere que el virus de la vacuna se reactiva con menos frecuencia que el VVZ de tipo salvaje. Un estudio de niños vacunados infectados con el VIH no encontró casos de zóster 4,4 años después de la inmunización, lo cual fue significativamente diferente a la tasa en niños que habían tenido la varicela. Los estudios realizados hasta la fecha señalan que el riesgo de herpes zóster en los niños sanos vacunados puede ser menor que el de los niños que tuvieron la varicela de tipo salvaje, aunque se necesitarán muchos más años de seguimiento para determinar si este menor riesgo se mantiene en las personas de edad avanzada, que son los que presentan el máximo riesgo de herpes zóster. El riesgo de herpes zóster en niños sanos después de dos dosis de vacuna de la varicela no se ha evaluado.

DIAGNÓSTICO

La varicela y el herpes zóster se diagnostican normalmente por el aspecto clínico. Las pruebas de laboratorio no se han considerado necesarias para el diagnóstico ni el tratamiento de los niños sanos con varicela o herpes zóster. Sin embargo, a medida que la incidencia de la enfermedad disminuya hasta niveles bajos, será necesaria la confirmación de laboratorio de todos los casos de varicela. La naturaleza atípica de la varicela intercurrente, en la que existe una mayor proporción de exantemas papulosos en lugar de vesiculosos, planteará dificultades diagnósticas.

La leucopenia es típica durante las primeras 72 horas desde el inicio del exantema, seguida por una linfocitosis relativa y absoluta. Los resultados de las pruebas de función hepática también suelen (75%) aumentar ligeramente. Los pacientes con complicaciones neurológicas de la varicela o con herpes zóster no complicado presentan pleocitosis linfocítica leve y un aumento ligero o moderado de la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo; la glucorraquia suele ser normal.

Suele ser esencial lograr un diagnóstico de laboratorio rápido del VVZ en los pacientes de alto riesgo, y puede tener relevancia para controlar la infección, sobre todo en los casos de varicela intercurrentes con presentaciones leves o atípicas. La confirmación de las infecciones por el VVZ se puede obtener en la mayoría de los laboratorios de hospitales de referencia y en todos los laboratorios sanitarios estatales estadounidenses. El VVZ se puede identificar con rapidez (15-20 minutos) mediante análisis de fluorescencia directa de células de lesiones cutáneas (contenido vesicular), mediante pruebas de amplificación de PCR (líquido vesicular, costras) en horas o días, en función de la disponibilidad, y en 48-72 horas mediante cultivos celulares rápidos con tinción específica inmunofluorescente (técnica de vial tipo *shell*). En ausencia de vesículas o costras, pueden recogerse raspados de las lesiones maculopapulosas para someterlas a PCR o análisis de fluorescencia directa. Pueden recolectarse virus infecciosos mediante métodos de cultivo tisular; dichos métodos exigen una experiencia concreta y el virus puede tardar días o semanas en crecer. De las pruebas disponibles, la PCR es la de mayor sensibilidad, y permite distinguir entre el virus salvaje y las cepas vacunales. En análisis de fluorescencia directa es específico y menos sensible que la PCR, pero cuando está disponible permite establecer un diagnóstico rápido. Aunque es posible detectar células gigantes multinucleadas mediante tinciones inespecíficas (**frotis de Tzanck**), estas pruebas tienen poca sensibilidad y no diferencian entre VVZ y VHS. La identificación de cepas (genotipificación) permite diferenciar la forma salvaje de la vacunal en un niño vacunado, aunque solo está disponible en laboratorios de referencia muy especializados. Los análisis de laboratorio de las lesiones no pueden distinguir entre la varicela y el herpes zóster diseminado. Los anticuerpos IgG contra el VVZ pueden detectarse con varios procedimientos, y un aumento de cuatro veces o más en su título también confirma la infección aguda (aunque esto obliga a un retraso de 2-3 semanas para recoger una muestra durante la fase de convalecencia); en las personas vacunadas, las pruebas comercializadas no son lo suficientemente sensibles para detectar siempre los anticuerpos después de la vacunación y puede que no se produzca el aumento por cuatro en el título de IgG. Asimismo, la determinación de IgG frente al VVZ puede ser útil para precisar la situación inmunitaria de las personas con antecedentes desconocidos o dudosos de varicela. Sin embargo, se debe tener cuidado al interpretar las pruebas de inmunidad frente al VVZ, especialmente en pacientes inmunocomprometidos después de una exposición cercana al VVZ. Debido a la posibilidad de resultados falsos positivos, es preferible confiar en la información clínica que en la de laboratorio y, en caso de duda, asumir que el individuo es susceptible a

la varicela y proceder en consecuencia. La determinación de anticuerpos IgM contra el VVZ no tiene utilidad para el diagnóstico clínico, puesto que los métodos disponibles comercialmente no son fiables y la cinética de la respuesta de IgM no está bien definida. Se dispone de análisis fiables de IgM específica del VVZ en algunos laboratorios de referencia, como un análisis de captura de IgM en el laboratorio nacional del VVZ de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Las pruebas serológicas no son útiles para el diagnóstico inicial del herpes zóster, pero un aumento grande en el título de IgG en el título convaleciente en presencia de exantema zóster atípico es una confirmación. Como sucede con cualquier prueba de laboratorio, un resultado negativo para varicela debe contemplarse en el contexto de las manifestaciones clínicas. Los médicos deben aplicar el sentido común para decidir cuál es la mejor alternativa terapéutica.

TRATAMIENTO

El tratamiento antiviral modifica el curso tanto de la varicela como del herpes zóster. La resistencia a los fármacos antivirales es infrecuente en el VVZ, pero ha ocurrido en niños con infección por el VIH y otros estados de inmunodepresión en los que las recurrencias de infecciones por el VVZ han condicionado varios ciclos de tratamiento antiviral. El foscarnet y el cidofovir pueden ser de utilidad para el tratamiento de las infecciones por el VVZ resistentes al aciclovir, pero se recomienda consultar con un especialista en enfermedades infecciosas.

Varicela

El único fármaco antiviral disponible en forma líquida y aprobado para su uso pediátrico es el aciclovir. Dado su perfil de seguridad y su eficacia demostrada en el tratamiento de la varicela, se puede aceptar su uso en todos los niños, adolescentes y adultos con esta infección. Sin embargo, la American Academy of Pediatrics no lo recomienda de forma sistemática para tratar la varicela no complicada en niños por lo demás sanos, debido al beneficio mínimo, el coste del fármaco y el riesgo bajo de complicaciones de la varicela. El aciclovir oral (20 mg/kg/dosis; máximo, 800 mg/dosis), en cuatro dosis al día durante 5 días, se puede emplear para tratar la varicela en individuos con un aumento del riesgo para desarrollar una varicela moderada a grave: personas no embarazadas mayores de 12 años y en niños mayores de 12 meses que sufren trastornos crónicos cutáneos o pulmonares, en personas que reciben corticoides a corto plazo, intermitentes o en forma de aerosol, en los tratados con salicilatos a largo plazo y posiblemente en los casos secundarios ocurridos entre los contactos domésticos. Para aumentar su eficacia, el tratamiento se debe iniciar lo antes posible, preferiblemente en las 24 horas siguientes al comienzo del exantema, ya que su beneficio clínico es menor si se retrasa más de 72 horas desde su aparición. La administración de aciclovir no interfiere en la inducción de inmunidad frente al VVZ. El aciclovir se ha usado con éxito para tratar la varicela en mujeres embarazadas. Algunos expertos recomiendan el uso de famaciclovir y de valaciclovir en niños mayores que puedan ingerir comprimidos. Estos fármacos son sumamente activos contra el VVZ por el mismo mecanismo que el aciclovir y se absorben mejor por vía oral que el aciclovir. El valaciclovir (20 mg/kg/dosis; máximo de 1.000 mg/dosis, tres veces al día durante 5 días) está aprobado para tratar la varicela en niños de 2 a menos de 18 años de edad, y tanto el valaciclovir como el famaciclovir están aprobados para el tratamiento del herpes zóster en los adultos. La dosis oral de valaciclovir para adultos es de 1 g tres veces al día. Los pacientes que reciben estos antivirales deben estar bien hidratados y, para un uso prolongado, la función renal y el recuento de leucocitos (especialmente los neutrófilos) deben ser monitorizados frecuentemente. Los síntomas adversos más comunes durante el tratamiento con valaciclovir son neurológicos (dolor de cabeza, agitación, mareos) y gastrointestinales (náuseas, dolor abdominal).

El **tratamiento intravenoso** está indicado en la enfermedad grave y para la varicela en un paciente inmunodeprimido (incluso si se comenzó más de 72 horas después del comienzo del exantema). Cualquier paciente con signos de infección diseminada por el VVZ, como neumonía, hepatitis grave, trombocitopenia o encefalitis, debe recibir tratamiento de inmediato. La administración de aciclovir intravenoso (500 mg/m² i.v. cada 8 horas) dentro de las 72 horas siguientes a la aparición de los síntomas iniciales disminuye la probabilidad de varicela progresiva y de diseminación visceral en los pacientes de alto riesgo. El tratamiento se continúa durante 7-10 días o hasta que no hayan aparecido lesiones nuevas durante 48 horas. No está recomendado retrasar el tratamiento antiviral en personas de alto riesgo hasta que se demuestre con claridad la aparición prolongada de lesiones nuevas, puesto que la diseminación visceral se produce durante el mismo periodo de tiempo.

Se ha detectado VVZ resistente al aciclovir, sobre todo en niños con infección por el VIH. Estos pacientes deben tratarse con foscarnet intravenoso (120 mg/kg/día en tres dosis diarias durante 3 semanas). En caso de insuficiencia renal, se debe adaptar la posología. Se han descrito casos de resistencia al foscarnet con su uso prolongado. En estas situaciones también es de utilidad el cidofovir. Dada la creciente toxicidad del foscarnet y del cidofovir, estos dos fármacos deben instaurarse en colaboración con un especialista en enfermedades infecciosas.

Herpes zóster

Los fármacos antivirales son eficaces para tratar el herpes zóster. En los adultos sanos, el aciclovir (800 mg v.o. cinco veces al día durante 5 días), el famciclovir (500 mg v.o. cada 8 horas durante 7 días) y el valaciclovir (1.000 mg v.o. cada 8 horas durante 7 días) reducen la duración de la enfermedad pero no previenen el desarrollo de neuralgia postherpética. En los niños por lo demás sanos, el herpes zóster es una enfermedad menos grave y pocas veces se produce una neuralgia postherpética. Por tanto, no siempre es necesario administrar un fármaco antiviral a niños con herpes zóster no complicado, aunque algunos expertos aconsejan el aciclovir oral (20 mg/kg/dosis; máximo, 800 mg/dosis) para acortar la duración de la enfermedad. Es fundamental iniciar cuanto antes la terapia antiviral, pues más allá de las 72 horas tras el inicio del exantema cutáneo la eficacia es menor.

En contraste, el herpes zóster en **niños inmunodeprimidos** puede ser grave y la enfermedad diseminada puede resultar mortal. Los pacientes con riesgo elevado de enfermedad diseminada deben recibir aciclovir (500 mg/m² o 10 mg/kg i.v. cada 8 horas). El aciclovir, el famciclovir o el valaciclovir por vía oral son una opción para los pacientes inmunodeprimidos con herpes zóster no complicado y que estén considerados de riesgo bajo de diseminación visceral. La neuritis por herpes zóster debe tratarse con los analgésicos adecuados.

El uso de corticoides en el herpes zóster infantil no se recomienda.

PRONÓSTICO

La varicela primaria tiene una mortalidad de 2-3 por cada 100.000 casos y las tasas más bajas de letalidad corresponden a los niños de 1-9 años (alrededor de 1 fallecimiento por cada 100.000 casos). En comparación con esos grupos de edad, los lactantes presentan un riesgo de fallecimiento cuatro veces mayor, que se convierte en 25 veces mayor entre los adultos. Las complicaciones más frecuentes entre estos pacientes eran la neumonía, las complicaciones del SNC, las infecciones secundarias y los trastornos hemorrágicos. La mortalidad de la primoinfección no tratada en niños inmunodeprimidos era del 7% en la década de 1960. En la era del tratamiento antiviral y con un mejor tratamiento de soporte, el pronóstico ha mejorado con el tratamiento administrado de forma precoz en el curso de la enfermedad, pero aún se producen muertes.

El herpes zóster en niños sanos tiene un pronóstico excelente y suele ser un cuadro autolimitado. Los niños inmunodeprimidos pueden manifestar síntomas graves y, en ocasiones, mortales.

PREVENCIÓN

Es difícil prevenir la transmisión del VVZ, pues las personas infectadas pueden ser contagiosas durante 24-48 horas antes de que aparezca el exantema. El herpes zóster es menos infeccioso que la varicela; sin embargo, se han comunicado casos de transmisión incluso en ausencia de contacto directo con el paciente. Son esenciales las prácticas de control de la infección, como el cuidado de los pacientes infectados en habitaciones aisladas con sistemas de filtración de aire. En todos los trabajadores sanitarios se debe documentar la inmunidad frente a la varicela (**tabla 280.1**). Los trabajadores sanitarios no vacunados sin otros datos de inmunidad y que hayan tenido una exposición estrecha al VVZ deberían ser apartados de su trabajo durante 8-21 días tras la exposición, dado que son potencialmente infecciosos durante ese periodo.

Vacuna

La varicela es una enfermedad que se puede prevenir mediante vacuna. Esta contiene VVZ vivos atenuados (cepa Oka) y puede administrarse de forma subcutánea. En Estados Unidos, la vacunación contra la varicela se recomienda de forma sistemática con una pauta de dos dosis en niños sanos, a los 12-15 meses y a los 4-6 años. La administración de la segunda dosis antes de los 4-6 años es aceptable, pero debe ser al menos 3 meses después de la primera dosis. Está indicada la administración de un recuerdo con una segunda vacuna en aquellos niños y adolescentes que solo recibieron una dosis. Se recomienda administrar dos dosis a todas las personas sin pruebas de inmunidad. El intervalo mínimo aconsejado entre las dos dosis

Tabla 280.1

Constancia probada de inmunidad a la varicela

La inmunidad a la varicela se considera probada en cualquiera de los siguientes casos:

- Documentación de la vacunación contra la varicela a la edad apropiada:
 - Edad preescolar (igual o mayor de 12 meses): una dosis
 - Escolares, adolescentes y adultos: dos dosis*
- Prueba de laboratorio de inmunidad[†] o confirmación de enfermedad con pruebas de laboratorio
- Nacimiento en Estados Unidos antes de 1980[‡]
- Diagnóstico o verificación de antecedentes de varicela por un profesional sanitario[§]
- Diagnóstico o verificación de antecedentes de herpes zóster por un profesional sanitario

*Para niños que recibieron su primera dosis de vacuna con menos de 13 años y el intervalo entre las dos dosis fue de 28 días o más, la segunda dosis se considera válida.

[†]Se pueden utilizar análisis comerciales para determinar la inmunidad inducida por la enfermedad, pero carecen de sensibilidad para detectar el 100% de la inmunidad inducida por la vacuna (es decir, pueden proporcionar resultados falsos negativos).

[‡]Para trabajadores sanitarios, embarazadas y personas inmunodeprimidas nacidas antes de 1980, este criterio no es válido como prueba de inmunidad.

[§]La verificación de los antecedentes puede realizarse por cualquier trabajador sanitario (enfermera, auxiliar de clínica o médico). En las personas que refieran antecedentes de casos atípicos o leves, se recomienda la evaluación por un médico y debería buscarse uno de los siguientes datos: 1) relación epidemiológica con un caso de varicela típico o con un caso confirmado por pruebas de laboratorio o 2) confirmación con pruebas de laboratorio, si se realizaron durante la enfermedad aguda. Si no se dispone de esta información, el antecedente de la enfermedad no es válido, pues otras infecciones pueden simular una varicela leve atípica.

será de 3 meses en niños de hasta 12 años y de 4 semanas para el resto. La administración de la vacuna de la varicela antes de que pasen 4 semanas de la administración de la vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad intercurrente, por lo que se recomienda que las vacunas se administren de forma simultánea en sitios distintos o separadas al menos por 4 semanas. La vacuna de la varicela puede administrarse en forma de vacuna monovalente (para todas las personas sanas de 12 meses de edad o más) o como la vacuna tetravalente sarampión-parotiditis-rubéola-varicela (SPRV) (en niños desde los 12 meses a los 12 años).

La vacuna de la varicela está contraindicada en personas con antecedentes de reacción anafiláctica a cualquiera de los componentes de la vacuna; embarazadas; personas con defectos de la inmunidad celular, incluidos los que tienen leucemia, linfoma y otras neoplasias malignas que afectan a la médula ósea o al sistema linfático; personas que reciben tratamiento inmunosupresor y personas con antecedentes familiares de inmunodeficiencia congénita o hereditaria en parientes de primer grado, a menos que se demuestre competencia inmunitaria en el receptor de la vacuna. Los niños con inmunodeficiencias humorales aisladas pueden recibir la vacuna de la varicela. La vacuna monovalente de la varicela se ha estudiado en ensayos clínicos en niños con leucemia linfocítica aguda y con ciertos tumores sólidos en remisión, pero esta práctica no está recomendada, excepto en un entorno de investigación. La vacuna contra la varicela puede administrarse a pacientes con leucemia, linfoma u otras enfermedades malignas cuya enfermedad esté en remisión, que hayan recuperado la inmunocompetencia y cuya quimioterapia haya terminado por lo menos hace 3 meses.

La vacunación debería considerarse en niños infectados por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4⁺ superior o igual al 15%. Estos niños deben recibir dos dosis de vacuna, separadas por 3 meses. Las directrices específicas para vacunar a estos niños deberían revisarse antes de la vacunación. Los datos señalan que la vacuna de la varicela tiene una eficacia muy elevada para prevenir el herpes zóster entre los niños infectados con el VIH. La vacuna SPRV no debería usarse como sustituto en los niños infectados por el VIH.

Dos vacunas del zóster están aprobadas para utilizarlas con el fin de prevenir la reactivación del herpes zóster y de disminuir la frecuencia de la neuralgia postherpética en individuos de 50 años o más, y se prefiere la vacuna recombinante a la vacuna viva. La vacuna del zóster no está indicada para el tratamiento del zóster o de la neuralgia postherpética.

Efectos secundarios de la vacuna

La vacuna de la varicela es segura y se tolera bien. La incidencia de molestias locales observadas en los tres primeros días tras la vacunación fue ligeramente superior después de la segunda dosis a las mostradas después de la primera (25% frente al 22%). Se describió un exantema variceliforme asociado a la vacuna en el 1-5% de los vacunados sanos (6-10 lesiones eritematosas papulovesiculares), con una incidencia máxima en los días 8-21 tras la vacuna. Las reacciones adversas graves secundarias claramente a la cepa vacunal son infrecuentes y consisten en neumonía, hepatitis, herpes zóster recurrente, exantema grave y cuatro casos mortales. La transmisión del virus de la vacuna a los contactos susceptibles es un incidente sumamente infrecuente en receptores sanos de la vacuna (11 casos de 9 vacunas, todos ellos en presencia de exantema en el vacunado). La vacuna SPRV se asocia a un riesgo mayor de crisis comiciales febris 5-12 días después de la administración de la primera dosis en niños de 12-23 meses, comparada con la administración simultánea de las vacunas SPR y de la varicela (1 crisis comicial febril adicional por cada 2.500 niños vacunados).

Profilaxis postexposición

La administración de la vacuna a niños sanos en los primeros 3-5 días tras la exposición (es preferible que sea lo antes posible) es eficaz para prevenir o modificar la varicela. En la actualidad, la vacuna contra la varicela se recomienda para el uso postexposición y para el control de los brotes. La administración de aciclovir oral al final del periodo de incubación puede modificar la varicela posterior en los niños sanos, aunque su uso para esta indicación no se recomienda hasta que puedan realizarse más pruebas.

La profilaxis postexposición con títulos altos de inmunoglobulina antivaricela-zóster (IGVZ) se recomienda en niños inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y recién nacidos expuestos a la varicela. Desde 2012, el producto aprobado para su uso en Estados Unidos es VariZIG. VariZIG es comercialmente adquirible en una amplia red de distribuidores especializados en Estados Unidos (lista disponible en www.varizig.com). La dosis recomendada es de 1 vial (125 unidades) por cada 10 kg de peso (máximo, 625 unidades), salvo en niños de 2 kg o menos de peso, que deberían recibir 0,5 viales. La dosis debe administrarse por vía intramuscular lo antes posible, pero mantiene su eficacia hasta los 10 días posteriores a la exposición.

Los recién nacidos cuyas madres presenten varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto deben recibir un vial de VariZIG (0,5 viales en aquellos de 2 kg o menos de peso y 1 vial para aquellos que pesan más de 2 kg). VariZIG también está indicado en las mujeres embarazadas y en personas inmunodeprimidas sin inmunidad demostrada, en lactantes prematuros hospitalizados nacidos antes de 28 semanas de gestación (o peso menor de 1.000 g) expuestos a la varicela en el periodo neonatal, con independencia de la inmunidad materna, y en los lactantes prematuros nacidos después de 28 semanas de gestación expuestos a la varicela y cuyas madres no tenían evidencia de inmunidad. Los pacientes que hayan recibido VariZIG deben ser monitorizados estrechamente y tratados con aciclovir, si es necesario, una vez que aparezcan lesiones.

El contacto íntimo entre un paciente de alto riesgo susceptible y una persona con herpes zóster también representa una indicación para la profilaxis con VariZIG. La administración de anticuerpos pasivos o el tratamiento no reducen el riesgo de herpes zóster ni alteran el curso clínico de la varicela ni del herpes zóster cuando se aplican después de comenzar los síntomas.

Aunque se han aprobado preparados de IGIV combinados que contienen anticuerpos anti-VVZ, los títulos varían de un lote a otro. En las situaciones en las que no es posible la administración de VariZIG, puede administrarse IGIV (400 mg/kg una vez en los 10 días siguientes a la exposición). Los pacientes inmunodeprimidos que han recibido una dosis alta de IGIV (más de 400 mg/kg) para otras indicaciones en las 2-3 semanas previas a la exposición al VVZ pueden presentar anticuerpos séricos frente al VVZ.

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

Capítulo 281

Virus de Epstein-Barr

Jason B. Weinberg

La mononucleosis infecciosa es el síndrome clínico mejor conocido de los causados por el virus de Epstein-Barr (VEB). Se caracteriza por síntomas somáticos sistémicos, sobre todo cansancio, malestar general, fiebre, dolor de garganta y linfadenopatía generalizada. Descrita en un principio como **fiebre glandular**, su nombre actual procede de la linfocitosis mononuclear, con linfocitos de aspecto atípico, que acompaña a la enfermedad.

ETIOLOGÍA

El VEB es un virus ADN bicatenario que pertenece a los virus herpes gamma; provoca más del 90% de los casos de mononucleosis infecciosa. Se han caracterizado dos tipos distintos de VEB, el tipo 1 y el tipo 2 (también denominados tipos A y B), que tienen una homología de secuencia del 70-85%. El tipo 1 es más prevalente en todo el mundo, aunque el tipo 2 es más común en África que en Estados Unidos y en Europa. Ambos tipos provocan una infección latente persistente durante toda la vida. Se han documentado infecciones duales con ambos tipos en personas inmunodeprimidas. El VEB-1 provoca la transformación del crecimiento *in vitro* de los linfocitos B con más eficacia que el VEB-2, pero no se han identificado manifestaciones patológicas ni diferencias clínicas específicas de cada tipo.

Hasta el 5-10% de los cuadros pseudomononucleósicos se debe a una primoinfección causada por otros agentes patógenos, particularmente citomegalovirus, pero también patógenos como *Toxoplasma gondii*, adenovirus, virus de la hepatitis y VIH. No se conoce la causa exacta de la mayoría de estos cuadros pseudomononucleósicos VEB-negativos.

EPIDEMIOLOGÍA

El VEB infecta a más del 95% de la población mundial. Se transmite fundamentalmente a través de las secreciones orales. Entre los niños, la transmisión puede producirse al intercambiar saliva entre ellos, tal y como sucede entre los niños que asisten a guarderías. El VEB se excreta de forma mantenida en las secreciones orales durante más de 6 meses después de la infección aguda y posteriormente lo sigue haciendo de forma intermitente toda la vida. Hasta el 20-30% de las personas sanas infectadas por el VEB excreta el virus en un momento determinado. El VEB se encuentra también en el aparato genital masculino y femenino, y algunos estudios sugieren la posibilidad de que se pueda diseminar por contacto sexual. El contacto no íntimo, las fuentes medioambientales y los fomites no contribuyen a la transmisión del VEB.

En los países en vías de desarrollo y en los grupos socioeconómicos desfavorecidos de los países desarrollados, la infección por el VEB suele ocurrir durante la lactancia y la primera infancia. En África central, casi todos los niños están infectados a los 3 años de edad. Entre las poblaciones más acaudaladas en los países industrializados, la mitad de la población se infecta hacia los 6-8 años, y aproximadamente un 30% de las infecciones se producen en la adolescencia y la primera parte de la vida adulta. En Estados Unidos, la seroprevalencia aumenta con la edad, desde cerca del 54% hacia los 6-8 años hasta el 83% para los de 18-19 años. La seroprevalencia en cada grupo de edad es sustancialmente superior en los estadounidenses de origen mexicano, y también es mayor en los de raza negra no hispanos que en los de raza blanca no hispanos. Las diferencias más grandes están determinadas por los ingresos familiares, por lo que la seroprevalencia es más alta en los de ingresos más bajos.

La epidemiología de las manifestaciones de la enfermedad de mononucleosis infecciosa guarda relación con la edad de adquisición de la infección por el VEB. La primoinfección por VEB durante la infancia suele ser asintomática o con síntomas leves indistinguibles de otras infecciones infantiles. La primoinfección en los adolescentes y adultos se manifiesta en el 30-50% de los casos por la **tríada clásica de astenia, faringitis y linfadenopatías generalizadas**, que constituyen las principales manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa. Es un síndrome que se puede encontrar a cualquier edad, pero suele pasar desapercibido antes de los 4 años, época en la que la mayoría de las infecciones por el VEB son asintomáticas, o después de los 40 años, cuando el VEB ya ha infectado a la mayoría de las personas. Se desconoce la incidencia verdadera del síndrome, pero se estima que afecta a 20-70 por cada 100.000 personas al año. Entre los adultos jóvenes, la incidencia aumenta hasta alrededor de 1 por cada 1.000 personas al año. La prevalencia de los indicios serológicos de haber sufrido una infección

por el VEB aumenta con la edad; casi todos los adultos de Estados Unidos son seropositivos.

PATOGENIA

Después de la transmisión por medio de la saliva a la cavidad oral, el VEB infecta las células epiteliales de la boca y los linfocitos B amigdalares, aunque no está claro qué células son el objetivo inicial primario. Durante la replicación vírica se produce la viremia y la diseminación de los linfocitos B infectados a la sangre periférica y por todo el sistema reticuloendotelial, incluyendo el hígado y el bazo. Las manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa, que se deben a la respuesta inmunitaria del huésped ante la infección por el VEB, se producen tras un periodo de 6 semanas de incubación después de una infección aguda. Los linfocitos atípicos que se detectan frecuentemente en pacientes con mononucleosis infecciosa son principalmente linfocitos T CD8. La activación de los linfocitos T CD8 policlonales se produce de forma precoz durante el periodo de incubación que sigue a la infección, mientras que la expansión de los linfocitos T CD8 específicos del VEB se detecta más cerca del momento de la aparición de los síntomas. Las células *natural killer* (NK) también se expanden en frecuencia y número después de la infección, particularmente un subgrupo de células NK CD56^{dim} CD16⁺, que es más efectivo que otros subgrupos de células NK para reconocer las células infectadas. La respuesta inmune del huésped es eficaz en reducir rápidamente la carga viral del VEB, aunque se puede detectar la eliminación persistente de altos niveles de virus en la orofaringe hasta 6 meses. La eliminación intermitente desde la orofaringe se produce durante varios años después de la infección primaria.

El VEB, como los demás virus herpes, establece una infección latente durante toda la vida, después de la infección primaria. El virus permanece latente principalmente en los linfocitos B de memoria. El genoma del virus persiste como episoma en el núcleo de una célula infectada y se replica con la división celular. La integración vírica en el genoma celular no es típica. Durante la latencia, solo se producen unas pocas proteínas víricas, entre ellas los antígenos nucleares determinados por el VEB (EBNA). Estas proteínas son esenciales para mantener el episoma vírico durante el estado latente. La reactivación con replicación vírica tiene una tasa baja en poblaciones de células con infección latente y es responsable de la excreción vírica intermitente en las secreciones orofaríngeas de las personas infectadas. Es poco probable que la reactivación esté acompañada de síntomas clínicos distintivos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la mononucleosis infecciosa en los adolescentes es de 30-50 días. En los niños puede ser más corto. La mayoría de los casos de primo-infección por el VEB en lactantes y niños pequeños son asintomáticos. En los pacientes mayores, el comienzo de la enfermedad suele ser insidioso y vago. Los pacientes pueden referir malestar general, cansancio, fiebre aguda o prolongada (más de 1 semana), cefalea, dolor faríngeo, náuseas, dolor abdominal y mialgia. Este periodo prodrómico puede durar 1-2 semanas. La esplenomegalia puede ser tan rápida como para causar molestias e hipersensibilidad en el hipocondrio izquierdo, lo que puede ser el motivo de la consulta.

La exploración física se caracteriza por adenopatías generalizadas (en el 90% de los casos), esplenomegalia (en el 50%) y hepatomegalia (en el 10%). Las adenopatías son más frecuentes en las cadenas cervicales anteriores y posteriores, así como en los ganglios submandibulares, y menos en los ganglios axilares e inguinales. La linfadenopatía epitroclear sugiere en especial una mononucleosis infecciosa. Aunque es frecuente que las enzimas hepáticas estén elevadas, la hepatitis sintomática o la ictericia no son frecuentes. Resulta típica la esplenomegalia hasta 2-3 cm por debajo del borde costal (15-65% de los casos), mientras que el agrandamiento masivo es inhabitual.

Las molestias en la faringe se acompañan a menudo de faringitis moderada o intensa, con hipertrofia notable de las amígdalas y a veces con exudados (fig. 281.1). Se suelen observar petequias en la unión de las porciones dura y blanda del paladar. La faringitis es similar a la propia de una infección estreptocócica. Entre los demás signos clínicos se pueden hallar exantemas y edema palpebral. Los exantemas suelen ser maculopapulosos y se han descrito en el 3-15% de los pacientes. Los pacientes con mononucleosis infecciosa tratados con ampicilina o amoxicilina, al igual que con otros betalactámicos, pueden experimentar un «exantema por ampicilina» (fig. 281.2). Este exantema vasculítico morbiliforme tiene un probable origen inmunológico y se resuelve sin tratamiento específico. El VEB también puede asociarse con el **síndrome de Gianotti-Crosti**, un exantema simétrico de las mejillas con múltiples



Fig. 281.1 Amigdalitis con formación de membranas en la mononucleosis infecciosa. (Por cortesía de Alex J. Steigman, MD.)



Fig. 281.2 Exantema inducido por amoxicilina en la infección del virus de Epstein-Barr. Exantema maculopapular morbiliforme en la pierna, que apareció poco después de comenzar el tratamiento con amoxicilina. El exantema es típico en pacientes tratados con amoxicilina o ampicilina en el contexto de la infección por el virus de Epstein-Barr. (De Norman SD, Murray IA, Shetty D, et al: Jaundice, abdominal pain, and fever in a young woman, Lancet 390:1713-1714, 2017, Fig. A, p. 1713.)

pápulas eritematosas que pueden formar placas y que persisten 15-50 días. El exantema parece una dermatitis atópica y puede surgir también en las extremidades y las nalgas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sospecha de mononucleosis infecciosa se puede establecer por la presencia de síntomas clínicos clásicos, con linfocitosis atípica en sangre periférica. El diagnóstico suele confirmarse mediante pruebas serológicas, bien con anticuerpos heterófilos o mediante anticuerpos específicos del VEB.

Diagnóstico diferencial

El VEB es la causa más frecuente de mononucleosis infecciosa. Las enfermedades similares a la mononucleosis infecciosa se pueden deber a una primo-infección por otros agentes infecciosos, como el citomegalovirus, *T. gondii*, adenovirus y el VIH. La faringitis estreptocócica puede originar dolor faríngeo y adenopatías cervicales indistinguibles de las originadas por la mononucleosis infecciosa, pero no se asocia generalmente con hepatosplenomegalia. En alrededor del 5% de los casos de mononucleosis infecciosa relacionada con el VEB, los cultivos de muestras faríngeas son positivos para estreptococos del grupo A; este hallazgo representa el estado de portador faríngeo de estreptococos. La falta de mejoría de un paciente con faringitis estreptocócica al cabo de 48-72 horas debe provocar la sospecha de mononucleosis infecciosa. También deben considerarse las neoplasias hematológicas en un paciente con un síndrome pseudomononucleósico infeccioso, particularmente cuando se aprecian adenopatías y hepatosplenomegalia.

plenomegalia y los resultados de una evaluación inicial de laboratorio no sean consistentes con una etiología infecciosa.

Diagnóstico de laboratorio

La mayoría de pacientes (más del 90%) presenta leucocitosis de 10.000-20.000 células/mm³ y por lo menos dos terceras partes de esas células son linfocitos; los linfocitos atípicos suelen representar el 20-40% del número total. Las células atípicas son linfocitos T maduros que han experimentado activación antigenética. Comparados al microscopio con los linfocitos normales, los **linfocitos atípicos** son más grandes, con núcleos también mayores colocados de forma excéntrica, con indentaciones y plegados, y con una relación núcleo/citoplasma más baja. Aunque los linfocitos atípicos se pueden ver en muchas otras infecciones asociadas a linfocitosis, el grado más alto de linfocitosis atípica se observa generalmente en la infección por el VEB. Se produce trombocitopenia leve, de hasta 50.000-200.000 plaquetas/mm³, en más del 50% de los pacientes, pero solo en pocas ocasiones se asocia a púrpura. Se observa una elevación leve de las transaminasas hepáticas en alrededor del 75% de los casos no complicados, pero suele ser asintomática y sin ictericia.

Detección de anticuerpos heterófilos

Los **anticuerpos heterófilos** son anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) de reacción cruzada que aglutinan los eritrocitos de los mamíferos, pero no son específicos del VEB.

Las pruebas de detección de anticuerpos heterófilos, como la prueba **monospot**, son positivas en el 90% de los casos de mononucleosis infecciosa relacionados con el VEB que se dan en adolescentes y adultos durante la 2.^a semana de la enfermedad, pero solo se detectan en el 50% de los casos de niños menores de 4 años. Las pruebas pueden permanecer positivas durante más de 12 meses. La tasa de falsos positivos es baja, generalmente por debajo del 10%. Una prueba de anticuerpos heterófilos positiva en un paciente con manifestaciones clínicas clásicas de mononucleosis apoya firmemente el diagnóstico. Sin embargo, debido a la naturaleza inespecífica de la prueba de anticuerpos heterófilos, cuando sea necesario un diagnóstico preciso debe realizarse la prueba de anticuerpos específicos para el VEB.

Detección de anticuerpos específicos contra el VEB

Si la prueba de anticuerpos heterófilos es negativa y se sospecha una infección por el VEB, está indicada la prueba de anticuerpos específicos contra el VEB. La medición de anticuerpos contra las proteínas del VEB, incluyendo el antígeno de la cápside viral (VCA), antígenos nucleares determinados por el VEB (EBNA) y el antígeno precoz (EA), se utiliza con mayor frecuencia (fig. 281.3 y tabla 281.1). La fase aguda de la mononucleosis infecciosa se caracteriza por respuestas rápidas de anticuerpos IgM e IgG frente al VCA en todos los casos y por una respuesta IgG frente al EA en la mayoría de los pacientes. La respuesta de IgM al VCA es transitoria, pero puede detectarse durante al menos 4 semanas y a veces hasta 3 meses. La respuesta IgG frente al VCA suele alcanzar su máximo avanzada la fase aguda, con una ligera

disminución a lo largo de las semanas o meses siguientes, y después persiste toda la vida a un nivel relativamente estable.

Los anticuerpos IgG anti-EA se suelen detectar durante varios meses, pero pueden persistir o detectarse de manera intermitente, a niveles bajos, durante muchos años. Los anticuerpos contra el componente de tinción difusa del EA (EA-D) se encuentran de forma transitoria en el 80% de los pacientes en la fase aguda de la mononucleosis infecciosa, y alcanzan títulos altos en los pacientes con carcinoma nasofaríngeo. Los anticuerpos contra el componente del EA restringido al citoplasma (EA-R) aparecen de modo transitorio en la convalecencia de la mononucleosis infecciosa, y suelen alcanzar títulos altos en los pacientes con linfoma de Burkitt asociado al VEB. En la fase terminal de la enfermedad pueden verse superados por los títulos de anticuerpos contra el EA-D. También se pueden encontrar niveles altos de anticuerpos contra el EA-D o el EA-R en pacientes immunodeprimidos con infección persistente por el VEB y replicación vírica activa. Los anticuerpos anti-EBNA son los últimos que aparecen en la mononucleosis infecciosa, y lo hacen de modo gradual 3-4 meses después del comienzo de la enfermedad, para persistir a niveles bajos toda la vida. La ausencia de anti-EBNA cuando existen otros anticuerpos implica una infección reciente, mientras que su detección significa que la infección se produjo al menos 3-4 meses antes. La amplia gama de respuestas de anticuerpos individuales y los diversos métodos de laboratorio a veces pueden dificultar la interpretación del perfil de los anticuerpos. La presencia de anticuerpos IgM contra el VCA proporciona la prueba serológica más útil y específica para el diagnóstico de infección aguda por el VEB, y suele bastar para confirmar el diagnóstico.

Detección del ADN viral

El ADN del VEB puede detectarse y el número de copias del genoma viral cuantificarse en sangre total, en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y en plasma usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. El ADN del VEB puede detectarse en CMSP y en el plasma de pacientes con mononucleosis infecciosa durante un breve periodo de tiempo después de la aparición de los síntomas y en CMSP durante un periodo de tiempo prolongado. Sin embargo, la detección del ADN del VEB no suele ser necesaria para diagnosticar la mononucleosis infecciosa en pacientes inmunocompetentes con manifestaciones típicas de la enfermedad. Por el contrario, las mediciones seriadas del número de copias del genoma del VEB se utilizan a menudo después de un trasplante de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas como vigilancia de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELP). Un número de copias del genoma del VEB muy alto o en aumento constante sugiere un mayor riesgo de ELP, aunque el diagnóstico definitivo se basa generalmente en la biopsia de tejido. La frecuencia y duración de la monitorización del número de copias del genoma del VEB está determinada por el tiempo desde el trasplante y los factores de riesgo como el tipo de trasplante y el grado de inmunosupresión. La medición del número de copias del genoma del VEB puede ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento de la ELP. La medición del número de copias del genoma del VEB también puede usarse como cribado y para determinar el pronóstico de algunas neoplasias asociadas con el VEB, como el carcinoma nasofaríngeo y el linfoma de Hodgkin.

COMPLICACIONES

Muy pocos pacientes con mononucleosis infecciosa presentan complicaciones. La rotura esplénica, ya sea espontánea o después de un traumatismo leve, puede producirse en aproximadamente el 0,1% de los casos, pero rara vez es mortal. La obstrucción de las vías respiratorias debida a la inflamación del tejido linfoide orofaringeo se produce en menos del 5% de los casos. Se han descrito muchos trastornos neurológicos relacionados con la mononucleosis infecciosa por el VEB. La cefalea es un síntoma común, pero la meningitis

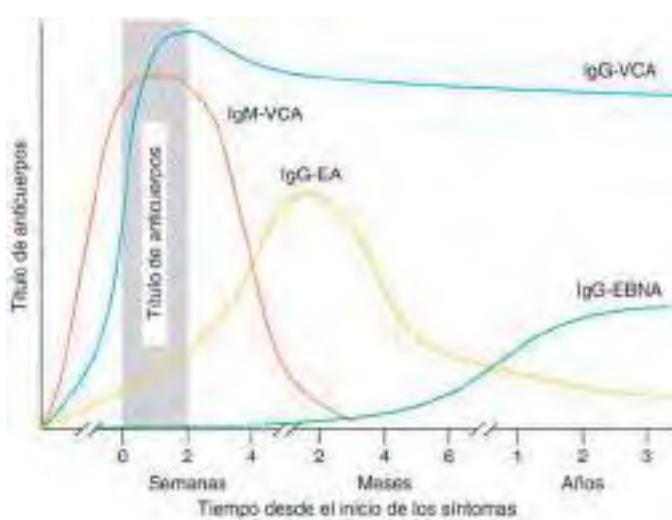


Fig. 281.3 Cinética de las respuestas de los anticuerpos a los antígenos del virus de Epstein-Barr (VEB) en la mononucleosis infecciosa. EA, antígeno precoz; EBNA, antígenos nucleares determinados por el VEB; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; VCA, antígeno de la cápside viral.

Tabla 281.1 Correlación entre estado clínico y respuestas serológicas a la infección por el VEB

ESTADO CLÍNICO	IgM-VCA	IgG-VCA	IgG-EA	IgG-EBNA
Susceptible	-	-	-	-
Primoinfección aguda	+	+	+/-	-
Primoinfección reciente	+/-	+	+/-	+/-
Infeción remota	-	+	+/-	+

EA, antígeno precoz (componente de tinción difusa del antígeno precoz, EA-D); EBNA, antígenos nucleares determinados por el VEB; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; VCA, antígeno de la cápside viral; VEB, virus de Epstein-Barr.

o encefalitis sintomática es infrecuente. Pueden producirse en el 1-5% de los casos manifestaciones neurológicas más graves, como crisis comiciales y ataxia. La distorsión de la percepción de los tamaños, las formas y las relaciones espaciales, denominada **síndrome de Alicia en el país de las maravillas (metamorfopsia)**, puede constituir un síntoma de presentación. Algunos informes sugieren una asociación entre la mononucleosis infecciosa y el posible desarrollo de esclerosis múltiple. Las anomalías hematológicas como la anemia hemolítica leve, la trombocitopenia y la neutropenia son relativamente comunes, pero la anemia aplásica, la trombocitopenia grave y la neutropenia grave son poco frecuentes. Otras complicaciones poco comunes incluyen miocarditis, neumonía intersticial, pancreatitis, parotiditis y orquitis.

Los pacientes con respuestas inmunes alteradas ante una infección primaria, como los individuos con **linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)** primaria o secundaria, pueden desarrollar complicaciones graves, potencialmente mortales, con la infección primaria del VEB. Los pacientes con otras inmunodeficiencias primarias que presentan una falta de control de la infección por el VEB y/o respuestas inflamatorias anómalas ante la infección presentan riesgo de manifestaciones graves de la infección por el VEB, a menudo con mononucleosis infecciosa fulminante, viremia crónica, disgammaglobulinemia y linfoproliferación. Las inmunodeficiencias más comúnmente relacionadas con la infección grave por el VEB tienden a ser aquellas que afectan a aspectos de la función de las células NK, los linfocitos T y los linfocitos NKT. Algunos ejemplos incluyen el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (LPX), que es producido por mutaciones en los genes que codifican la proteína asociada a la molécula de señalización de activación linfocítica (MSAL) o el inhibidor de la apoptosis ligado al cromosoma X (IAPX); inmunodeficiencia ligada al cromosoma X con déficit de magnesio, infección por el VEB y neoplasia (XMEN), producida por mutaciones en el MAGT1, que codifica una proteína transportadora de magnesio; y deficiencias en la cinasa de células T inducible por IL-2 (ITK), CD27 o CD70.

ONCOGÉNESIS

La infección por el VEB, el primer virus humano asociado con malignidad, representa hasta el 2% de los cánceres en todo el mundo. La manipulación de las células infectadas por el VEB para establecer y mantener la latencia puede conducir a la transformación y la oncogénesis. El VEB se asocia con neoplasias linfáticas, como el linfoma de Burkitt, el linfoma de Hodgkin, la leucemia agresiva de células NK, el trastorno linfoproliferativo de las células T y NK y las neoplasias de células epiteliales como el carcinoma nasofaríngeo y el carcinoma gástrico.

El **linfoma de Burkitt endémico** es el cáncer infantil más frecuente en África oriental y Nueva Guinea. Estas regiones son holoendémicas para el paludismo por *Plasmodium falciparum* y tienen una alta tasa de infección por el VEB desde edades tempranas. Se cree que la exposición constante al paludismo actúa como un mitógeno para los linfocitos B, lo que contribuye a la proliferación policonal de los linfocitos B con infección por el VEB, impide el control por parte de los linfocitos T de la población de linfocitos B infectados y aumenta el riesgo de desarrollar linfoma de Burkitt. Aproximadamente, el 98% de los casos de linfoma de Burkitt endémico contienen el genoma del VEB, en comparación con solo el 20% de los casos no endémicos (esporádicos) de linfoma de Burkitt en otras áreas del mundo.

La incidencia de **linfoma de Hodgkin** alcanza el máximo durante la niñez en los países en vías de desarrollo y durante la primera parte de la vida adulta en los países desarrollados. La infección por el VEB aumenta entre dos y cuatro veces el riesgo de linfoma de Hodgkin, y el riesgo de desarrollarlo alcanza su máximo 2,4 años después de la mononucleosis infecciosa. El VEB se asocia con más del 50% de los casos del linfoma de Hodgkin de celularidad mixta y con alrededor del 25% de los casos del subtipo esclerosante nodular, mientras que es infrecuente en la forma con predominio linfocítico de esta enfermedad. Los estudios inmunohistoquímicos han localizado el VEB en las células de Reed-Sternberg y en sus variantes, que son las células malignas patognomónicas de la enfermedad de Hodgkin.

Muchos síndromes de inmunodeficiencia congénita o adquirida se asocian con una mayor incidencia de linfoma B relacionado con el VEB, sobre todo de linfomas del sistema nervioso central y de leiomiosarcomas. Entre las inmunodeficiencias congénitas que predisponen a los procesos linfoproliferativos relacionados con el VEB, se incluyen el síndrome LPX, la inmunodeficiencia variable común, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de Chédiak-Higashi. Los pacientes con inmunodeficiencias adquiridas como resultado de quimioterapia antineoplásica, inmunosupresión después de un trasplante de órgano sólido o de médula ósea, o infección por el VIH, tienen mayor riesgo de sufrir una enfermedad linfoproliferativa relacionada con el VEB. Los linfomas pueden ser focales o difusos y, desde el punto de vista anatomoabiológico, suelen ser

policlonales, aunque pueden ser monoclonales. La ELP asociada con el VEB puede producirse después de un trasplante de órgano sólido y, con menor frecuencia, un trasplante alogénico de médula ósea. Los factores de riesgo más importantes para la ELP son el grado de inmunosupresión de linfocitos T y el estado serológico del VEB del receptor.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la mononucleosis infecciosa. Los pilares del tratamiento son reposo, una ingesta adecuada de líquidos y nutrientes, y las medidas sintomáticas para tratar la fiebre, las molestias de garganta y el malestar general. El reposo en cama solo es necesario si el paciente presenta cansancio extremo. Tan pronto como se aprecie una mejoría sintomática definida, hay que animar al paciente a reanudar sus actividades normales. Puesto que un traumatismo abdominal cerrado puede predisponer a la rotura del bazo, se debe desaconsejar la participación en deportes de contacto y actividades deportivas extenuantes durante las 2-3 primeras semanas de enfermedad, o mientras persista la esplenomegalia.

No se recomienda el tratamiento antiviral. Aunque los análogos de los nucleósidos como el aciclovir inhiben la replicación viral *in vitro* y disminuyen la duración de la eliminación viral orofaríngea en pacientes con mononucleosis infecciosa, no se ha demostrado que no proporcionen un beneficio clínico consistente en los pacientes con mononucleosis infecciosa o enfermedades malignas asociadas al VEB. Los ciclos cortos de corticoides pueden ayudar en algunas complicaciones seleccionadas de la mononucleosis infecciosa, como la obstrucción de la vía aérea, pero no hay datos suficientes que apoyen el uso de corticoides para controlar los síntomas típicos de la mononucleosis infecciosa. La inmunoterapia adoptiva que implica la infusión de linfocitos T citotóxicos específicos del VEB ha mostrado ser prometedora en los primeros ensayos para los receptores de trasplantes con ELP y para otros pacientes con malignidades asociadas al VEB.

PRONÓSTICO

El pronóstico respecto a la recuperación completa es excelente. Los síntomas principales suelen durar 2-4 semanas, seguidos de una recuperación gradual en los 2 meses posteriores al inicio de los síntomas. La linfadenopatía cervical y la fatiga pueden resolverse lentamente. El cansancio prolongado y debilitante y la sensación de malestar general pueden ser variables durante varias semanas o hasta 6 meses, y son síntomas comunes, incluso en casos sin otras complicaciones. Es conocida la persistencia ocasional del cansancio durante varios años después de sufrir mononucleosis infecciosa. En la actualidad no existen pruebas convincentes que relacionen la infección por el VEB ni la reactivación de la infección con el síndrome de fatiga crónica.

PREVENCIÓN

La vacunación contra el VEB sería una estrategia atractiva para prevenir la enfermedad aguda (mononucleosis infecciosa) y complicaciones como neoplasias asociadas al VEB. Los ensayos clínicos recientes que utilizaron estrategias dirigidas a la glucoproteína de envoltura del VEB gp350 demostraron cierta protección contra la mononucleosis infecciosa sintomática, aunque la vacunación no previno la infección del VEB. Actualmente no hay ninguna vacuna contra el VEB aprobada para uso clínico.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 282 Citomegalovirus

William J. Britt

El citomegalovirus (CMV) humano es ubicuo en la población, y los individuos que se infectan permanecen infectados de por vida, con liberación intermitente de virus infecciosos desde las superficies mucosas. La mayoría de las infecciones por el CMV son asintomáticas en los individuos normales, pero es una causa importante de morbilidad, y en algunos casos de mortalidad, en los huéspedes inmunodeprimidos. El CMV sigue siendo una causa bien reconocida de enfermedad en el recién nacido después de sufrir una

infección intrauterina (CMV congénito) y en los receptores de aloinjertos sometidos a inmunosupresión tras el trasplante. El CMV se convirtió en la infección oportunista más frecuente en pacientes con VIH/SIDA antes de la aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Pueden observarse casos de infecciones masivas por el CMV en pacientes tratados con inmunosupresores biológicos, como los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral. En cada una de estas situaciones clínicas, la asociación de la enfermedad con la infección por el CMV se ha relacionado con valores altos de replicación viral y de afectación orgánica terminal, habitualmente tras la diseminación del virus. Por el contrario, probablemente existe otro grupo de estados patológicos asociado a los efectos crónicos de la infección persistente por el CMV que reflejan la respuesta inflamatoria robusta inducida por este virus. En dichas asociaciones se han incluido la arteriopatía coronaria, la vasculopatía del trasplante y la pérdida de aloinjerto cardíaco, la esclerosis tubular y la pérdida de aloinjerto renal, las exacerbaciones de la enfermedad intestinal inflamatoria y posiblemente algunos cánceres, como el glioblastoma. Además, continúa el debate sobre el papel del CMV en la senescencia inmunitaria y la disminución de la respuesta inmunitaria observada en el envejecimiento. No se sabe con certeza si la evidencia definitiva vinculará directamente al CMV con estos estados de la enfermedad, pero está claro que la comprensión de la compleja biología de las infecciones por el CMV, incluido el control mediado por el virus de las consiguientes respuestas del huésped a la infección con este virus, proporcionará una nueva perspectiva de cada una de estas enfermedades.

EL VIRUS Y SUS INTERACCIONES CON EL HUÉSPED

El CMV es el mayor de los virus herpes, con un tamaño estimado de 190 nm, con un genoma de ADN bicatenario de 230 kb, aproximadamente un 50% más grande que el genoma del virus del herpes simple y que codifica más de 200 marcos abiertos de lectura, que incluyen 100 proteínas exclusivas de los viriones y un número indeterminado de proteínas no estructurales. La replicación viral se produce en el núcleo de las células infectadas, seguida del ensamblaje viral tanto en el núcleo como en el citoplasma. La estructura del virus es la típica de los virus herpes y consta de una envoltura compleja compuesta de membrana derivada de la célula huésped tachonada de glucoproteínas del virión, una zona amorfa entre la envoltura y la cápside denominada capa de tegumento, y una cápside icosaédrica que contiene el ADN del virión. La capa de tegumento es sumamente inmunógena e induce respuestas de inmunidad adaptativa sólidas, como linfocitos T citotóxicos CD8⁺ específicos del CMV que parecen desempeñar un cometido clave en el control de la replicación del CMV en el huésped infectado. Los componentes proteicos de la envoltura viral también son inmunógenos y parece que inducen respuestas de anticuerpos protectoras que han sido relacionadas con la neutralización del virus. Parece que el CMV se replica *in vivo* en casi todos los tejidos y tipos celulares, mientras que la replicación productiva del virus *in vitro* (producción de progenie infecciosa) se produce fundamentalmente en células derivadas del tejido epitelial y la dermis. La bibliografía de 1990 sugería que cada cepa del CMV aislado de individuos sin relación epidemiológica era singular desde el punto de vista genético, un hallazgo que sugiere la existencia de un número infinito de virus distintos en la población humana. Esta observación ha sido validada con tecnologías de secuenciación de nueva generación, y han proporcionado evidencia de que el CMV existe como formas con diversidad genética dentro de un individuo. Estos hallazgos han confirmado que, durante la replicación, la síntesis de ADN del CMV está cargada de tasas de error mucho más elevadas que las que los estudios anteriores habrían predicho y/o potenciales eventos de recombinación si las células permisivas están infectadas con poblaciones de virus genéticamente diversas. Por tanto, las exposiciones repetidas al CMV a lo largo del tiempo podrían llevar a la adquisición de una colección de variantes del CMV, ya que la reinfección de los individuos infectados previamente por cepas nuevas del CMV parece habitual. Estas observaciones han conducido a que muchos investigadores argumenten que el CMV debe expresar un arsenal de funciones de evasión inmunitaria para poder esconderse de la inmunidad protectora del huésped. Esta relación entre el huésped y el virus se ilustra mejor por el hecho de que un individuo con una infección persistente a lo largo de los años pueda mantener una carga viral estable, respuestas de anticuerpos antivirales inquebrantables y, en algunos individuos, hasta un 15% del total de la actividad de los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8⁺ en sangre periférica dedicada al reconocimiento de las células infectadas por el CMV, lo que sugiere que se ha establecido una relajación entre la replicación del virus y la inmunidad antiviral innata y adaptativa del huésped. En consecuencia, el CMV persiste eficazmente en un huésped infectado durante toda la vida mientras induce la activación inmunitaria crónica. Esta última característica de la biología de la infección por el

CMV ha permitido establecer un vínculo entre el CMV y muchas de las enfermedades crónicas que se han asociado con este virus ubicuo.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el CMV pueden adquirirse a través de varios contextos: 1) exposición en la comunidad, 2) transmisión nosocomial y 3) infección intrauterina. La exposición en la comunidad se mantiene durante toda la vida y guarda relación con la exposición al CMV que se desprende de las superficies mucosas, como la saliva, las secreciones genitales y la orina. Los picos de exposición ocurren durante la infancia y en la adolescencia y en los primeros años de la vida adulta, y en estos últimos casos se debe, presumiblemente, a la actividad sexual. Las rutas de infección más frecuentes en los lactantes de menor edad son la exposición perinatal a secreciones genitales infectadas durante el parto y la ingestión de leche materna que contiene CMV. La lactancia materna es la vía de transmisión más frecuente en la primera infancia. La ingestión de leche materna de madres seropositivas da lugar a tasas de infección en aproximadamente el 60% de los lactantes. La infección es más frecuente durante los primeros meses de lactancia materna, pero el riesgo se mantiene durante todo el periodo de lactancia. Los lactantes infectados a través de la leche materna excretan virus por la saliva y la orina durante períodos prolongados de meses a años, de modo que sirven de reservorio del virus para propagarse a otros lactantes, niños o adultos. Después de este periodo de exposición intensa al CMV durante el primer año de vida, la infección en el resto de la infancia y en los primeros años de la adolescencia depende de exposiciones concretas, como la incorporación a grupos de niños en guarderías o el contacto con hermanos de edades parecidas infectados. Hasta el 50% de los lactantes de menor edad y de los niños que acuden a instalaciones asistenciales puede excretar el virus, y dicha fuente puede condicionar la aparición de cuadros en niños que acuden a los mismos centros, y en algunos casos en los profesionales adultos que trabajan en ellos. Además, una vez infectados en un centro asistencial, los lactantes pueden transmitir el virus a sus padres y hermanos, proporcionando así un mecanismo para la propagación del CMV dentro de la comunidad. El CMV se transmite durante la infancia y los primeros años de la edad adulta a través de la exposición con la saliva y la orina. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, en la adolescencia y los primeros años de la vida adulta hay un pico de infección que presumiblemente se asocia al contacto sexual. La infección por el CMV se considera una enfermedad de transmisión sexual, y una gran cantidad de datos ha mostrado un aumento en la tasa de infección en la población sexualmente activa, así como en la transmisión entre parejas con CMV discordante. En resumen, la exposición a niños pequeños y la exposición sexual representan los factores de riesgo más consistentes para la adquisición de la infección por CMV.

Las infecciones nosocomiales por el CMV están bien descritas y están asociadas a la exposición a hemoderivados que contienen el virus o, con menos frecuencia, a través del trasplante de aloinjerto después de un trasplante de un órgano procedente de un donante infectado por el virus. Antes de las mejoras realizadas en los bancos de sangre que limitaban la cifra de leucocitos en las transfusiones sanguíneas y de la detección más eficiente de donantes infectados por el CMV, la transmisión del CMV a través de transfusiones de sangre no era inusual y guardaba una relación estrecha con el volumen de sangre transfundido. Las infecciones adquiridas mediante transfusión a menudo daban lugar a cuadros sintomáticos, con datos analíticos de hepatitis y trombocitopenia en los niños y los adultos. En los recién nacidos que carecen de anticuerpos frente al CMV por haber nacido de madres sin seroinmunidad al CMV o en casos de prematuridad extrema, pueden desarrollarse infecciones graves y en ocasiones mortales. Del mismo modo, los pacientes inmunodeprimidos que recibían sangre infectada por el CMV también corrían riesgo de desarrollar una infección grave, independientemente de su exposición previa al CMV. Las metodologías que reducen más eficientemente los leucocitos contaminantes y el uso de hemoderivados de donantes seronegativos para el CMV han disminuido de un modo notable la incidencia de infecciones por este virus asociadas a la transfusión. Finalmente, también se ha descrito la transmisión del CMV a través de aloinjertos infectados, y las infecciones surgidas por los CMV transferidos en el aloinjerto son una causa importante de morbilidad el periodo inicial y tardío tras el trasplante. Las infecciones graves y las pérdidas de injertos se asocian, sobre todo, a desigualdades entre el donante y el receptor, como ocurre si el donante tiene un antecedente de infección por el CMV (donante seropositivo) y el receptor no se ha visto expuesto al virus (receptor seronegativo; hay una discordancia D + /R -). Incluso con una terapia antiviral eficaz para modificar las infecciones por el CMV en el periodo inicial posterior al trasplante, la infección por el CMV sigue ligada a una disfunción del injerto a largo plazo y con pérdida del injerto, un problema de especial relevancia en los receptores de trasplantes cardíacos y pulmonares.

La **infección congénita por el CMV** (presente en el momento de nacer) aparece como consecuencia de la transmisión intrauterina del virus. Las tasas de infección congénita publicadas en Estados Unidos oscilan entre el 0,4 y el 1%, con quizás una mejor estimación de aproximadamente un 0,4% basada en un estudio multicéntrico de gran envergadura. En algunas regiones de Asia y África pueden ser de hasta el 2%. Aunque el mecanismo de transmisión sigue siendo un área activa de investigación, parece que el CMV se transfiere al feto en desarrollo a través de la disseminación hematogena del virus hasta la placenta, seguida presumiblemente de una transferencia del virus libre de células hasta el sistema sanguíneo fetal. La tasa de transmisión al feto es de aproximadamente el 30% en las mujeres con primoinfeción durante la gestación; las infecciones intrauterinas aparecen también en mujeres previamente inmunes (infección no primaria), aunque con una tasa menor, del orden del 1-2%. Esta última tasa es una estimación, ya que se desconoce el número de mujeres previamente inmunes que experimentan una infección activa durante el embarazo. Es importante señalar que, aunque la tasa de transmisión del CMV es más frecuente después de la primoinfeción materna, el número total de lactantes infectados congénitamente nacidos de mujeres con infecciones no primarias en la mayoría de los grupos de población es tres o cuatro veces mayor que los casos resultantes de una primoinfeción materna. Esto es especialmente evidente en África, Sudamérica y Asia, donde la seroinmunidad materna al CMV suele superar el 95%. Es interesante señalar que estos grupos de población presentan también las tasas más altas de infecciones congénitas por el CMV. La fuente de la infección no primaria también es, en cierto sentido, controvertida. En los primeros artículos se sugería que la infección no primaria se originaba por la reactivación (recurrencia) de la infección vírica en mujeres seroinmunes, mientras que las referencias bibliográficas más recientes han demostrado que la reinfección por cepas diferentes del CMV desde el punto de vista genético se produce en mujeres previamente infectadas y estos virus recién adquiridos pueden transmitirse al feto en desarrollo. En algunos estudios, las tasas de reinfección llegan a casi el 15-20%, con tasas anuales en torno al 25%. Así pues, la inmunidad al CMV no es ni de cerca protectora, aunque se ha deducido a partir de los datos epidemiológicos existentes que puede modificar el riesgo de transmisión al feto en desarrollo.

Mecanismos de la enfermedad asociada a las infecciones por citomegalovirus

Los mecanismos de la enfermedad asociados a las infecciones por el CMV siguen sin definirse para la mayoría de síndromes clínicos que aparecen tras la infección por este virus. Varios motivos han contribuido a la falta global de conocimientos de la patogenia de las infecciones por el CMV, entre los que se encuentran: 1) la naturaleza asintomática de las infecciones en casi todos los individuos inmunocompetentes; 2) la complejidad de los procesos patológicos subyacentes en los huéspedes inmunodeprimidos, que confunde a menudo la asignación de manifestaciones específicas de la infección por el CMV, 3) el tropismo específico de cada especie del CMV humano y, quizás lo más importante, 4) las limitaciones inherentes a los estudios de observación en humanos. La estricta especificidad de la mayoría de los CMV ha sido una limitación importante en el desarrollo de modelos animales que recapitulen detenidamente las infecciones por el CMV humano. Sin embargo, se han desarrollado modelos en primates no humanos, conejillos de indias y roedores para abordar aspectos específicos de la biología de los CMV. Aunque el CMV se replica en un número limitado de tipos celulares *in vitro*, pueden demostrarse inclusiones, antígenos y ácidos nucleicos del CMV en casi todos los sistemas orgánicos y en casi todos los tipos celulares en los individuos con infecciones diseminadas graves. El virus no muestra tropismo por una célula o un sistema orgánico concreto *in vivo*. La disseminación hematogena se ha relacionado principalmente con virus asociados a células, y normalmente suelen detectarse cifras notables de virus en el plasma, solamente en los huéspedes gravemente inmunodeprimidos con una alta carga viral total de sangre. Es posible recuperar virus y ADN viral de los neutrófilos, los monocitos y las células endoteliales presentes en sangre periférica. Cifras de replicación viral altas pueden dar lugar a patología terminal en determinados órganos, secundaria a un daño celular directo por parte del virus. Estas manifestaciones de las infecciones por el virus parecen deberse a una replicación incontrolada del virus y a la disseminación secundaria a defectos en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa al CMV. En algunos casos se han observado manifestaciones clínicas en pacientes sin cifras significativas de replicación viral, lo que sugiere la posibilidad de mecanismos indirectos, como respuestas inmunopatológicas al CMV. Dicho mecanismo era claramente operativo en pacientes con vitritis de recuperación inmunitaria, una respuesta patológica mediada por los linfocitos T contra el CMV en los pacientes con VIH/SIDA con retinitis por el CMV que aparecía tras la reconstitución de sus respuestas de linfocitos T específicas del virus después de la terapia antirretroviral activa. Asimismo,

el grado de replicación viral no se ha relacionado estrechamente con varias enfermedades crónicas asociadas al parecer al CMV, una observación que concuerda con los mecanismos indirectos de enfermedad, como las respuestas inmunopatológicas. Estos mecanismos están mejor descritos en los modelos animales de la enfermedad del CMV humano.

Desde las primeras observaciones en los pacientes con infecciones invasivas por el CMV en receptores de aloinjertos se comprobó que los tratamientos inmunosupresores que alteraban la función de los linfocitos T predisponían a estos pacientes a padecer infecciones graves. Estas observaciones, que se describieron por primera vez en la década de 1970, fueron confirmadas en múltiples estudios durante la siguiente década. La prueba concluyente de este mecanismo la proporcionó un estudio clínico en el que se demostraba que la expansión *in vitro* de linfocitos T citotóxicos específicos del CMV podía limitar la infección invasiva en los receptores de trasplantes de células hematopoyéticas. Otras infecciones invasivas, como la retinitis y la colitis en los pacientes con VIH/SIDA y recuentos muy bajos de linfocitos T CD4+, también demostraban claramente la importancia de las respuestas de los linfocitos T y de las infecciones invasivas por el CMV. Otros estudios en receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS) han demostrado que la transferencia pasiva de inmunoglobulinas con títulos altos de anticuerpos anti-CMV proporcionan cierto grado de protección frente a la enfermedad invasiva, dato que concuerda con el papel propuesto de los anticuerpos antivirales como limitadores de la disseminación del CMV y de la enfermedad en modelos animales de infecciones invasivas por el CMV. La importancia de las respuestas inmunitarias innatas, como las células *natural killer* (NK) y los linfocitos T γδ como limitadores de las infecciones invasivas, se ha documentado en modelos animales representativos, aunque las pruebas definitivas para un papel crucial en la resistencia a las infecciones por el CMV en seres humanos son limitadas. Finalmente, parece que algunas moléculas efectoras, como el interferón γ, desempeñan un papel importante en el control de las infecciones locales por el CMV en modelos animales, pero aún no se ha demostrado experimentalmente un cometido similar en seres humanos.

El control de la infección aguda por CMV depende claramente de la eficacia de la respuesta inmunitaria adaptativa; sin embargo, no basta con una respuesta sólida de los linfocitos T para eliminar al virus del huésped infectado, ya que este persiste durante toda la vida del huésped, bien como una infección crónica de baja intensidad o bien como una infección latente con una transcripción limitada de regiones específicas de su genoma. La incapacidad del huésped para eliminar por completo al CMV sigue sin comprenderse del todo, pero la gran cantidad de funciones de evasión inmunitaria codificadas por el virus probablemente contribuya a la amortiguación de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. Entre estas funciones están: 1) la inhibición de las funciones de apoptosis y necroptosis de las células infectadas, 2) la inhibición de las respuestas reguladas por el interferón, 3) la inhibición de la activación de las células NK, 4) la regulación a la baja de la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I, la inhibición de la función del MHC de clase II y 5) los mecanismos que limitan el reconocimiento de anticuerpos de proteínas de la envoltura, como el enmascaramiento con hidratos de carbono de los sitios de reconocimiento de anticuerpos y la extensa variación en las secuencias de aminoácidos en las proteínas de la envoltura del virión. Aunque cabría esperar que cada una de estas funciones tuviese efectos limitados sobre la eliminación del virus por parte del sistema inmunitario debido a la redundancia de las actividades antivirales del anfitrión, al actuar conjuntamente probablemente le proporcionen una ventaja al virus que condicionaría su persistencia. Se ha demostrado la importancia de estas funciones de evasión en modelos animales, y también que funciones específicas de evasión inmunitaria facilitan la disseminación y persistencia del virus y la reinfección con virus genéticamente similares, así como reinfecciones con nuevas cepas de virus en animales con inmunidad frente al CMV existente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por el CMV reflejan el nivel de replicación del virus y la afectación del órgano diana. Las manifestaciones de infecciones invasivas por el CMV se han relacionado más frecuentemente con síndromes que podrían estar asociados con una infección primaria, definida como una infección en un individuo sin inmunidad al virus. Las infecciones crónicas por el CMV que se han asociado con síndromes de la enfermedad casi siempre tienen manifestaciones concurrentes de las causas subyacentes de la enfermedad primaria, lo que confunde el papel del CMV en el proceso de la enfermedad primaria y su contribución a los síndromes clínicos en estos pacientes.

Paciente normal

En la inmensa mayoría de los pacientes con infecciones agudas por el CMV no hay síntomas ni datos clínicos específicos. Cuando la infección

es sintomática, los datos clínicos de la infección aguda se asemejan más frecuentemente con los del síndrome pseudomononucleósico, con fatiga y en ocasiones adenopatía cervical. Se ha notificado que hasta el 20% de los casos de mononucleosis con anticuerpos heterófilos negativos podrían atribuirse al CMV. En la analítica podría destacar una elevación leve de las transaminasas y una disminución del recuento de plaquetas.

Huésped inmunodeprimido

La presentación clínica de la infección por el CMV en los huéspedes inmunodeprimidos suele reflejar la magnitud de la inmunodeficiencia. Aquellos con una inmunodepresión intensa, como los receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH), pueden debutar con una infección diseminada y síntomas clínicos que reflejan enfermedad en varios sistemas orgánicos, como hígado, pulmones, aparato digestivo y, de forma menos frecuente, el sistema nervioso central (SNC). En los casos con una inmunodepresión menos intensa, como los receptores de TOS, la infección por el CMV puede manifestarse con fiebre, anomalías hematológicas como trombocitopenia y una disfunción hepatocelular leve. A diferencia de los receptores de riñón e hígado, los receptores de corazón y pulmón tienen más riesgo de desarrollar manifestaciones graves de la infección por el CMV, presumiblemente porque el órgano transplantado es un lugar donde se replica el virus, provoca enfermedad y disfunción potencialmente mortal. Antes de la difusión de los antivirales como profilaxis para los receptores de aloinjertos, la enfermedad clínica solía desarrollarse entre 30-60 días después del trasplante. En la actualidad, la profilaxis antiviral prolongada prácticamente ha eliminado la enfermedad por el CMV en el periodo posttrasplante precoz en la mayoría de los TOS, si bien pueden verse manifestaciones tardías de la infección por el CMV tras la suspensión de la profilaxis antiviral. Estas manifestaciones tardías son más problemáticas en los receptores de TCH, ya que pueden indicar defectos en la función del injerto, que condicionan la aparición de infecciones invasivas por el CMV. Finalmente, parece que la función del injerto a largo plazo está influenciada por la infección por el CMV. Este hecho se ha estudiado sobre todo en los receptores de riñón, y algunos investigadores consideran que representa una causa significativa de disfunción y pérdida crónica del injerto. Quizás el impacto más drástico de la infección por el CMV al final del periodo posterior al trasplante se pueda observar en los receptores de trasplantes de corazón, donde parece que el CMV desempeña un papel importante en la esclerosis vascular del trasplante, una vasculopatía de las coronarias del aloinjerto que provoca la pérdida del corazón transplantado.

Infección congénita

La infección congénita por el CMV puede manifestarse en forma de infecciones sintomáticas (tabla 282.1) en cerca del 10% de los recién nacidos infectados, mientras que el 90% de los lactantes infectados *estará asintomático* en el periodo neonatal y pueden ser identificados solo por los programas de detección de recién nacidos. No es frecuente que haya una

afectación multiorgánica grave, y solo se produce en menos del 5% de los lactantes con infecciones congénitas por el CMV. La clínica de los lactantes con infecciones congénitas sintomáticas por el CMV puede consistir en hepatoesplenomegalia, exantema petequial, ictericia y microcefalia. Estos síntomas fueron utilizados en los trabajos de la historia natural para clasificar a los lactantes dentro de los grupos con infecciones sintomáticas o asintomáticas; sin embargo, recientemente varios autores han incluido el retraso del crecimiento intrauterino como un dato de infección congénita sintomática para el CMV. La analítica es coherente con los hallazgos clínicos, e incluye hiperbilirrubinemia directa, elevación de las transaminasas hepáticas, trombocitopenia y datos anómalos en la ecografía o tomografía computarizada craneal. Cuando se obtiene líquido cefalorraquídeo (LCR) puede demostrarse la encefalitis por la elevación del número de mononucleares y, en algunos casos, por la elevación del contenido de proteínas en el LCR. En menos del 10% de los lactantes con infección sintomática se apreciará coriorretinitis. Finalmente, como la pérdida de audición es la secuela más frecuente a largo plazo que se asocia a la infección congénita por el CMV, la incapacidad del lactante para pasar la prueba de cribado auditivo neonatal debe alertar a los profesionales sanitarios de la posibilidad de una infección congénita por el CMV. La pérdida de audición en los lactantes de más edad y en los niños pequeños también debería alertar al médico sobre la posibilidad de dicha infección, ya que aproximadamente el 50% de los lactantes con pérdida auditiva asociada a infección congénita por el CMV pasará el examen de cribado auditivo inicial, pero en los meses siguientes o en la fase inicial de la infancia irá perdiendo audición. Es importante destacar que la pérdida de audición puede ser progresiva en bebés con hipoacusia secundaria a infecciones congénitas por el CMV. Por último, el diagnóstico de la infección congénita por el CMV debe realizarse en las primeras 2-3 semanas de vida, y no se puede suponer que la infección congénita por el CMV sea la causa de la hipoacusia en los lactantes de más edad sin pruebas de infección por el CMV en el periodo neonatal.

Un aspecto importante del tratamiento clínico de los lactantes con infección congénita por el CMV consiste en diseñar un plan de seguimiento. Como las secuelas permanentes se limitan a trastornos del SNC, el seguimiento a largo plazo debería constar de una valoración adecuada del desarrollo y de la función neuromuscular en los lactantes infectados, remitiéndolos a los especialistas específicos cuando sea preciso. Aproximadamente, el 11% de los lactantes infectados desarrollará pérdida auditiva, y en algunos casos la hipoacusia progresará durante la lactancia. Así pues, es obligatorio someterlos a pruebas auditivas y de seguimiento. Otras secuelas, como la pérdida visual, son infrecuentes, pero las pruebas de visión y las exploraciones oculares integrales deberían incluirse en el plan asistencial de lactantes con infección por el CMV congénita.

Infección perinatal

Las infecciones perinatales pueden adquirirse durante el parto o tras la ingestión de leche materna que contenga CMV. En la práctica totalidad de los casos, las infecciones perinatales no se han asociado a ninguna manifestación clínica de infección y, quizás lo que resulta más importante, no se han asociado a ninguna secuela a largo plazo. En casos infrecuentes, como en la transmisión del CMV a través de la leche materna a los lactantes extremadamente prematuros, o en los lactantes nacidos de madres no inmunes, la infección perinatal puede dar lugar a infecciones diseminadas graves con afectación terminal de determinados órganos y en ocasiones con el fallecimiento del paciente. Estas infecciones más graves parecen desarrollarse en lactantes que carecen de anticuerpos antivirales adquiridos por vía transplacentaria, bien por una prematuridad extrema o bien porque la madre carecía de anticuerpos contra el CMV. Sin embargo, faltan pruebas definitivas que apoyen esta explicación.

DIAGNÓSTICO

En los individuos inmunocompetentes, el diagnóstico de la infección por el CMV exige la demostración de la primoinfección. La reactividad serológica al CMV se mantiene durante toda la vida tras la primoinfección; por tanto, la presencia de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) contra el CMV no proporciona pruebas de infección aguda. Además, la reactividad de la IgM para el CMV puede detectarse durante períodos prolongados tras la infección aguda y no puede usarse para calcular de un modo fiable la duración de la infección. Del mismo modo, la recuperación del virus de líquidos corporales, como saliva u orina, no permite diagnosticar por sí sola una infección por el CMV, ya que los individuos con infección persistente pueden propagar los virus de forma intermitente. En el huésped inmunodeprimido, es frecuente que pueda recuperarse el CMV en ausencia de datos de una infección invasiva. Así pues, la asignación al CMV como causa de la enfermedad en esta población de pacientes debe hacerse con precaución, debiendo

Tabla 282.1 Hallazgos en lactantes con infección congénita sintomática por citomegalovirus

HALLAZGOS	LACTANTES (%)
HALLAZGOS CLÍNICOS	
Prematuridad (<37 semanas)	24
Ictericia (bilirrubina directa >2 mg/dl)	42
Petequias	54
Hepatoesplenomegalia	19
Púrpura	3
Microcefalia	35
CIR	28
Un hallazgo clínico	41
Dos hallazgos clínicos	59
DATOS DE LABORATORIO	
ALT elevada (>80 IU/ml)	71
Trombocitopenia (<100.000 k/mm ³)	43
Hiperbilirrubinemia directa (>2 mg/dl)	54
Anomalías en la TC craneal	42

Hallazgos en 70 lactantes con infección congénita sintomática por el CMV identificados mediante un programa de cribado en recién nacidos para lactantes con infección congénita por el CMV en los hospitales de la Universidad de Alabama a lo largo de un intervalo de unos 20 años.

ALT, alanina aminotransferasa; CIR, crecimiento intrauterino retardado; CMV, citomegalovirus.

considerar también otras causas potenciales de estos síntomas y signos clínicos. Los análisis serológicos tienen un valor limitado en los receptores de trasplantes por el impacto de la inmunosupresión sobre las respuestas de anticuerpos en el receptor del aloinjerto. Además, los anticuerpos de IgM pueden producirse después de una infección no primaria en estos pacientes. Las determinaciones secuenciales de la carga viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquidos corporales relevantes, como la sangre, y las determinaciones del ADN del CMV en tejido de biopsia, pueden ser de gran valor para establecer que el CMV es la causa de la enfermedad en los receptores de aloinjertos. La detección histopatológica de las células características con cuerpos de inclusión en ojo de búho es poco sensible, pero puede orientar hacia un diagnóstico de infección invasiva por el CMV. La adición de inmunohistoquímica para la detección de proteínas codificadas por el CMV y/o de hibridación *in situ* para la detección de ácidos nucleicos de CMV ha mejorado considerablemente la detección histológica del CMV en muestras de tejido.

Infecciones congénitas

El diagnóstico de las infecciones congénitas por el CMV obliga a recuperar el virus en fase de replicación, los ácidos nucleicos virales, o ambos, en las primeras 2-3 semanas de vida. Entre las fuentes de virus y de ácidos nucleicos virales están la orina, la saliva y la sangre. Los métodos de detección son el cultivo viral sistemático, combinado con inmunofluorescencia y PCR. Aunque la cuantificación del virus en diferentes muestras puede sugerir la probabilidad de secuelas a largo plazo, como hipacusia en un grupo de recién nacidos infectados, el valor pronóstico para cada individuo sigue siendo limitado. Se ha dedicado un gran esfuerzo a identificar análisis de cribado que pudieran ser idóneos para estas poblaciones de recién nacidos. El interés inicial se centró en las manchas de sangre seca, ya que estas muestras se recogen diariamente como componente de los programas de cribado en el recién nacido. Desafortunadamente, los estudios han indicado que la sensibilidad de las manchas de sangre es demasiado baja para ser considerada útil como cribado. En contraste, el cribado neonatal en la saliva tiene una sensibilidad y una especificidad demostradas, y en la actualidad se realiza en algunas instituciones. La identificación de un lactante infectado mediante el cribado de la saliva requiere confirmación, preferiblemente analizando la orina para detectar la presencia del CMV.

Los primeros trabajos sugerían que los lactantes infectados congénitamente podían identificarse mediante la reactividad de la IgM específica del CMV y que cifras elevadas de esta inmunoglobulina guardaban relación con la gravedad de la enfermedad. Los estudios posteriores han confirmado que, aunque esta prueba tiene cierto valor, la limitación de la sensibilidad de la mayoría de los análisis empleados para detectar IgM en el recién nacido también restringen su utilidad clínica.

Infecciones no congénitas

En los pacientes inmunocompetentes, la demostración de la seroconversión de la IgG específica del CMV o la presencia de anticuerpos IgM específicos para el CMV constituyen una prueba de una infección por el CMV adquirida recientemente. La reactividad de la IgM contra el CMV puede persistir varios meses, dependiendo de la sensibilidad de cada análisis, limitando así el uso de la detección de IgM al momento preciso de la adquisición del CMV. El uso de análisis de avidez de IgG, en el que se extraen anticuerpos que se unen específicamente al CMV con concentraciones crecientes de sustancias caotrópicas, como la urea, se puede aplicar para estimar la duración de la infección. Este análisis se ha utilizado casi de forma exclusiva en el tratamiento de las infecciones por el CMV durante el embarazo para facilitar la definición de las primoinfecciones maternas. La detección del CMV en orina, saliva y sangre, y en muestras de tejido obtenidas de biopsia, puede llevarse a cabo con más fiabilidad mediante PCR, y como pueden cuantificarse los datos, pueden monitorizarse las respuestas al tratamiento. Sin embargo, el cultivo convencional del CMV usando fibroblastos dérmicos humanos, combinados a menudo con detección mediante inmunofluorescencia de los antígenos iniciales inmediatos codificados por el CMV, también sigue siendo una prueba estándar en numerosas instituciones. Las tinciones histológicas sistemáticas permiten detectar las inclusiones nucleares características en las muestras tisulares (ver anteriormente).

TRATAMIENTO

El tratamiento de los *huéspedes inmunodeprimidos* con enfermedad invasiva por el CMV ha demostrado disminuir la morbilidad en el paciente con infecciones diseminadas por el CMV con afectación orgánica terminal. Esto se ha demostrado en los receptores de trasplante y en los pacientes con VIH/SIDA. Asimismo, la profilaxis antiviral puede limitar el desarrollo de una enfermedad clínicamente importante por el CMV en los receptores de trasplante y es el estándar de cuidado en la mayoría de los centros de tras-

plante. Actualmente hay varios fármacos autorizados para las infecciones por el CMV, como el ganciclovir, el foscarnet y el cidofovir, y todos tienen una toxicidad considerable. Los fármacos más nuevos, como el letermovir, han sido autorizados para su uso en adultos y se espera que las indicaciones para este fármaco se extiendan a la pediatría. En algunos centros de trasplante, un componente de la profilaxis consiste en la administración de títulos altos de inmunoglobulinas contra el CMV. Al principio, cuando el tratamiento de las infecciones por el CMV con agentes antivirales estaba en sus primeras etapas, el tratamiento con inmunoglobulinas mostró que modificaba la progresión natural de la infección en los receptores de hígado y riñón. La eficacia de los antivirales utilizados en profilaxis ha logrado disminuir en el periodo inmediato posterior al trasplante la necesidad de dichos productos biológicos.

Se ha estudiado en varios ensayos clínicos el tratamiento de los **lactantes con infección congénita** con ganciclovir, y un número significativo de lactantes infectados han sido tratados extraoficialmente con este fármaco en casos de infecciones graves. Dos estudios llevados a cabo por el Collaborative Antiviral Study Group (CAGS), financiado por el NIH, ha sugerido que un tratamiento un ciclo de ganciclovir intravenoso durante 6 semanas o con una preparación oral de ganciclovir durante 6 meses podía limitar la hipacusia y posiblemente mejorar los resultados del desarrollo en los lactantes infectados. Se desconocen los resultados a largo plazo de los recién nacidos tratados, por tanto, es difícil interpretar definitivamente estos estudios. Asimismo, los lactantes con una infección perinatal grave por el CMV tras la ingestión de leche materna con enfermedad de un órgano documentada han sido tratados satisfactoriamente con ganciclovir. Actualmente no existen recomendaciones para el tratamiento de los lactantes con infección congénita por el CMV, aunque los resultados de un estudio más amplio que determinará la eficacia del tratamiento en lactantes con infecciones congénitas por el CMV asintomáticas pueden proporcionar datos suficientes para establecer firmemente las pautas de tratamiento.

PREVENCIÓN

Inmunoprofilaxis pasiva

Como se ha descrito en la sección anterior, la transferencia pasiva de anticuerpos contra el CMV se ha utilizado para limitar la enfermedad, pero no la infección en los receptores de aloinjertos. También se ha considerado una estrategia similar para prevenir la transmisión del CMV intrauterina y la enfermedad basada en estudios en modelos animales y datos observacionales limitados que sugieren un papel de los anticuerpos antivirales en la limitación de la enfermedad después de las infecciones por el CMV en el periodo perinatal. Un ensayo sin grupo control sobre la inmunoglobulina humana realizado en 2005 confirió pruebas que sugerían que la transferencia pasiva de anticuerpos anti-CMV a mujeres embarazadas que sufren una primoinfección por el CMV puede limitar la transmisión y la enfermedad. Este estudio tuvo importantes defectos en el diseño, y los hallazgos de este ensayo fueron controvertidos. Un segundo estudio utilizando la misma preparación de inmunoglobulina no pudo demostrar que las inmunoglobulinas proporcionaban protección contra la transmisión intrauterina o la enfermedad. Por tanto, queda por determinar si los anticuerpos anti-CMV de transferencia pasiva pueden modular la infección y la enfermedad después de la exposición intrauterina al CMV. Ha concluido un ensayo multicéntrico más grande, que ha sido patrocinado por los NIH (NICHD), y los resultados de este estudio deberían estar disponibles en un futuro cercano.

Inmunoprofilaxis activa

La inmunización activa para la prevención de la infección congénita por el CMV (y en receptores de trasplante) ha sido un objetivo de la investigación biomédica a lo largo de 3 décadas. Se han estudiado varias plataformas vacunales, como los CMV atenuados en fase de replicación como vacunas, vacunas basadas en proteínas, vacunas de CMV en vectores de virus heterólogos y vacunas de ADN. En todos los casos se lograba inducir cierto grado de inmunidad en los voluntarios. Se han llevado a cabo estudios a mayor escala usando vacunas de CMV atenuado con replicación competente y vacunas de proteínas recombinantes complementarias. Las estrategias actuales están dirigidas hacia el desarrollo de un CMV replicativo atenuado adecuado que retenga una inmunogenicidad suficiente para inducir respuestas protectoras. En contraste con el estado actual de las vacunas candidatas con CMV atenuados, se han logrado progresos considerables en el uso de proteínas virales recombinantes complementarias. Una glucoproteína B recombinante complementaria, que es un componente proteico importante de la envoltura y diana de anticuerpos neutralizadores, parece inducir la producción de anticuerpos neutralizadores virales y respuestas proliferativas de linfocitos T CD4⁺. Además, esta vacuna disminuía la adquisición en cerca del 50% en un estudio realizado en mujeres jóvenes. Sin embargo, un examen más a fondo de este ensayo vacunal reveló que la protección duraba muy poco y que la

eficacia de la vacuna no se demostraba convincentemente, dado el pequeño número de individuos del ensayo, a pesar de que era estadísticamente significativa. Un ensayo de seguimiento en mujeres adolescentes utilizando la misma preparación de la vacuna no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre la vacuna y los receptores de placebo. Dado que la población potencial hacia la que puede estar destinada una vacuna satisfactoria es muy amplia, es de prever que en un futuro cercano vayan probándose nuevas vacunas. Finalmente, un problema al que se enfrentarán todos los programas vacunales es si puede aumentarse la inmunidad existente en las mujeres seropositivas hasta un nivel en el que puedan prevenirse los daños de la infección en sus descendientes. La población materna con inmunidad previa al CMV antes de llegar a la edad fértil es responsable del mayor número de lactantes infectados congénitamente en la práctica totalidad de las regiones del mundo. Por tanto, la mera recapitulación de la inmunidad adaptativa adquirida naturalmente al CMV con una vacuna puede no ser suficiente para prevenir la infección congénita por el CMV y/o limitar la enfermedad.

Asesoramiento

Los estudios de la progresión natural del CMV han demostrado repetidamente que, para la transmisión, se necesita un contacto estrecho, a menudo directo, con el material infectado, como las secreciones orales y las del aparato genitourinario. Aunque solo algunos datos sugieren que el CMV puede transmitirse a través de fomites, la infectividad puede persistir durante horas en determinadas superficies, como los juguetes. La limitación de la exposición a dichas secreciones y la atención a la higiene, como el lavado de las manos, puede restringir de manera espectacular la adquisición del CMV.

El asesoramiento ha demostrado ser sumamente eficaz para prevenir la infección por el CMV en las mujeres en edad fértil. De hecho, los programas de asesoramiento han demostrado ser más eficaces para limitar la infección por este virus durante el embarazo que cualquiera de las vacunas probadas hasta la fecha. La transmisión sexual es una vía de infección importante y, de hecho, la infección por el CMV se encuadra en las enfermedades de transmisión sexual. Debería considerarse la limitación de dicha transmisión a través de la educación y el asesoramiento en todos los individuos sexualmente activos. Finalmente, se ha demostrado que la adquisición del CMV por parte de los trabajadores sanitarios y otros profesionales asistenciales es menor que en individuos de la misma edad de la población general. Cabe destacar que dichos estudios se llevaron a cabo antes de que se implantasen las medidas de precaución universales en la mayoría de los hospitales. Así pues, la educación del paciente, haciendo hincapié en la descripción de las fuentes de los virus infecciosos en las comunidades y en la atención a las medidas de higiene generales, puede reducir de manera espectacular la diseminación del CMV en la comunidad, y particularmente en mujeres en edad fértil.

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

compuestos por una nucleocápside icosaédrica, un tegumento proteico denso y una envoltura lipídica. Dentro de la nucleocápside, el VHH-6 y el VHH-7 contienen un gran ADN bicitenario lineal que codifica más de 80 proteínas específicas.

Inicialmente se identificaron dos serotipos de VHH-6, las variantes A y B del VHH-6. A pesar de compartir genomas muy conservados, con un 90% de identidad de secuencia, las dos variantes se pueden distinguir por polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción, por la reactividad con los anticuerpos monoclonales, por el tropismo celular diferencial y por su epidemiología. Basándose en esto, el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus los reclasificó en 2012 como dos especies diferentes.

La detección del VHH-6A es muy poco frecuente, y la VHH-6B es la cepa predominante en personas sanas e immunodeprimidas según los datos de cultivos celulares y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los informes anteriores sobre la detección del VHH-6A en niños de África no han sido corroborados en una cohorte grande reciente que utiliza un objetivo de PCR más específico.

EPIDEMIOLOGÍA

Casi todos los niños adquieren una primoinfección por el VHH-6B con rapidez tras la pérdida de anticuerpos maternos en los primeros meses de la lactancia, de modo que el 95% de los niños está infectado con el VHH-6 a los 2 años. La edad a la que se produce la mayoría de los casos de primoinfección por el VHH-6B es a los 6-9 meses de vida. Las infecciones ocurren de forma esporádica y sin predilección estacional o contacto con otros individuos enfermos. La infección por el VHH-7 también es generalizada, pero se produce más tarde y a un ritmo más lento; solo el 50% de los niños tiene evidencia de infección previa con el VHH-7 a los 3 años. La seroprevalencia alcanza el 75% a los 3-6 años. En un pequeño estudio de niños con primoinfección por el VHH-7, el promedio de edad de los pacientes fue de 26 meses, significativamente mayor que la de los niños con infección aguda por el VHH-6.

Los datos preliminares sugieren que la mayoría de los niños adquieren la primoinfección con VHH-6 de la saliva a través de gotitas respiratorias de adultos o niños mayores asintomáticos. Sin embargo, la infección congénita por el VHH-6 se ha descrito hasta en un 1% de los recién nacidos. Se han identificado dos mecanismos de transmisión vertical del VHH-6: transplacentario y mediante integración cromosómica. El VHH-6 es el único virus herpes humano que se integra en el extremo telomérico de los cromosomas humanos con una frecuencia del 0,2-2,2% de la población y pasa de progenitores a hijos a través de la línea germinal. La integración cromosómica del VHH-7 solo se ha sugerido hasta ahora en un único caso informado. La integración cromosómica se ha identificado como el principal mecanismo por el cual el VHH-6 se transmite de forma vertical y es responsable del 86% de las infecciones congénitas, y un tercio de ellas se debe a la variante A del VHH-6, un porcentaje mucho mayor que en la primoinfección en Estados Unidos. Aún no se han determinado las consecuencias clínicas de esta integración cromosómica o infección transplacentaria por el VHH-6. Sin embargo, se ha demostrado la reactivación del virus VHH-6 cromosómicamente integrado después del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). En una serie de lactantes diagnosticados de infección congénita por el VHH-6 no hubo pruebas de enfermedad en el periodo neonatal precoz. Se supone que la infección primaria por el VHH-7 se propaga por la saliva de los individuos asintomáticos. Se ha detectado ADN del VHH-6 y del VHH-7 en las secreciones cervicales de mujeres embarazadas, lo que sugiere un papel adicional para la transmisión perinatal o sexual de estos virus. La leche materna no parece transmitir el VHH-6 ni el VHH-7.

PATOLOGÍA/PATOGENIA

La primoinfección por el VHH-6B provoca una viremia que puede demostrarse mediante el cultivo conjunto de células mononucleares de sangre periférica del paciente con células mononucleares de sangre de cordón estimuladas por mitógeno. El VHH-6 tiene un efecto citopático reconocible, que consiste en la aparición de células grandes refringentes mononucleadas o multinucleadas con inclusiones intranucleares, intracitoplasmáticas o ambas. Las células infectadas presentan una vida media ligeramente prolongada en los cultivos; sin embargo, *in vivo* predomina la infección lítica. La infección por el VHH-6 también induce apoptosis de linfocitos T. *In vitro*, el VHH-6 puede infectar a una amplia gama de tipos celulares, como linfocitos T primarios, monocitos, linfocitos *natural killer*, células dendríticas y astrocitos. También se ha documentado infección por el VHH-6 de linfocitos B, así como de las líneas celulares epitelial, endotelial y megacariocítica. La microglía, los oligodendrocitos y los astrocitos humanos se han infectado con el VHH-6 *ex vivo*. El amplio tropismo del VHH-6 se relaciona con el reconocimiento del CD46, presente en la superficie de

Capítulo 283

Roséola (virus herpes humanos 6 y 7)

Brenda L. Tesini y Mary T. Caserta

Los virus herpes humanos 6 (VHH-6A y VHH-6B) y 7 (VHH-7) causan infecciones ubícas en lactantes y en la primera infancia. El VHH-6B provoca la mayoría de los casos de **roséola del lactante (exantema súbito o sexta enfermedad)**, y se ha asociado a otras enfermedades, como encefalitis, sobre todo en huéspedes immunodeprimidos. Un pequeño porcentaje de los niños con roséola tienen una primoinfección por el VHH-7.

ETIOLOGÍA

El VHH-6A, el VHH-6B y el VHH-7 son los únicos miembros del género *Roseolovirus* de la subfamilia Betaherpesvirinae de virus herpes humanos. El citomegalovirus humano (CMV) es el otro único β-herpesvirus, y comparte una homología genética limitada con el VHH-6 y el VHH-7. Desde el punto de vista morfológico, todos los virus herpes humanos están

todas las células nucleadas, que constituye un receptor celular del virus, el VHH-6 en particular. El CD134, un miembro de la superfamilia TNRF, es el principal receptor de entrada para el VHH-6B, y podría explicar algunas diferencias del tropismo tisular observado entre el VHH-6A y el VHH-6B. La molécula CD4 ha sido identificada como un receptor para el VHH-7. Se ha demostrado *in vitro* la capacidad del VHH-7 para reactivar el VHH-6 latente, pero sigue sin conocerse si este fenómeno se produce *in vivo*.

La primoinfección por el VHH-6 y el VHH-7 se sigue de un **periodo de latencia o persistencia de por vida** del virus en diversos tejidos. El VHH-6 muestra un verdadero estado de latencia viral en monocitos y macrófagos. Se ha descrito la detección de la replicación del VHH-6 en cultivos de células progenitoras hematopoyéticas CD34⁺ primarias, lo que sugiere que la diferenciación celular es un desencadenante de reactivación viral. Esta observación puede ser clínicamente significativa, debido a la posibilidad de que el VHH-6 cause primoinfección o su reactivación durante el TCMH. Además, la infección por el VHH-6 y el VHH-7 puede ser persistente en las glándulas salivales y se puede detectar ADN del VHH-6 y del VHH-7 en la saliva de adultos y niños. El VHH-7 también puede aislarse en cultivos tisulares de saliva, algo que no ocurre con el VHH-6. El ADN del VHH-6 se ha identificado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de niños durante la primoinfección y después de ella, así como en necropsias de tejidos cerebrales de adultos inmunocompetentes. Esto convierte al sistema nervioso central (SNC) en un sitio adicional destacado de latencia o persistencia viral. El ADN del VHH-7 también se ha encontrado en el tejido del cerebro adulto, pero con una frecuencia significativamente menor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La roséola del lactante (**exantema súbito o sexta enfermedad**) es una enfermedad aguda autolimitada de la lactancia y la primera infancia. Se caracteriza por la aparición brusca de fiebre alta, que puede acompañarse de irritabilidad. La fiebre suele resolverse después de 72 horas («crisis»), pero puede disminuir de forma gradual durante un día («lisísis»), coincidiendo con la aparición en el tronco de un exantema morbiliforme de color rosa o ligeramente enrojecido y no pruriginoso, de 2-3 mm (fig. 283.1). El exantema suele durar 1-3 días, pero a menudo se describe como evanescente y puede ser visible solo durante horas, extendiéndose desde el tronco hasta la cara y las extremidades. Debido a que su aspecto, localización y duración son variables, no se considera un dato distintivo de esta enfermedad y puede pasarse por alto. Los signos asociados son escasos, pero pueden consistir en congestión leve de la faringe, la conjuntiva palpebral o el tímpano, y en un aumento de tamaño de los ganglios suboccipitales. En los países asiáticos, suele describirse la presencia de úlceras en la unión uvulopalatoglosa (**puntos de Nagayama**) en recién nacidos con roséola.



Fig. 283.1 Roséola del lactante. Exantema eritematoso, con máculas y pápulas que se blanquean con la presión (A) en un lactante con fiebre alta de 3 días previa al desarrollo del exantema. En una inspección más cercana (B), algunas lesiones muestran un sutil halo periférico de vasoconstricción. (De Paller AS, Mancini AJ, editors: Hurwitz clinical pediatric dermatology, ed 3, Philadelphia, 2006, Elsevier, p. 434.)

La fiebre alta (media de 39,7 °C) es el hallazgo más frecuente asociado con la primoinfección por el VHH-6B. La erupción detectada durante la enfermedad o tras la defervescencia se ha descrito en alrededor del 20% de los niños infectados en Estados Unidos. Otros signos y síntomas adicionales son irritabilidad, inflamación timpánica, rinorrea y congestión, molestias gastrointestinales y encefalopatía. Los síntomas de vías respiratorias bajas, como la tos, se identifican con mucha menos frecuencia en niños con primoinfección por el VHH-6B que en los que tienen otras enfermedades febres. La duración media de la enfermedad debida a primoinfección por el VHH-6B es de 6 días, y el 15% de los niños presenta fiebre durante 6 días o más. La primoinfección por el VHH-6B constituye una carga de enfermedad significativa para el sistema sanitario; en un estudio se ha observado que el 24% de las visitas a los servicios de urgencias correspondientes a lactantes de 6-9 meses se debió a primoinfección por el VHH-6B. Un estudio poblacional sobre la primoinfección por el VHH-6B ha confirmado que un 93% de los recién nacidos tenía síntomas, por lo que eran más propensos a visitar a un médico que los lactantes no infectados. La fiebre era menos frecuente en la infección por el VHH-6B en menores de 6 meses, pero resultó mucho más común en lactantes mayores y niños.

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VHH-7 son mucho menos conocidas. Se ha detectado la primoinfección por el VHH-7 en un pequeño número de niños con roséola en los que la enfermedad resultaba indistinguible de la debida al VHH-6B. También se han comunicado casos secundarios de roséola debidos a la infección por el VHH-7. Además, la primoinfección por el VHH-7 puede ser asintomática o causar una enfermedad febril inespecífica de unos 3 días de duración.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio más característicos en niños con primoinfección por el VHH-6B son un recuento más bajo de leucocitos (8.900/mm³), linfocitos (3.400/mm³) y neutrófilos (4.500/mm³) que en niños febres sin primoinfección por el VHH-6B. Se han descrito hallazgos hematológicos similares durante la primoinfección por el VHH-7. La trombocitopenia, la elevación de los niveles séricos de transaminasas y la presencia de linfocitos atípicos también se han descrito de forma esporádica en niños con primoinfección por el VHH-6B.

El análisis del LCR en pacientes con encefalitis atribuida al VHH-6 fue normal o mostró una pleocitosis leve con una ligera hiperproteína-rraquia, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad, que progresó con el paso del tiempo. Se han objetivado áreas de señal hiperintensa en RM potenciada en T2 e imágenes FLAIR (recuperación de la inversión de fluido atenuado) en el hipocampo, uncus y amígdala, y se ha observado un aumento del metabolismo en el hipocampo mediante tomografía por emisión de positrones.

DIAGNÓSTICO

Aunque la roséola suele ser una enfermedad benigna autolimitada, su diagnóstico permite descartar otros trastornos más graves que causan fiebre y exantema. Una historia de 3 días de fiebre alta en un lactante de 10 meses sin datos de toxemia, con exantema maculopapular en el tronco que se blanquea por presión, sugiere su diagnóstico. El diagnóstico específico del VHH-6 no suele ser necesario, salvo si hay manifestaciones clínicas graves o inusuales que podrían mejorar con tratamiento antiviral.

El diagnóstico de la primoinfección por el VHH-6 o el VHH-7 se confirma demostrando la replicación del virus en una muestra de sangre de un paciente que presenta una seroconversión. El cultivo viral es la prueba de referencia para documentar la replicación viral activa. Por desgracia, el cultivo es caro, laborioso y solo está disponible en laboratorios de investigación. Otros métodos utilizados para identificar la replicación activa del VHH-6 son la detección de ADN viral por PCR en *líquidos acelulares* como el plasma y la transcripción inversa-PCR (RT-PCR) en muestras de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) diseñadas para detectar la transcripción y producción de proteínas virales. Se suelen publicar trabajos con PCR cuantitativa para determinar el número de copias del genoma del VHH-6 en varias muestras, y se ha comercializado esta técnica. Sin embargo, su papel no está claro, puesto que no se ha establecido el valor específico de ADN que permita discriminar entre pacientes con viremia real de los que tienen un cultivo negativo. Otro factor que complica el uso de análisis moleculares para la detección de replicación activa del VHH-6 es la observación de que los pacientes con integración cromosómica del VHH-6 tienen unas cargas virales persistentemente elevadas de ADN del VHH-6 en el plasma, CMSP y LCR sin que haya enfermedad ni viremia.

Se han descrito y comercializado métodos serológicos para la determinación de las concentraciones de anticuerpos contra el VHH-6 y el VHH-7 en suero o plasma, como los análisis de inmunofluorescencia indirecta, análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), análisis de neutralización e inmunitransferencia. Aunque los anticuerpos IgM se producen al inicio de la infección por el VHH-6, diversos análisis diseñados para medir esta respuesta no han resultado útiles en el diagnóstico de la primoinfección o reactivación. La ausencia de anticuerpos IgG en un lactante mayor de 6 meses, combinada con la presencia de replicación de virus, proporciona una evidencia sólida de primoinfección por el VHH-6 o el VHH-7. Como alternativa, la demostración de seroconversión entre muestras de la fase aguda y de convalecencia confirma la primoinfección, pero carece de utilidad clínica en el contexto agudo. Por desgracia, los análisis serológicos no han resultado fiables para la detección de la reactivación del VHH-6 y tampoco pueden utilizarse para diferenciar entre la infección con las variantes A y B del VHH-6. Además, se ha demostrado una limitada reactividad cruzada de anticuerpos entre el VHH-6 y el VHH-7, lo que complica aún más la interpretación de los análisis serológicos, sobre todo cuando se describen títulos bajos.

Diagnóstico diferencial

La primoinfección por el VHH-6B o el VHH-7 suele causar una enfermedad febril indiferenciada que puede ser muy difícil de distinguir de otras infecciones víricas comunes de la infancia. Esta distinción también es difícil en las primeras etapas de la roséola, antes incluso del desarrollo de la erupción. Cuando aparece la erupción, la roséola puede confundirse con otras enfermedades exantemáticas de la infancia, sobre todo con sarampión y rubéola. Los niños con **rubéola**, a diferencia de la roséola, a menudo tienen un pródromo caracterizado por febrícula, dolor faríngeo, artralgias y molestias gastrointestinales. En la exploración física se observan ganglios linfáticos notorios en la región suboccipital y retroauricular hasta 1 semana antes de la erupción de la rubéola, que persisten durante la fase de exantema. Además, suele comenzar en la cara y se propaga por el tórax como en el sarampión. A diferencia de la roséola, los síntomas asociados a la infección por el virus del **sarampión** consisten en tos, coriza y conjuntivitis, con fiebre alta coincidiendo con el desarrollo del exantema. La roséola también puede confundirse con la escarlatina, aunque esta última resulta infrecuente en niños menores de 2 años y causa una erupción característica con un tacto similar al papel de lija coincidiendo con la fiebre.

La roséola puede confundirse también con **infecciones por enterovirus** (sobre todo en verano y otoño) o con reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. En los niños con fiebre por roséola es frecuente prescribir antibióticos antes de la aparición del exantema, por lo que los niños con erupción cutánea tras la resolución de la fiebre pueden etiquetarse de forma errónea como alérgicos al fármaco.

COMPLICACIONES

Las crisis comiciales son la complicación más frecuente de la roséola, y aparecen hasta en un tercio de los pacientes. Estas crisis también son la complicación más frecuente en niños con primoinfección por el VHH-6B; se producen en alrededor del 15% de los casos, con un pico de incidencia a los 12-15 meses. Se ha descrito también una mayor frecuencia de crisis comiciales parciales o prolongadas, parálisis postictales y crisis comiciales repetidas que en los niños con convulsiones febriles no asociadas al VHH-6. En un estudio limitado a niños con infección por el VHH-6B y crisis comiciales, el 30% de los pacientes sufrieron crisis prolongadas, el 29% focales y el 38% tuvieron dos o más episodios comiciales. En un estudio prospectivo en niños de 2-35 meses de edad con sospecha de encefalitis o de enfermedad grave con fiebre y crisis comiciales, se observó que el 17% tenía una primoinfección por el VHH-6 o el VHH-7, y el estado epiléptico era la expresión clínica inicial más frecuente. En el 30% de los niños con estado epiléptico febril (EEF) se ha identificado una primoinfección por el VHH-6 o el VHH-7.

También se ha sugerido una asociación entre crisis comiciales e infección reactivada o persistente del SNC por el VHH-6. Los estudios en los que se analizaron muestras de tejido cerebral han implicado al VHH-6 hasta en un 35% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT), debido a que se han demostrado altas cargas virales en las regiones del lóbulo temporal o el hipocampo. La producción de proteínas del VHH-6 también se ha identificado en un pequeño número de muestras de resección tisular. Los astrocitos primarios obtenidos de estas muestras mostraban niveles indetectables de un transportador de glutamato, lo que sugiere que la pérdida de la capacidad de controlar los niveles de glutamato puede ser un posible mecanismo desencadenante de crisis comiciales recidivantes.

Pruebas adicionales han demostrado un aumento en la regulación de los genes relacionados con la quimiotaxis de los monocitos en la amígdala de los pacientes con ELT y ADN del VHH-6 en las muestras. Contrariamente a estos hallazgos, unos pocos datos clínicos sugieren que puede haber un menor riesgo de crisis comiciales recurrentes tras la primoinfección con el VHH-6 y crisis comiciales febriles que con las crisis secundarias a otras causas. Además, los niños con EEF asociado al VHH-6B y al VHH-7 mostraban características epilépticas parecidas y una proporción similar de anomalías electroencefalográficas y de RM del hipocampo a las de los niños con EEF no asociado a dichos virus, lo cual sugiere una patogenia compartida con otras etiologías del EEF.

Se han descrito casos clínicos y una serie pequeña de pacientes con complicaciones adicionales en niños con primoinfección por el VHH-6B, como encefalitis, desmielinización diseminada aguda, encefalitis autoinmunitaria, cerebelitis aguda, hepatitis y miocarditis. Las secuelas a largo plazo de comienzo tardío, como trastornos del desarrollo y rasgos pseudoautistas, son inusuales en los niños con síntomas del SNC durante la primoinfección por el VHH-6B.

La reactivación del VHH-6 se ha documentado en varias poblaciones diferentes, con o sin enfermedad, mediante el uso de distintos métodos de detección. La mejor prueba de reactivación del VHH-6 se ha obtenido en huéspedes inmunodeprimidos, sobre todo en los pacientes que han sido sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Dicha reactivación ocurre en alrededor del 50% de los casos, por lo general 2-4 semanas después del trasplante. Muchas de las complicaciones clínicas vistas tras el trasplante se han asociado a la reactivación del VHH-6B, como fiebre, exantema, retraso del prendimiento de las plaquetas o los monocitos y enfermedad de injerto contra huésped, con grados variables de respaldo bibliográfico. La reactivación del VHH-6 se ha asociado con una peor supervivencia general en comparación con los receptores de TCMH que no experimentaron reactivación.

La reactivación del VHH-6 también se ha citado como causa de encefalitis, tanto en personas sanas como inmunodeprimidas. Se ha descrito un síndrome específico de **encefalitis límbica aguda postrasplante** (ELAP) después de un TCPH, y en especial después del trasplante de células progenitoras del cordón umbilical; se caracteriza por disfunción de la memoria a corto plazo, confusión e insomnio con crisis comiciales clínicas o diagnosticadas mediante monitorización electroencefalográfica continua. Se ha detectado ADN del VHH-6B en el LCR de la mayoría de estos pacientes, con una prueba adicional de reactivación mediante la detección de ADN del VHH-6B en el plasma. Además, las proteínas del VHH-6 se han identificado en astrocitos del hipocampo en una muestra de necropsia, lo que sugiere que había una infección activa por el VHH-6B en el momento del fallecimiento. El diagnóstico de ELAP se asocia a un aumento de la mortalidad y de secuelas neurocognitivas a largo plazo.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los lactantes con roséola es fundamentalmente sintomático. Se debe aconsejar a los progenitores que mantengan una hidratación adecuada y que empleen antipiréticos para disminuir la fiebre, si el niño tiene muchas molestias. El tratamiento antiviral específico no se recomienda en los casos rutinarios de primoinfección por el VHH-6B o el VHH-7, pero puede ser beneficioso ante manifestaciones inusuales o graves, como la encefalitis o la ELAP, ya sea por primoinfección o reactivación, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. El ganciclovir, el foscarnet y el cidofovir presentan actividad inhibitoria *in vitro* contra el VHH-6 similar a la observada frente al CMV. Las publicaciones de casos clínicos aislados sugieren que los tres fármacos, solos o en combinación, pueden disminuir la replicación viral del VHH-6, como lo demuestra la reducción de la carga viral tanto en plasma como en LCR. Sin embargo, los datos sobre su eficacia son escasos y contradictorios, sin que se disponga de ensayos clínicos aleatorizados que orienten su uso. Además, se ha descrito la existencia de resistencia *in vitro* del VHH-6 a los tres fármacos. A pesar de estos inconvenientes, se ha recomendado la administración de ganciclovir o foscarnet como tratamiento de primera línea durante un mínimo de 3 semanas en pacientes con ELAP. El foscarnet parece ser más activo *in vitro* contra el VHH-7, pero no se dispone de datos clínicos.

PRONÓSTICO

La roséola suele ser una enfermedad autolimitada con recuperación completa. La mayoría de los niños con primoinfecciones por el VHH-6B y el VHH-7 también se recupera sin secuelas. Aunque las crisis comiciales son una complicación común de la primoinfección con ambos virus, el riesgo de crisis recidivantes no parece ser mayor que con otras causas de convulsiones febriles.

PREVENCIÓN

Las primoinfecciones por el VHH-6 y el VHH-7 se producen de forma generalizada en todas las poblaciones humanas, y en la actualidad no existe ningún medio capaz de interrumpir su contagio.

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

Capítulo 284

Virus herpes humano 8

Brenda L. Tesini y Mary T. Caserta

El virus herpes humano 8 (VHH-8) es un virus oncogénico identificado en muestras tisulares de pacientes con **sarcoma de Kaposi (SK)**. Debido a esta asociación, también se denomina **virus herpes asociado al sarcoma de Kaposi**. El VHH-8 es el responsable etiológico de dos trastornos linfoproliferativos adicionales: el **linfoma de derrame primario (LDP)** y la **enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM)**.

ETIOLOGÍA

El VHH-8 es un virus herpes humano $\gamma 2$ genéticamente similar al virus de Epstein-Barr. El virus contiene un gran genoma de ADN que codifica 85-95 proteínas específicas. A la infección le siguen los estados virales lítico y latente, con diferentes grados de replicación viral asociada y manifestaciones clínicas características.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección por el VHH-8 varía en función tanto de la localización geográfica como de la población afectada, y coincide de forma aproximada con la epidemiología del SK. El VHH-8 es endémico en África y partes de Sudamérica, con tasas de infección de hasta el 30-60% en la adolescencia. Se han observado cifras de seroprevalencia mayores del 20% en la cuenca del Mediterráneo. En contraste, se han detectado tasas de infección del 5% en Norteamérica, Europa central y Asia. Sin embargo, la prevalencia de infección varía con las conductas de riesgo, de modo que se han observado tasas del 30-75% entre los hombres que tienen relaciones homosexuales en Norteamérica y Europa. El ADN del VHH-8 puede detectarse en la saliva, la sangre, el semen y los tejidos. Basándose en estudios epidemiológicos a gran escala y en la alta prevalencia de la excreción del virus en las secreciones orales, se cree que la saliva es el principal modo de transmisión, mientras que otras rutas menos frecuentes de transmisión del VHH-8 son las transfusiones de sangre, así como los trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos. La transmisión vertical y a través de la lactancia materna puede ocurrir en las regiones donde el VHH-8 es muy endémico, aunque el riesgo parece ser bajo.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

El VHH-8 contiene múltiples genes que afectan a la regulación del ciclo celular y a la respuesta inmunitaria del huésped. Las proteínas virales interfieren con la función de las moléculas supresoras tumorales, inducen la expresión de factores proangiogénicos y estimulan la vía de la diana de la rapamicina, que resulta fundamental para el control del crecimiento y del metabolismo celular. El VHH-8 también codifica un homólogo humano de interleucina 6 (IL-6), que puede unirse a los receptores de citocinas y activarlos, así como actuar como un factor de crecimiento autocrino de la célula huésped. Además, las proteínas virales se asocian con la expresión constitutiva del factor nuclear de transcripción KB (NF- κ B). Todas estas proteínas son objetivos potenciales de intervenciones terapéuticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la infección subclínica parece ser común, se ha descrito una primoinfección sintomática por el VHH-8 en niños inmunocompetentes. Los pacientes presentan a menudo fiebre y un exantema maculopapuloso o un síndrome pseudomononucleósico. La recuperación completa es

habitual. En los pacientes inmunodeprimidos, la primoinfección se asocia a fiebre, exantema, esplenomegalia, pancitopenia e hiperplasia linfoides, y puede ser bastante grave. Además, los datos preliminares sugieren que la primoinfección asociada a transfusión sanguínea se asocia a un mayor riesgo de mortalidad.

Incluso en regiones con altas tasas de seroprevalencia, el desarrollo de SK es poco frecuente. El SK tiene varias formas clínicas diferentes; en todas aparecen lesiones multifocales angiogénicas derivadas de las células endoteliales vasculares infectadas por el VHH-8. El SK clásico es una enfermedad indolente que suele afectar a hombres ancianos, con lesiones limitadas en la piel de las extremidades inferiores. El SK endémico es más agresivo, afecta a niños y jóvenes, sobre todo en África, y puede tener participación visceral, así como lesiones cutáneas generalizadas (parches, placas o nódulos). El SK postrasplante y el SK relacionado con el SIDA son las formas más graves, con lesiones diseminadas a menudo en el aparato digestivo y los pulmones, con o sin hallazgos cutáneos.

El **LDP** es una enfermedad infrecuente causada por el VHH-8 que afecta sobre todo a pacientes infectados por el VIH. Se debe a una invasión linfomatosa de las superficies serosas de la pleura, el pericardio y el peritoneo. Asimismo, la **ECM** es un trastorno linfoproliferativo inusual caracterizado por anemia, trombocitopenia, linfadenopatía generalizada y síntomas constitucionales. Se suele asociar con la infección por el VHH-8 y con un alto grado de replicación viral.

DIAGNÓSTICO

Los análisis serológicos, incluido el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y la inmunotransferencia, son los métodos diagnósticos principales de la infección por el VHH-8. Sin embargo, estas pruebas tienen una sensibilidad, especificidad y reproducibilidad limitadas, y son sobre todo una herramienta de investigación. Además, se ha descrito la pérdida de anticuerpos con el tiempo (*serorreversión*), lo que complica aún más el diagnóstico serológico. Se dispone de pruebas de inmunohistoquímica y métodos moleculares para la detección del VHH-8 en muestras tisulares y se utiliza para el diagnóstico del SK, el LDP y la ECM, junto con sus manifestaciones clínicas específicas de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SK, el LDP y la ECM combina varios métodos, como los intentos de control de las proliferaciones malignas con regímenes quimioterapéuticos convencionales y agentes biológicos o tratamientos farmacológicos dirigidos contra vías celulares específicas afectadas por las proteínas del VHH-8. El tratamiento antirretroviral combinado (TAC) supone uno de los pilares profiláticos y terapéuticos de la enfermedad por el VHH-8 en los pacientes infectados por el VIH. Cuando el VIH se asocia a SK, a menudo se usa el TAC para el control de la enfermedad leve (p. ej., cutánea), asociado a quimioterapia cuando el cuadro es más grave. En el SK asociado a trasplante, el tratamiento de primera línea consiste en disminuir la inmunosupresión, asociado a menudo a un cambio de los inhibidores de calcineurina por sirolimús (rapamicina) para bloquear las dianas en los mamíferos de la vía de la rapamicina. En la enfermedad grave también es preciso usar quimioterapia tradicional. No está claro el papel del tratamiento específico contra los virus herpes. El valganciclovir oral disminuye la detección del VHH-8 en la saliva, mientras que el ganciclovir se ha asociado a una disminución de las tasas de desarrollo de SK en individuos infectados por el VIH. Sin embargo, por lo general, los resultados del uso de los antivirales en el tratamiento de la enfermedad establecida han sido desalentadores. El pronóstico del LDP suele ser malo, a pesar del uso de quimioterapia, mientras que el tratamiento con rituximab (anti-CD20) ha resultado altamente exitoso para la ECM. Sin embargo, todavía puede producirse una recaída y el desarrollo de linfoma después del tratamiento. El tratamiento con rituximab también puede empeorar el SK sin fármacos adicionales.

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

Capítulo 285

Virus de la gripe*

Fiona P. Havers y Angela J.P. Campbell

Las infecciones por el virus de la gripe causan una amplia gama de enfermedades respiratorias responsables de una morbilidad significativa en los niños durante las **epidemias estacionales**. La gripe A puede provocar, además, **pandemias globales**, que pueden producirse cuando un **nuevo virus de la gripe A** emerge y se transmite de forma eficiente de persona a persona.

ETIOLOGÍA

Los virus de la gripe son miembros de la familia Orthomyxoviridae. Se trata de virus grandes de ARN monocatenario en el que se integran tres géneros (tipos): A, B y C. Los tipos A y B son los patógenos humanos principales y provocan enfermedad epidémica. El virus de la gripe tipo C es una causa esporádica de enfermedad de vías respiratorias altas, sobre todo leves. Los virus de la gripe A se dividen a su vez en dos subtipos en función de dos proteínas de superficie que se proyectan a modo de espículas desde la envoltura lipídica, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA) (fig. 285.1). Las diferentes cepas se identifican en función de sus diferencias antigenicas en sus HA y NA, y reciben su denominación por el área geográfica en la que se aislaron por primera vez, por el número de cepas aisladas y por el año del aislamiento (p. ej., gripe A/Victoria/361/2011 [H3N2]). Los antígenos HA y NA de los virus de la gripe B y C no reciben designaciones de subtipos, ya que la variación entre los antígenos de estos virus es menor. Sin embargo, los virus de la gripe B se pueden dividir a su vez en estirpes; los virus de la gripe B que circulan actualmente pertenecen a la estirpe B/Yamagata o B/Victoria.

EPIDEMIOLOGÍA

La gripe se transmite normalmente a través de gotitas de las vías respiratorias, aunque también puede transmitirse a través del contacto con las secreciones y con partículas aerosolizadas de pequeño tamaño. El periodo de incubación típico dura entre 1 a 4 días, con una media de 2 días. Los adultos sanos generalmente se consideran potencialmente infecciosos desde un día antes de la aparición de los síntomas hasta 5-7 días después. Los niños con primoinfección de gripe presentan una carga viral mayor y una transmisión del virus más prolongada que los adultos; por tanto, los niños podrían infectar a otros durante un periodo de tiempo más largo. Los brotes de gripe se producen frecuentemente en colegios y en guarderías. Las infecciones nosocomiales por gripe también pueden producirse en los entornos de atención sanitaria, y los brotes en las instalaciones de cuidados de salud de larga estancia y en los hospitales pueden producir una morbilidad significativa.

En Estados Unidos, los virus de gripe estacional pueden detectarse durante todo el año, pero los virus en circulación son más frecuentes en otoño y en invierno. La transmisión dentro de una comunidad es rápida, alcanzando su incidencia máxima a las 2-3 semanas de su introducción.

Variación antigenica

Los virus de la gripe A y B contienen un genoma que consta de ocho segmentos de ARN monocatenario. Las mutaciones puntuales durante la replicación viral, sobre todo en el gen HA, son responsables de los cambios menores dentro de cada subtipo, dando lugar a cepas gripales nuevas con el mismo tipo de HA. Este fenómeno, denominado **deriva antigenica (drift)**, se da tanto en el virus de la gripe A como en el de la B. La variación en la composición antigenica de las proteínas de superficie del virus de la gripe se produce casi todos los años, lo que confiere una ventaja selectiva a una cepa nueva, condicionando la aparición de epidemias anuales. Por este motivo, la formulación de la vacuna de la gripe se revisa cada año y se actualiza según sea necesario.

De forma menos frecuente pero más drástica, pueden producirse cambios importantes en el subtipo de virus, lo que da lugar a un nuevo subtipo de virus de la gripe A ante el cual la mayoría de las personas tienen poca o ninguna inmunidad. Este proceso se conoce como cambio antigenico, y puede deberse a una reordenación de segmentos génicos virales cuando hay

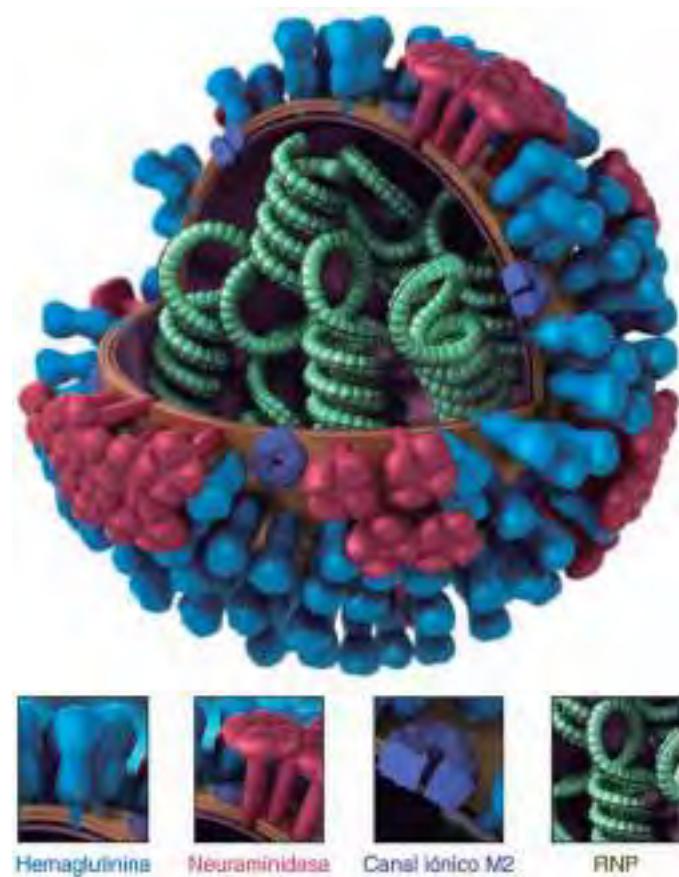


Fig. 285.1 Representación gráfica del virus de la gripe. La ampliación en la parte inferior de la figura identifica los constituyentes proteicos de superficie: la hemaglutinina, la neuraminidasa, el canal iónico de proteína de matriz (M2) y la ribonucleoproteína (RNP). (De los Centers for Disease Control and Prevention: Public Health Image Library, Imagen n.º 11822. Disponible en: <https://phil.cdc.gov/phil/details.asp>; por cortesía de CDC/Douglas Jordan and Dan Higgins, 2009.)

una infección simultánea por más de una cepa de gripe en un solo huésped, o por adaptación directa de un virus animal a un huésped humano. El cambio antigenico ocurre en el virus de la gripe A, que posee numerosos huéspedes en aves y mamíferos, que actúan como reservorios de las diversas cepas.

Mediante este proceso de **reordenación**, actualmente se conocen 18 proteínas HA y 11 NA potenciales que residen en huéspedes no humanos y que podrían introducirse en ellos, por lo que la protección cruzada inmunitaria contra los virus emergentes podría ser escasa. Una pandemia de gripe A puede aparecer cuando un virus con una HA o una NA nueva accede al interior de una población humana no inmunizada contra él y adquiere la capacidad para transmitirse de forma eficiente y mantenida dentro de dicha población. Se han producido cuatro **pandemias globales** importantes desde 1900: en 1918 causada por el virus de la gripe A (H1N1), en 1957 causada por el virus de la gripe A (H2N2), en 1968 causada por el virus de la gripe A (H3N2) y en 2009 causada por el virus de la gripe A (H1N1) designado como A (H1N1)pdm09. La pandemia más grave de la historia reciente ocurrió en 1918, cuando se estimó que la gripe había matado al menos a 50 millones de personas. Probablemente dicha pandemia se debió al resultado de la adaptación directa de un virus de la gripe aviar a un huésped humano, más que a una reordenación. El virus pandémico de 2009 surgió como consecuencia de un reordenamiento de genes de virus bovino, aviar y humano (fig. 285.2), lo que condujo a la aparición de un virus de la gripe A (H1N1)pdm09 nuevo que se propagó rápidamente desde Norteamérica por todo el mundo y que ha sustituido a los virus H1N1 estacionales que circulaban previamente.

Varios virus de la gripe nuevos, todos ellos originados en animales, han causado brotes de infecciones en seres humanos. El virus de la gripe A aviar (H5N1), una cepa virulenta aviar que se identificó por primera vez en 1997, ha causado más de 800 casos documentados en 16 países, con una tasa de mortalidad mayor del 50%. Otro virus aviar nuevo, el virus A (H7N9), ha provocado más 1.300 casos documentados y también parece muy virulento.

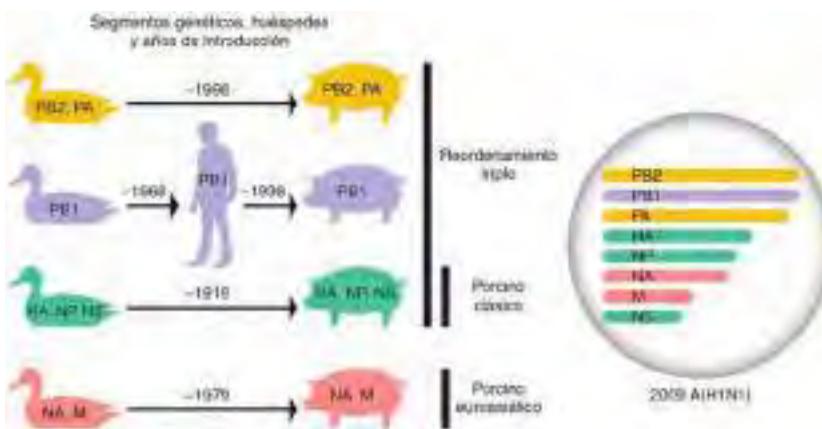


Fig. 285.2 Orígenes de huésped y de estirpe de los segmentos genéticos del virus de la gripe A (H1N1) de 2009. HA, hemaglutinina; M, gen de la matriz; NA, neuraminidasa; NP, proteína nuclear; NS, gen no estructural; PA, polimerasa ácida; PB1, polimerasa básica 1; PB2, polimerasa básica 2. El color de cada segmento genético en el interior del círculo indica el huésped. (De Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al: Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A/H1N1] influenza viruses circulating in humans, *Science* 325(5937):197-201, 2009.)

Tabla 285.1 Subtipos de nuevos virus de la gripe A y síndromes clínicos de infecciones en humanos

	VIRUS LPAI	VIRUS HPAI	VIRUS VARIANTES*
Conjuntivitis	H7N2, H7N3, H7N7, H10N7	H7N3, H7N7	H1N1v, H3N2v
Enfermedad del tracto respiratorio superior	H6N1, H7N2, H7N3, H7N9, H9N2, H10N7	H5N1, H5N6, H7N7	H1N1v, H1N2v, H3N2v
Enfermedad del tracto respiratorio inferior, neumonía	H7N2, H7N9, H9N2, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	H1N1v, H3N2v
Insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda	H7N9, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	H1N1v, H3N2v
Fallo multiorgánico	H7N9, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	—
Encefalopatía o encefalitis	H7N9	H5N1	—
Resultados mortales†	H7N9, H9N2, H10N8	H5N1, H5N6, H7N7, H7N9	H1N1v, H3N2v

*Virus variantes de origen porcino.

†Elevada mortalidad en casos comunicados: aproximadamente 40% para LPAI H7N9, aproximadamente 50% para HPAI H5N1 y aproximadamente 70% para HPAI H5N6. HPAI, gripe aviar de elevada patogenicidad; LPAI, gripe aviar de baja patogenicidad.

De Uyeki TM, Katz JM, Jernigan DB: Novel influenza A viruses and pandemic threats, *Lancet* 389:2172-2174, 2017.

Este virus ocasionó su primer brote de infección en seres humanos en China durante la primavera de 2009, produciendo epidemias anuales en los años siguientes en China. Durante las primeras cuatro epidemias anuales, la infección presentó una mortalidad de aproximadamente un 40% de los casos documentados.

Asimismo, nuevas variantes de virus de la gripe A han producido infección en humanos (tabla 285.1). Entre ellos está el virus H3N2v, que causó 372 infecciones humanas confirmadas en Estados Unidos desde 2011 a 2016 y que se transmitieron principalmente a través del contacto con cerdos en las ferias agrícolas. Los virus de la gripe que circulan normalmente en el ganado porcino se designan como virus variantes («vv») cuando se detectan en el hombre, y H3N2v y otros virus variantes, como H1N1v y H1N2v, han infectado a humanos de forma esporádica. A diferencia del virus de la gripe A (H5N1) y del A (H7N9), los virus variantes ocasionan, por lo general, síntomas leves, y se han detectado sobre todo en niños. Sin embargo, ninguno de estos virus muestra una transmisión eficiente y mantenida entre los seres humanos.

Gripe estacional

Se calcula que entre 11.000-45.000 niños menores de 18 años ingresan anualmente en Estados Unidos como consecuencia de complicaciones asociadas a la gripe estacional, con aproximadamente 6.000-26.000 hospitalizaciones en niños menores de 5 años. Desde 2004, la cifra de casos mortales pediátricos asociados a la gripe ha oscilado desde 37 a 171 durante las épocas de gripe estacional (358 durante la pandemia de 2009 por el H1N1). La gripe afecta de un modo desproporcionado a los niños con determinadas enfermedades crónicas, como trastornos pulmonares, cardíacos, neurológicos y neuromusculares subyacentes. Los niños muy pequeños, y en especial los menores de 2 años, y los niños con enfermedades crónicas tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones graves asociadas al cuadro gripe, como neumonía viral y bacteriana, ingreso hospitalario, insuficiencia respiratoria y muerte. Sin embargo, si bien los niños con enfermedades de

base tienen más riesgo de desarrollar complicaciones, muchos niños sanos son ingresados con gripe y casi la mitad de los fallecimientos pediátricos asociados a la gripe son niños sin una enfermedad de base conocida.

La gripe también causa una importante morbilidad en centros ambulatorios. Se estima que provoca entre 600.000 y 2.500.000 visitas médicas ambulatorias cada año en los niños menores de 5 años, y se ha identificado en el 10-25% de las visitas de pacientes ambulatorios entre todos los niños con síntomas respiratorios durante la temporada de gripe. La gripe puede también estar infradiagnosticada. Muchos de los que solicitan una asistencia médica por gripe no han sido sometidos a pruebas de laboratorio y no han sido diagnosticados de dicho cuadro. Cada año circulan simultáneamente tres o cuatro tipos o subtipos de virus gripales, como los virus de la gripe A (H3N2), gripe A (H1N1) y gripe B. En cualquier estación suele predominar el subtipo 1, pero es difícil predecir qué virus será el predominante. Así pues, la vacuna antigripal varía cada año y contiene tres o cuatro antígenos que representan los subtipos esperables.

PATOGENIA

Los virus de la gripe infectan el epitelio del aparato respiratorio, sobre todo las células epiteliales cilíndricas ciliadas, usando la HA para unirse a los residuos de ácido sialico. Después de que el virus entre en las células, se replica, habitualmente en las 4-6 horas siguientes, y las nuevas partículas virales son ensambladas y liberadas para infectar a las células vecinas. La replicación se mantiene durante 10-14 días con la primoinfección. El virus de la gripe ocasiona una infección lítica del epitelio respiratorio con pérdida de la función ciliar, disminución de la producción de moco y descamación de la capa epitelial. Estos cambios permiten la invasión bacteriana secundaria, bien directamente a través del epitelio o, en el caso del oído medio, mediante la obstrucción del drenaje normal por la trompa de Eustaquio.

Los mecanismos concretos implicados en la finalización de la primoinfección y la protección contra la reinfección son complejos. Parece que la inducción de citocinas que inhiben la replicación viral, como el interferón

y el factor de necrosis tumoral, así como otras defensas del huésped, como las respuestas inmunitarias celulares y las defensas de anticuerpos locales y humorales, tiene un cometido concreto. Y que los anticuerpos de inmunoglobulina A secretores producidos por la mucosa respiratoria constituyen una respuesta eficaz e inmediata durante la infección gripe. Los valores de anticuerpos séricos que inhiben la actividad de la HA suelen detectarse a las 2 semanas de la infección. Estos anticuerpos también se generan con las vacunas, y los títulos altos de inhibición de HA guardan relación con la protección.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La gripe suele iniciarse de forma brusca, con predominio de síntomas sistémicos como fiebre, mialgias, escalofríos, cefalea, malestar general y anorexia. Al comienzo del cuadro también suele aparecer coriza, faringitis y tos seca, pero de forma menos notoria que los síntomas sistémicos. Las manifestaciones respiratorias pueden consistir en trastornos de las vías respiratorias altas, como laringotraqueítis, que pueden progresar hacia las vías bajas, como bronquiolitis o neumonía. El virus de la gripe provoca generalmente manifestaciones sistémicas, como fiebre alta, mialgias, malestar general y cefalea, con más frecuencia que otros virus respiratorios. Algunas manifestaciones clínicas menos frecuentes pueden ser parotiditis y exantema.

Los niños también pueden manifestar dolor abdominal, vómitos y diarrea; en algunos estudios parece que la diarrea se asociaba más con el virus de la gripe A (H1N1) pdm09 que con el virus de la gripe A (H3N2) o con el virus de la gripe B. La gripe es una enfermedad menos característica en los lactantes y los niños pequeños. Los lactantes o los niños pequeños infectados pueden tener fiebre alta y presentar un aspecto tóxico, que obliga a realizar un estudio diagnóstico completo. La duración típica de la enfermedad febril es de 2-4 días. La tos puede perdurar más y suelen observarse signos de disfunción de las vías respiratorias pequeñas semanas más tarde. Dada la gran capacidad de transmisión del virus, otros miembros de la familia o contactos íntimos de la persona infectada suelen experimentar síntomas parecidos.

COMPLICACIONES

La otitis media y la neumonía son complicaciones frecuentes de la gripe en los niños pequeños. Hasta en el 25% de los casos de gripe documentada desarrollan otitis media aguda. La neumonía que acompaña a la gripe puede ser un proceso viral primario o una infección bacteriana secundaria (como *Staphylococcus aureus*) facilitada por el daño del epitelio respiratorio. La gripe puede producir miosis aguda o rabdomiólisis, caracterizadas por debilidad

y dolor muscular, sobre todo de los músculos de la pantorrilla, y mioglobinuria. Otras complicaciones extrapulmonares son la insuficiencia renal aguda, la miocarditis y la sepsis. Pueden aparecer complicaciones del sistema nervioso central, como encefalitis, mielitis y síndrome de Guillain-Barré, más frecuentes en los niños que en los adultos. El síndrome de Reye, aunque prácticamente ha desaparecido en Estados Unidos, puede ser secundario al uso de salicilatos durante la infección por el virus de la gripe (v. cap. 388). La coinfección bacteriana podría también exacerbar las complicaciones respiratorias de la gripe y provocar una sepsis, una bacteriemia, síndrome del shock tóxico y otras manifestaciones. La gripe es particularmente grave en algunos niños, en concreto en aquellos con una enfermedad cardiopulmonar de base, como valvulopatías adquiridas o congénitas, miocardiopatía, displasia broncopulmonar, asma, fibrosis quística y trastornos neurológicos. Las mujeres adolescentes y las embarazadas corren un riesgo especial de desarrollar gripe. Los niños que reciben quimioterapia antineoplásica o los que presentan inmunodeficiencia también presentan un mayor riesgo de complicaciones y pueden transmitir el virus durante períodos más largos que los niños inmunocompetentes.

DATOS DE LABORATORIO

Las anomalías analíticas clínicas asociadas a la gripe son inespecíficas. Las radiografías de tórax pueden mostrar datos de atelectasias o infiltrados.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la gripe depende de aspectos epidemiológicos, clínicos y analíticos. En el contexto de una epidemia, el diagnóstico clínico de la gripe en un niño con fiebre, malestar general y síntomas respiratorios puede establecerse basándose en los criterios clínicos; sin embargo, la presentación clínica a menudo es indistinguible de la infección por otros virus respiratorios, como el virus respiratorio sincitial, el virus parainfluenza, el metapneumovirus humano, el adenovirus o incluso los rinovirus. No se exige confirmar la infección del virus de la gripe mediante pruebas diagnósticas para adoptar decisiones sobre la prescripción de medicación antiviral, y cuanto antes se sospeche o se diagnostique la gripe, antes podrá instaurarse el tratamiento antiviral con la consiguiente disminución de una prescripción inadecuada de antibióticos.

Existen varias pruebas diagnósticas para confirmar la gripe en el laboratorio (**tabla 285.2**). Aunque a veces se emplean pruebas diagnósticas rápidas de la gripe por su facilidad de uso y rapidez de los resultados, es posible que la sensibilidad no sea la óptima para detectar la infección

Tabla 285.2 Pruebas para la detección del virus de la gripe

MÉTODO	MUESTRAS ACEPTABLES	DURACIÓN DE LA PRUEBA	COMENTARIOS
Pruebas diagnósticas de gripe rápidas (detección antigenica)	Torunda, aspiración o lavado nasofaríngeo; torunda, aspirado o lavado nasal; o torunda de garganta	<15 min	Cambio rápido; sensibilidad subóptima
Análisis molecular rápido (amplificación de ácidos nucleicos)	Torunda nasofaríngea o nasal	15-30 min	Cambio rápido; sensibilidad elevada
Inmunofluorescencia, tinción de anticuerpos directa (DFA) o indirecta (IFA)	Torunda o lavado nasofaríngeo, lavado bronquial, aspirado nasal o endotraqueal	1-4 h	Cambio relativamente rápido; se necesita un laboratorio con experiencia
RT-PCR (única y múltiple; en tiempo real y basada en ARN) y otros análisis moleculares (amplificación de ácidos nucleicos)	Torunda nasofaríngea, torunda de garganta, lavados nasofaríngeos o bronquiales, aspirados nasales o endotraqueales, esputo	Varía por análisis (generalmente 1-8 h)	Sensibilidad excelente, cambio relativamente rápido en comparación con los métodos tradicionales
Cultivo celular rápido (viales en cáscara, mezclas celulares, producción de virus vivos)	Torunda nasofaríngea, torunda de garganta, lavados nasofaríngeos o bronquiales, aspirados nasales o endotraqueales, esputo	1-3 días	Las cepas del cultivo aportan información importante sobre las cepas y sobre la monitorización de la resistencia antiviral
Cultivo de células de tejido viral (convencional, producción de virus vivos)	Torunda nasofaríngea, torunda de garganta, lavados nasofaríngeos o bronquiales, aspirados nasales o endotraqueales, esputo	3-10 días	No se recomiendan para el diagnóstico sistemático de los pacientes
Pruebas serológicas (detección de anticuerpos)	Muestras de suero agudo y convaleciente emparejadas (con el tiempo adecuado)	N/A (no se realizan durante la infección aguda)	No se recomiendan para el diagnóstico sistemático de los pacientes, útil en investigación

N/A, no aplicable; NP, nucleoproteína; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Modificada de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Influenza virus testing methods*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/table-testing-methods.htm> en Information for Health Professionals (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm>); y de 2018 IDSA Clinical Practice Guidelines.

Tabla 285.3

Niños y adolescentes con riesgo mayor de complicaciones de la gripe para los que se recomienda el tratamiento antiviral*

Niños menores de 2 años [†]
Personas con enfermedades crónicas pulmonares (como asma), cardiovasculares (excepto la hipertensión aislada), renales, hepáticas, hematológicas (como la drepanocitosis), trastornos metabólicos (como la diabetes mellitus) o neurológicos o del desarrollo neurológico (como trastornos del encéfalo, médula espinal, nervios periféricos, y musculares, como parálisis cerebral, epilepsia [trastornos comiciales], ictus, discapacidad intelectual, retrasos del desarrollo moderados a graves, distrofia muscular o lesión medular)
Personas con inmunodepresión, incluyendo la causada por medicación o por infección por el VIH
Adolescentes embarazadas o en el puerperio (en las 2 semanas siguientes al parto)
Personas menores de 19 años con tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico o fármacos que contienen salicilato
Indios americanos y oriundos de Alaska
Personas con obesidad extrema (índice de masa corporal ≥ 40)
Residentes en instituciones asistenciales para crónicos
Pacientes hospitalizados con riesgo elevado de complicaciones por gripe

Adaptado para la temporada de gripe 2018-2019.

*El tratamiento antiviral se recomienda en los niños de alto riesgo cuando la gripe se sospecha o se confirma; también se recomiendan los antivirales en los niños hospitalizados o con una enfermedad grave o progresiva.

[†]Aunque los niños menores de 5 años son considerados de alto riesgo para complicaciones de la gripe, el riesgo máximo se da en los menores de 2 años, con las tasas de hospitalización y de mortalidad más altas entre los lactantes menores de 6 meses.

Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Influenza antiviral medications: summary for clinicians*. Disponible en <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. Para los detalles actuales deben consultarse las recomendaciones actualizadas anualmente en <https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm>.

por el virus de la gripe, sobre todo en el caso de los virus más novedosos. Las sensibilidades de las pruebas diagnósticas rápidas suelen rondar el 50-70%, comparado con el cultivo viral o la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Las especificidades son mayores, cercanas al 95-100%. Por tanto, los resultados falsos negativos son más frecuentes que los falsos positivos, particularmente cuando la prevalencia de gripe es elevada (p. ej., durante el pico máximo de gripe en la comunidad). La interpretación de los resultados negativos debería tener en cuenta las características clínicas y el riesgo de complicaciones del paciente. Ante la sospecha clínica de gripe en un paciente con riesgo alto de complicaciones (tabla 285.3), debe administrarse tratamiento empírico precoz, con independencia del resultado negativo de la prueba diagnóstica rápida, y puede llevarse a cabo otro tipo de prueba (p. ej., RT-PCR o pruebas de anticuerpos fluorescentes directos) para confirmarla.

TRATAMIENTO

Los fármacos antivirales son un complemento importante para la vacuna contra la gripe. Hay tres antivirales aprobados para el tratamiento de la gripe en los niños. Los inhibidores de la neuramidasa (INA), el oseltamivir oral y el zanamivir inhalado pueden usarse para el tratamiento de niños desde el nacimiento y a los 7 años, respectivamente (tabla 285.4). En diciembre de 2012, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de oseltamivir en lactantes desde las 2 semanas de vida, y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la American Academy of Pediatrics y la Infectious Diseases Society of America recomiendan su uso en los lactantes de cualquier edad. Un tercer INA, el peramivir, administrado como infusión intravenosa, está aprobado en personas de 2 años o mayores.

La segunda clase de fármacos está representada por un nuevo antiviral contra la gripe llamado baloxavir marboxil, que fue aprobado por la FDA en octubre de 2018. El baloxavir es activo contra los virus de la gripe A y B, pero tiene un mecanismo de acción diferente al de los inhibidores de la neuramidasa. El baloxavir es un inhibidor de la endonucleasa dependiente de la cápsula que interfiere con la transcripción del ARN viral y bloquea la replicación del virus. Está aprobado para el tratamiento de la gripe aguda no complicada en personas mayores de 12 años.

La tercera clase de fármacos, los adamantanos, abarcan la amantadina oral y la rimantadina oral, eficaces solamente contra los virus de la gripe A. Las mutaciones genéticas han conferido una resistencia generalizada a los

adamantanos entre los virus de la gripe A, incluyendo los virus de la gripe estacionales y muchos virus de la gripe aviar H5N1 y H7N9; *por tanto, esta clase de antivirales no está actualmente recomendada*.

Cuando se instauran pronto en el transcurso de una gripe no complicada, los antivirales pueden disminuir la duración de los síntomas y la probabilidad de complicaciones. En los pacientes hospitalizados, los estudios de observación sugieren que el tratamiento precoz reduce la gravedad y la mortalidad de la enfermedad. Aunque la mayoría de los datos sobre los beneficios potenciales hacen referencia a los adultos, en unos pocos estudios se respalda el uso de antivirales en los niños. Se ha informado de que el tratamiento antiviral dentro de los 2 días siguientes a la aparición de la enfermedad reduce su duración, el riesgo de otitis media y la probabilidad de hospitalización en los niños. El beneficio clínico es máximo cuando el fármaco se administra al principio, especialmente en las primeras 48 horas desde el inicio de la enfermedad.

Los CDC recomiendan instaurar el tratamiento lo antes posible en: 1) los pacientes hospitalizados, 2) los que presentan una enfermedad complicada o progresiva y 3) aquellos con riesgo de desarrollar complicaciones gripeales (v. tabla 285.3). Las decisiones sobre la instauración del tratamiento antiviral no deberían depender de la confirmación de laboratorio de la gripe. Aunque lo deseable es un tratamiento precoz, el tratamiento incluso pasadas 48 horas desde el inicio de la enfermedad puede ser beneficioso y se recomienda para estas tres categorías de pacientes.

El tratamiento indicado para la gripe no complicada es una dosis de un oseltamivir oral o un zanamivir inhalado dos veces al día durante 5 días; el peramivir intravenoso y el baloxavir oral se administran como una sola dosis. Actualmente se recomienda el oseltamivir por vía oral o entérica para los pacientes hospitalizados y aquellos con una enfermedad grave o con complicaciones. No se ha llegado a la certeza sobre cuál es la duración óptima ni cuál debe ser la dosis en la gripe grave o complicada, y podrían considerarse ciclos de tratamiento más prolongados (p. ej., 10 días de tratamiento).

La evolución clínica, basada en la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, sus enfermedades de base, la probabilidad de la gripe y el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas debe tenerse en consideración al adoptar las decisiones de instaurar tratamiento antiviral en pacientes ambulatorios con riesgo alto de complicaciones. También podría valorarse el tratamiento antiviral en cualquier paciente sintomático, previamente sano y sin riesgo pero con un cuadro gripeal confirmado o sospechoso en función del estudio clínico, si el tratamiento puede iniciarse en las primeras 48 horas de la enfermedad.

Es posible que algunos virus de la gripe se vuelvan resistentes durante el tratamiento antiviral; esto se ha notificado con mayor frecuencia en el caso de la resistencia al oseltamivir en los virus de la gripe A (H1N1). Tras el tratamiento con baloxavir, se ha observado en ensayos clínicos la aparición de virus con marcadores moleculares asociados a una menor susceptibilidad al baloxavir. La resistencia antiviral y la susceptibilidad reducida también pueden aparecer ocasionalmente de forma espontánea sin que se conozca la exposición a los fármacos antivirales. Es importante revisar las recomendaciones anuales y las actualizaciones publicadas por los CDC antes de recetar medicamentos antivirales para la gripe (ver <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/index.htm>).

MEDIDAS SINTOMÁTICAS

Dos componentes importantes del tratamiento de la gripe son una ingesta hídrica adecuada y el reposo. Las sobreinfecciones bacterianas son relativamente frecuentes y deben tratarse convenientemente con antibioterapia. Deben sospecharse ante la recrudescencia de la fiebre, una fiebre prolongada o deterioro del estado clínico. En la gripe no complicada, los pacientes deberían empezar a sentirse mejor al cabo de 48-72 horas del inicio de los síntomas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la recuperación de una gripe no complicada suele ser excelente, aunque la recuperación completa de la actividad normal y la desaparición de la tos puede tardar semanas en lugar de días. La fatiga también puede persistir varias semanas. Sin embargo, la gripe grave puede asociarse a hospitalización y muerte, incluso en niños previamente sanos.

PREVENCIÓN

La vacuna de la gripe es el mejor modo de prevenir la enfermedad. En estudios realizados en niños completamente vacunados, la vacuna de la gripe mostraba una eficacia del 40-60% para reducir el riesgo de enfermedad gripeal confirmada por laboratorio. La eficacia de la vacuna puede variar de un año a otro y entre grupos de edad y de riesgo diferentes. Las recomendaciones para la administración de la vacuna antigripal se han ampliado a medida que se

Tabla 285.4

Posología y calendario recomendados de las medicaciones antivirales para el tratamiento y la quimioprofilaxis de la gripe en niños para la temporada de gripe de 2018-2019: Estados Unidos

FÁRMACO	DOSIS DE TRATAMIENTO**	DOSIS DE QUIMIOPROFILAXIS**
OSELTAMIVIR ORAL*		
Adultos	75 mg dos veces al día	75 mg una vez al día
Niños ≥12 meses		
Peso corporal		
≤15 kg	30 mg dos veces al día	30 mg una vez al día
>15-23 kg	45 mg dos veces al día	45 mg una vez al día
>23-40 kg	60 mg dos veces al día	60 mg una vez al día
>40 kg	75 mg dos veces al día	75 mg una vez al día
Lactantes de 0-11 meses [†]	3 mg/kg por dosis una vez al día	3 mg/kg por dosis una vez al día
Lactantes a término de 0-8 meses [†]	3 mg/kg por dosis dos veces al día	3 mg/kg por dosis una vez al día para lactantes de 3-8 meses; no recomendado para lactantes <3 meses a menos que la situación sea considerada crítica debido a los limitados datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad
Lactantes pretérmino	Ver detalles en la nota del pie de la tabla [‡]	No recomendado
ZANAMIVIR INHALADO[§]		
Adultos	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) dos veces al día	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) una vez al día
Niños (≥7 años para tratamiento; ≥5 años para quimioprofilaxis)	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) dos veces al día	10 mg (dos inhalaciones de 5 mg) una vez al día
PERAMIVIR INTRAVENOSO		
Adultos	Infusión intravenosa de 600 mg una vez administrada durante 15-30 min	No recomendado
Niños (2-12 años)	Una dosis de 12 mg/kg, hasta un máximo de 600 mg, mediante infusión intravenosa durante 15-30 min	No recomendado
Niños (13-17 años)	Una dosis de 600 mg administrada por infusión intravenosa durante 15-30 min	No recomendado
BALOXAVIR ORAL		
Adultos		
40 a <80 kg	Una dosis de 40 mg	No recomendado
>80 kg	Una dosis de 80 mg	No recomendado
Niños		
2-11 años	No recomendado	No recomendado
12-17 años, 40 a <80 kg	Una dosis de 40 mg	No recomendado
12-17 años, >80 kg	Una dosis de 80 mg	No recomendado

*El oseltamivir se administra por vía oral sin tener en cuenta las comidas, aunque la administración con las comidas puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. El oseltamivir está disponible como Tamiflu o como una formulación genérica en forma de cápsulas y como polvo para suspensión oral que se reconstituye para proporcionar una concentración final de 6 mg/ml.

[†]Aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para niños de tan solo 2 semanas de edad. Dados los datos farmacocinéticos preliminares y los limitados datos de seguridad, el oseltamivir puede ser utilizado para tratar la gripe tanto en lactantes nacidos a término como prematuros desde el nacimiento, ya que es probable que los beneficios del tratamiento superen los posibles riesgos. La dosis aprobada por los CDC y la FDA es de 3 mg/kg por dosis dos veces al día para niños de 9 a 11 meses; la American Academy of Pediatrics (AAP) recomienda 3,5 mg/kg por dosis dos veces al día. La dosis de 3 mg/kg proporciona unos niveles de oseltamivir en niños similar a la que se logra con la dosis aprobada de 75 mg por vía oral dos veces al día para adultos, como se muestra en dos estudios de la farmacocinética del oseltamivir en niños. La AAP recomienda una dosis de tratamiento con oseltamivir de 3,5 mg/kg por vía oral dos veces al día para los lactantes de 9 a 11 meses, sobre la base de datos que indicaban que se necesitaba una dosis mayor de 3,5 mg/kg para lograr los niveles deseados definidos por el protocolo para esta cohorte, como se definió en el estudio CASG 114. Se desconoce si esta dosis mayor mejorará la eficacia o prevendrá el desarrollo de resistencia antiviral. Sin embargo, no existen pruebas de que la dosis de 3,5 mg/kg sea perjudicial o provoque más eventos adversos a los lactantes de este grupo de edad.

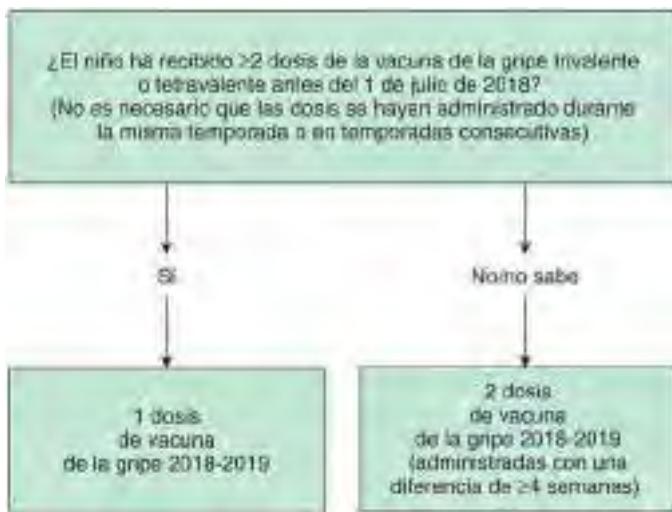
[‡]Dosisificación de oseltamivir para lactantes prematuros. La recomendación de dosificación basada en el peso para los lactantes prematuros es menor que para los lactantes a término. Los lactantes prematuros pueden tener una menor eliminación de oseltamivir debido a una función renal inmadura, y las dosis recomendadas para los lactantes a término pueden provocar altas concentraciones del medicamento en este grupo de edad. Los datos limitados del National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group proporcionan la base para la dosificación de los lactantes prematuros utilizando su edad posmenstrual (edad gestacional más edad cronológica): 1,0 mg/kg por dosis vía oral dos veces al día para aquellos de menos de 38 semanas de edad posmenstrual; 1,5 mg/kg por dosis vía oral dos veces al día para aquellos de 38-40 semanas de edad posmenstrual; y 3,0 mg/kg por dosis vía oral dos veces al día para aquellos de más de 40 semanas de edad posmenstrual. Para los niños extremadamente prematuros (de menos de 28 semanas), se debe consultar a un especialista de enfermedades infecciosas pediátricas.

[§]El zanamivir se administra por inhalación utilizando un dispositivo Diskhaler patentado que se distribuye junto con el medicamento. El zanamivir es un polvo seco, no un aerosol, y no debe ser administrado mediante el uso de nebulizadores, ventiladores u otros dispositivos que se utilizan habitualmente para administrar medicamentos en soluciones aerosolizadas. El zanamivir no se recomienda para personas con enfermedades respiratorias crónicas, como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que aumentan el riesgo de broncoespasmo.

^{||}La duración del tratamiento antiviral para la gripe no complicada es de 5 días para el oseltamivir oral o el zanamivir inhalado, y una dosis única para el peramivir intravenoso o el baloxavir oral. La quimioprofilaxis postexposición recomendada con oseltamivir o zanamivir en un ambiente sin brotes es de 7 días después de la última exposición conocida.

^{||}El baloxavir marboxil oral está aprobado por la FDA para el tratamiento de la gripe aguda sin complicaciones en los primeros 2 días desde el inicio de la enfermedad en personas mayores de 12 años. La seguridad y eficacia del baloxavir para el tratamiento de la gripe se han establecido en pacientes pediátricos de 12 años en adelante que pesen al menos 40 kg. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes de menos de 12 años o que pesen menos de 40 kg. El estudio de la eficacia del baloxavir se basa en ensayos clínicos en pacientes ambulatorios de 12 a 64 años; las personas con afecciones médicas subyacentes y los adultos de más de 65 años no se incluyeron en los ensayos clínicos iniciales publicados (Hayden F, et al; *Clin Infect Dis* 2018). No hay datos disponibles para el tratamiento con baloxavir de pacientes hospitalizados con gripe.

Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Influenza antiviral medications: summary for clinicians*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. Para detalles actuales, consulte las recomendaciones actualizadas anualmente en <https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm>; 2018 IDSA Clinical Practice Guidelines; y de Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard MN, et al: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 yr with influenza, *J Infect Dis* 207(5):709-720, 2013. Para detalles actuales, consulte las recomendaciones actualizadas anualmente en <https://www.cdc.gov/flu/professionals/index.htm>.



ha ido apreciando el impacto de la gripe en determinados grupos, como las mujeres embarazadas y los lactantes de corta edad. El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de Estados Unidos recomienda desde 2008-2009 que todos los niños de 6 meses a 18 años sean vacunados de la gripe, a menos que muestren alguna contraindicación para recibir la vacuna. Desde la temporada 2010-2011 se recomienda la vacunación anual contra la gripe para todas las personas mayores de 6 meses, con raras excepciones. En 2012, el Departamento de Salud de Reino Unido amplió sus programas de vacunación antigripal sin cargos para incluir a todos los niños de 2 a 17 años. Con el fin de proteger a los lactantes menores de 6 meses que son demasiado jóvenes para recibir la vacuna, los contactos familiares y los cuidadores de los niños son grupos para los que se deben hacer esfuerzos adicionales de vacunación. La quimioprofilaxis con fármacos antivirales es una medida de prevención secundaria y no reemplaza a la vacunación.

Vacunas

Hay dos categorías principales de vacunas antigripales estacionales para los niños, la vacuna antigripal inactivada (IIV) y la vacuna antigripal con virus vivos atenuados (LAIV). La IIV, denominada antiguamente vacuna inactivada trivalente, se administra por vía intramuscular, y contiene componentes virales desactivados. La LAIV debilitaba al virus de la gripe y se administra en pulverización intranasal. Ni la IIV ni la LAIV pueden producir gripe. Aunque en 2014-2015, el ACIP y los CDC recomendaron usar la vacuna LAIV en pulverización nasal para los niños sanos de 2-8 años, esta recomendación preferencial fue eliminada en la temporada 2015-2016, y para las temporadas de 2016-2017 y 2017-2018, el ACIP y los CDC recomendaron de forma provisional que no se usase la LAIV. Esta decisión se basó en las preocupaciones sobre la baja efectividad contra la gripe A (H1N1)pdm09 en Estados Unidos que se observaron durante las temporadas 2013-2014 y 2015-2016. Después de la revisión de datos adicionales, los CDC y el ACIP recomendaron nuevamente la LAIV que contiene un virus de vacuna actualizado similar al de la gripe A (H1N1)pdm09 como una opción para la vacunación en la temporada 2018-2019. Para la temporada 2018-2019, el ACIP y los CDC recomendaron de forma provisional la utilización de la LAIV4.

Deben seguirse unas instrucciones de vacunación especiales para los niños de 6 meses a 8 años: los niños en este grupo de edad que no han recibido previamente un total de dos o más dosis previas de la vacuna trivalente o cuadrivalente requieren dos dosis (administrada con una separación mínima de 4 semanas) de la vacuna contra la gripe de la temporada actual para optimizar la respuesta inmunitaria (fig. 285.3). Las vacunas antigripales tienen un perfil de seguridad excelente, y los efectos adversos más frecuentes son dolencias, enrojecimiento, dolor a la palpación o tumefacción en el lugar de la inyección, y congestión nasal tras la pulverización nasal.

Cada año, a finales del verano y principios del otoño, comienzan a distribuirse las vacunas antigripales. La formulación refleja las cepas de los virus de la gripe que se prevé que circulen en la estación gripal siguiente. Desde la

temporada 2013-2014, las IIV estaban disponibles en formulaciones trivalentes y tetravalentes. La vacuna trivalente (IIV3) contiene dos cepas de la gripe A y una cepa de la gripe B; la vacuna tetravalente (IIV4) contiene una segunda cepa de la gripe B de un linaje antigenicamente diferente. Aparte de la IIV y la LAIV, desde la temporada 2013-2014 empezó a comercializarse una tercera categoría de vacunas, la vacuna antigripal de hemaglutinina recombinante, en una formulación trivalente, pero no está aprobada para niños.

Lo mejor es que la vacunación se administre antes de que circule el virus en la comunidad, para que los anticuerpos tengan tiempo de alcanzar niveles protectores. Los profesionales sanitarios deben ofrecer la vacunación a finales de octubre, si es posible. La ACIP publica normas de vacunación cada año cuando se formulan y se comercializan las vacunas. Estas normas reciben una gran difusión, pero inicialmente aparecen en el *Morbidity and Mortality Weekly Report* de los CDC (<https://www.cdc.gov/flu/index.htm>).

Quimioprofilaxis

No se recomienda la utilización sistemática de medicación antiviral como quimioprofilaxis. Entre las indicaciones para el uso de quimioprofilaxis para prevenir la gripe tras la exposición a una persona contagiosa están: 1) las personas no vacunadas con riesgo alto de complicaciones gripeales, 2) las personas en las que están contraindicadas las vacunas o en las que se prevé una eficacia baja y 3) los residentes/pacientes de instituciones asistenciales durante los brotes gripeales institucionales. Para la quimioprofilaxis de la gripe pueden usarse el oseltamivir oral o el zanamivir inhalado; el peramivir y el baloxavir no se recomiendan para la quimioprofilaxis por falta de datos, y los adamantanos no se recomiendan actualmente, dada la resistencia generalizada a ellos. En la tabla 285.4 se muestran las recomendaciones de dosificación y de duración del tratamiento y quimioprofilaxis para la temporada 2018-2019, pero deben consultarse cada temporada las recomendaciones actualizadas de la ACIP y los CDC (<https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/index.htm>).

En general, si la quimioprofilaxis puede instaurarse en las 48 horas siguientes a la exposición, se recomienda administrar quimioprofilaxis tras la exposición a personas con riesgo alto de complicaciones gripeales (v. tabla 285.3), durante 7 días después de la exposición más reciente conocida. Una alternativa a la quimioprofilaxis para algunas personas después de una exposición sospechosa consiste en una monitorización estrecha y la instauración precoz del tratamiento antiviral si comienzan a desarrollar síntomas. Para controlar los brotes de gripe en las personas de alto riesgo que viven en instituciones asistenciales para pacientes crónicos, se recomienda la quimioprofilaxis antiviral, con independencia de su estado vacunal, así como para el personal asistencial no vacunado. Los CDC y la Infectious Diseases Society of America recomiendan la quimioprofilaxis antiviral durante un mínimo de 2 semanas y hasta 1 semana después del último caso conocido identificado, lo que sea más largo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 286

Virus parainfluenza*

Holly M. Biggs y Angela J.P. Campbell

Los virus parainfluenza humanos (VPIH) habitualmente producen enfermedad respiratoria en los lactantes y los niños, y son una causa importante de infección de las vías respiratorias bajas en personas inmunodeprimidas. Estos virus provocan enfermedad en las vías respiratorias altas y bajas particularmente asociados con el **croup** (laringotraqueítis o laringotraqueobronquitis), la **bronquiolitis** y la **neumonía**.

ETIOLOGÍA

Los VPIH son miembros de la familia Paramyxoviridae. Cuatro VPIH causan enfermedad en seres humanos. Se denominan tipos 1-4 y poseen diversas manifestaciones de infección. El tipo 4 se divide en dos subtipos antigenéticos,

*Exención de responsabilidad: los resultados y conclusiones de este documento son los de sus autoras y no representan necesariamente la posición oficial de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

4a y 4b. Todos los VPIH tienen un genoma de ARN no segmentado, monocatenario, con una envoltura lipídica derivada de la membrana celular de huésped por gemación. El grupo antigenético principal son las glucoproteínas de superficie hemaglutinina-neuramidasa (HN) y fusión (F).

EPIDEMIOLOGÍA

A los 5 años, la mayoría de los niños ha experimentado primooinfección por VPIH de los tipos 1, 2 y 3. Las infecciones por el VPIH-3 se producen antes, calculándose que la mitad de los lactantes están infectados al primer año de vida y alrededor del 90% hacia los 5 años. Los VPIH-1 y VPIH-2 son más comunes después de la lactancia, infectando aproximadamente al 75% a los 5 años. Aunque el VPIH-4 no se detecta con tanta frecuencia, cerca de la mitad de los niños presentan anticuerpos a los 5 años. En Estados Unidos y en climas templados, el VPIH-1 muestra epidemias bianuales, en otoño normalmente, alternando años (fig. 286.1). Se han descrito brotes anuales del VPIH-2 en otoño, pero de forma menos frecuente que el VPIH-1 o el VPIH-3. El VPIH-3 puede ser endémico durante todo el año, con picos a finales de la primavera. En años con menos actividad del VPIH-1, la temporada del VPIH-3 puede extenderse o tener un segundo pico en el otoño (fig. 286.1). La epidemiología del VPIH-4 está menos definida, dado que es difícil de obtener en cultivo tisular y a menudo ha sido excluido en los primeros estudios epidemiológicos; pero un estudio reciente sugiere que puede circular a lo largo del año y alcanzar su máximo en el otoño de los años alternos. Las tendencias nacionales del VPIH se calculan a partir de los datos de los resultados de las pruebas de laboratorio semanales que se comunican de forma voluntaria, y están disponibles en el sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades del Sistema Nacional de Vigilancia de Virus Respiratorios y Entéricos (<https://www.cdc.gov/surveillance/nrevs>).

Los VPIH se propagan principalmente a través de las vías respiratorias por inhalación de gotitas respiratorias grandes o contacto con secreciones nasofaríngeas infectadas. Los VPIH se caracterizan por causar brotes de enfermedad respiratoria en salas de hospital, clínicas, servicios neonatales y otros centros institucionales. El periodo de incubación desde la exposición hasta la aparición de los síntomas puede ir de 2 a 6 días. Los niños suelen excretar virus desde la orofaringe durante 2-3 semanas, pero la excreción puede prolongarse, especialmente en los niños inmunodeprimidos, y persistir durante meses. La primooinfección no confiere inmunidad permanente y las reinfecciones son comunes a lo largo de la vida, siendo generalmente leves y autolimitadas, pero pueden producir enfermedad grave de las vías respiratorias bajas, particularmente en niños con el sistema inmunitario comprometido.

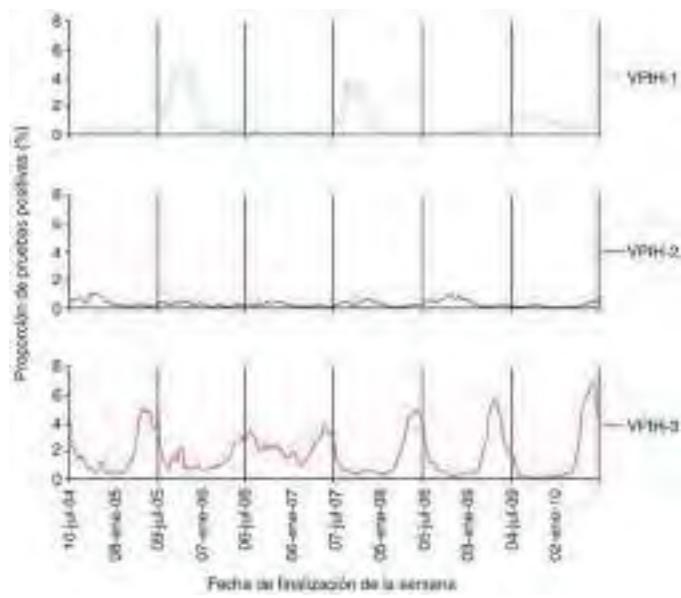


Fig. 286.1 Porcentaje de pruebas de antígeno positivas para los virus parainfluenza humanos 1-3 en un promedio de 3 semanas desde julio de 2004 hasta junio de 2010 notificado al Sistema Nacional de Vigilancia de Virus Respiratorios y Entéricos. (Datos de Abedi GR, Prill MM, Langley GE, et al: Estimates of parainfluenza virus-associated hospitalizations and cost among children aged less than 5 years in the United States, 1998-2010, J Pediatr Infect Dis Soc 5:7-13, 2016, Fig. 1.)

PATOGENIA

Los VPIH se replican en el epitelio respiratorio. La capacidad para provocar enfermedades en las vías respiratorias grandes está relacionada presumiblemente con su replicación preferencial en laringe, tráquea y bronquios en comparación con otros virus. Algunos VPIH periféricos inducen fusión celular. Durante el proceso de gemación, se pierde la integridad de la membrana celular y el virus puede inducir la apoptosis de la célula huésped. En niños, la enfermedad grave generalmente coincide con el momento de máxima liberación viral. Sin embargo, la gravedad de la enfermedad probablemente guarde relación con la respuesta inmunitaria del huésped frente a la infección, y con el efecto citopático directo del virus. Los niveles de anticuerpos de inmunoglobulina A específicos del virus y los anticuerpos séricos contra las glucoproteínas de superficie HN y F son capaces de neutralizar el VPIH, y es probable que ambos contribuyan a la inmunidad del huésped. La citotoxicidad celular también es importante para controlar y eliminar la infección por el VPIH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La forma más común de enfermedad producida por el VPIH consiste en una combinación de fiebre o febrícula, rinitis, tos, faringitis y ronquera y con vómitos o diarrea asociados. Raramente, la infección por VPIH se ha asociado con parotiditis. El VPIH también se ha asociado con una variedad de manifestaciones cutáneas, incluyendo exantemas maculopapulares virales típicos, eritema multiforme y acrodermatitis papular o síndrome de Gianotti-Crosti (v. cap. 676.12). Aunque normalmente es leve, puede presentarse una enfermedad por VPIH más grave en las hospitalizaciones con diagnósticos comunes de bronquiolitis, fiebre/posible sepsis y apnea entre los niños más pequeños, laringotraqueítis, neumonía y asma entre los niños más mayores (fig. 286.2). Los VPIH son responsables del 50% de las hospitalizaciones por laringotraqueítis y de al menos el 15% de los casos de bronquiolitis y neumonía. El VPIH-1 y, en menor medida, el VPIH-2 causan más casos de laringotraqueítis; el VPIH-3 es más probable que infecte vías respiratorias de pequeño calibre, provocando neumonía, bronquiolitis o bronquitis. El VPIH-4 causa un cuadro patológico similar al del resto de tipos. Cualquier VPIH

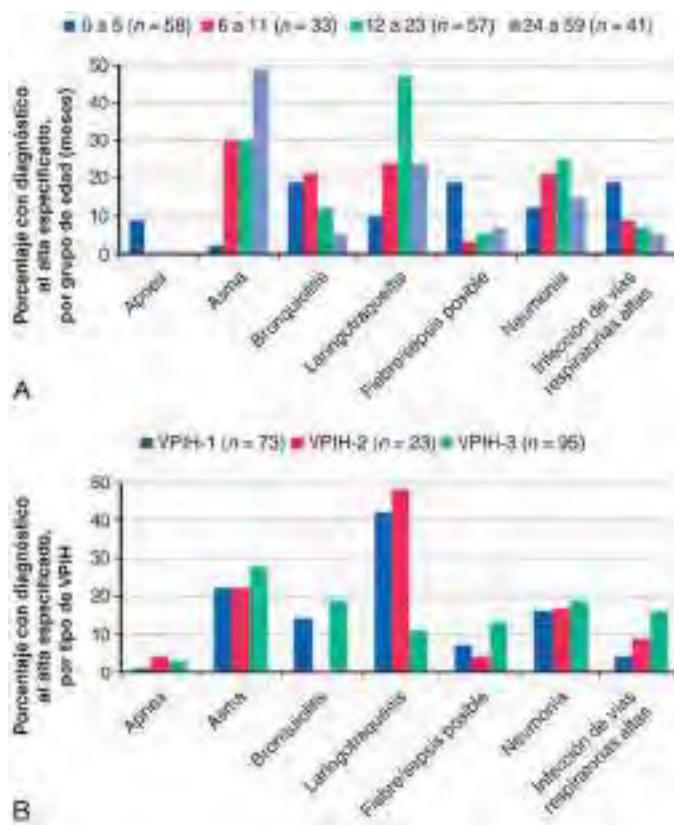


Fig. 286.2 Diagnósticos seleccionados al alta de niños hospitalizados con infección por virus parainfluenza (VPIH), por edad en meses (**A**) y por el tipo de virus (**B**). (Datos de Weinberg GA, Hall CB, Iwane MK, et al: Parainfluenza virus infection of young children: estimates of the population-based burden of hospitalization, J Pediatr 154:694-699, 2009, Table II.)

puede producir enfermedades de vías respiratorias bajas, particularmente durante la primoinfección o en pacientes con el sistema inmune comprometido. En niños y adultos con neoplasias hematológicas y en los sometidos a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas, se ha demostrado repetidamente que la linfopenia es un factor de riesgo independiente para la progresión de la enfermedad en las vías respiratorias altas a las bajas.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de infección por VPIH en niños se basa a menudo en criterios clínicos y epidemiológicos. La laringotraqueítis es un diagnóstico clínico y debe distinguirse de otros posibles diagnósticos, como la aspiración de cuerpo extraño, la epiglotitis, el absceso retrofaríngeo y la estenosis o el hemangioma subglótico. Aunque el «**signo del campanario**» en la radiografía lateral del cuello (estrechamiento progresivo de la región subglótica de la tráquea) es característico de laringotraqueítis, se debe considerar también la posibilidad de epiglotitis aguda, lesión térmica, angioedema y traqueítis bacteriana. La enfermedad de las vías respiratorias inferiores puede ser similar a las enfermedades de otras infecciones víricas; por tanto, el virus debe identificarse específicamente a través de los medios diagnósticos más sensibles en ciertas enfermedades graves, como la neumonía en pacientes inmunodeprimidos.

Análisis sensibles, específicos y rápidos, como los análisis de reacción en cadena de la polimerasa múltiples, se han vuelto más accesibles y aumentan considerablemente la sensibilidad de la detección del VPIH. En los pacientes inmunodeprimidos, estas plataformas sumamente sensibles proporcionan la capacidad crítica para establecer el diagnóstico precoz mediante la detección de una amplia gama de patógenos virales, como los VPIH, permitiendo de este modo la puesta en marcha de medidas preventivas de la infección y su tratamiento potencial. El diagnóstico de laboratorio convencional se realiza mediante el aislamiento del VPIH en cultivo de tejidos, aunque el tiempo hasta la obtención de resultados puede ser de hasta 1 semana o más; este tiempo puede acortarse a 1-3 días mediante un sistema rápido de cultivo viral en viasles de cubierta. En algunos laboratorios se dispone de tinción con inmunofluorescencia directa para la identificación rápida del antígeno del virus en las secreciones respiratorias.

TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento antiviral concreto aprobado para infecciones por VPIH. Para la laringotraqueítis, dada la posibilidad de un compromiso respiratorio rápido, es fundamental un diagnóstico y tratamiento precoz (v. cap. 412). El aire humidificado no ha demostrado ser eficaz. Los corticoides, como la dexametasona por vía oral o parenteral, y con menor frecuencia la budesonida por vía inhalada, mejoran los síntomas a las 6 horas del tratamiento, disminuyen la necesidad de otros fármacos y acortan la estancia hospitalaria. *En general, dada su seguridad, eficacia y coste-efectividad, una sola dosis de dexametasona (0,6 mg/kg) es el tratamiento de elección como parte del tratamiento de la laringotraqueítis en la consulta o el servicio de urgencias.* Una dosis única de dexametasona intramuscular o de budesonida (2 mg [solución de 2 ml] mediante nebulización) puede ser una alternativa a la dexametasona en los niños con dificultad respiratoria grave o vómitos. Esta dosis puede repetirse, pero no hay guías clínicas ni directrices que comparen tratamiento único y múltiple. Los síntomas moderados a graves que persisten más de unos pocos días deben impulsar el estudio de otras causas de obstrucción de las vías respiratorias.

La evaluación de la gravedad de la laringotraqueítis generalmente incorpora una serie de características clínicas que incluyen la presencia y el grado de retracción de la pared torácica, la presencia de estridor en reposo y la evaluación de la afectación neurológica del niño (p. ej., por agitación, ansiedad, letargo). Para los síntomas obstructivos de las vías respiratorias asociados a laringotraqueítis moderada a grave se recomienda administrar adrenalina nebulizada (solución de adrenalina racémica al 2,25%, 0,05 a 0,1 ml/kg/dosis, dosis máxima de 0,5 ml, diluidos en 3 ml de suero salino fisiológico o L-adrenalina, 0,5 ml/kg/dosis en dilución 1:1.000 en suero salino fisiológico, dosis máxima de 5 ml), que puede proporcionar mejoría sintomática temporal. Los niños deben ser observados al menos 2 horas después de recibir tratamiento con el objeto de confirmar la mejoría. Pueden repetirse los tratamientos en función de la duración de los síntomas. El oxígeno debe administrarse ante hipoxemia, siendo razonable el uso de analgésicos y antipiréticos para el control de la fiebre y del malestar asociados. Se limitará el uso de antibiótico a infecciones bacterianas secundarias documentadas en el oído medio o en vías respiratorias inferiores.

La ribavirina tiene una ligera actividad antiviral ante VPIH *in vitro* y en modelos animales. La ribavirina inhalada debe considerarse para niños con inmunodepresión grave con neumonía por VPIH. Sin embargo, la mayoría de los datos no han mostrado mejores resultados, y faltan

estudios controlados aleatorizados. Algunas instituciones utilizan inmunoglobulina intravenosa para la neumonía por VPIH en niños con neoplasias hematológicas o que han sido sometidos a un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; el impacto de esta estrategia de tratamiento en los resultados clínicos está también limitado por la falta de estudios controlados. El uso del antiviral en investigación DAS181, un inhibidor de la proteína de fusión sialidasa, ha demostrado su potencial clínico cuando se utiliza para el tratamiento de las afecciones de las vías respiratorias bajas por VPIH en receptores de trasplantes de órganos sólidos y de células progenitoras hematopoyéticas, pero se necesitan más estudios. Otras estrategias potenciales para el desarrollo de fármacos son los inhibidores de la hemaglutinina-neuraminidasa, inhibidores de la transcripción e interferinas sintéticas de ARN viral.

COMPLICACIONES

La obstrucción de la trompa de Eustaquio puede derivar en una infección bacteriana secundaria del oído medio; y la otitis media aguda aparece en el 30-50% de las infecciones por VPIH. Asimismo, la obstrucción de los senos paranasales puede producir sinusitis. La destrucción celular en las vías respiratorias superiores puede dar lugar a invasión bacteriana secundaria y a traqueítis bacteriana, y un antecedente de infección por VPIH de las vías respiratorias inferiores puede predisponer a neumonía bacteriana. Las complicaciones no respiratorias por VPIH son raras, pero consisten en meningitis aséptica, encefalitis, encefalomielitis diseminada aguda, rabdomiólisis, miocarditis y pericarditis.

PRONÓSTICO

El pronóstico de recuperación tras la infección por VPIH es excelente en el niño inmunocompetente sin secuelas pulmonares a largo plazo. Las muertes son poco frecuentes, particularmente en niños inmunocomprometidos con infección de las vías respiratorias inferiores.

PREVENCIÓN

El desarrollo vacunal se centra en la obtención de una vacuna de VPIH-3 vivo atenuado intranasal. Entre los virus candidatos se incluyen un VPIH recombinante (rcp45) derivado del ADN complementario, así como de virus compuestos de VPIH-3 bovino/humano químéricos derivados de ADN complementario; estos candidatos muestran una buena tolerancia y son inmunógenos en lactantes y niños pequeños. También se están investigando modelos que utilizan el virus químérico bovino/humano HPIV-3 además de las proteínas F o ambas, F y G, del virus respiratorio sincitial. Aunque aún no se ha avanzado lo suficiente en este campo, se han diseñado dos vacunas vivas atenuadas del VPIH-1 y del VPIH-2 que han pasado la fase 1 de los ensayos clínicos (www.clinicaltrials.gov). La protección aportada por las vacunas será difícil de evaluar, porque es frecuente la reinfección sintomática, y la incidencia de infecciones graves en la población general es baja. No obstante, parece claro que la prevención de la enfermedad respiratoria aguda causada por VPIH, especialmente en lactantes y niños pequeños, resultará económicamente efectiva y clínicamente provechosa.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 287

Virus respiratorio sincitial

James E. Crowe, Jr.

El virus respiratorio sincitial (VRS) es la primera causa de bronquiolitis (v. cap. 418) y neumonía viral en los niños menores de 1 año. Está considerado como el patógeno principal del sistema respiratorio durante la primera infancia.

ETIOLOGÍA

El VRS es un virus ARN dotado de envoltura y cuyo genoma monocatenario de sentido negativo se replica totalmente en el citoplasma de las células infectadas. Madura por gemación desde la superficie apical de la membrana

celular. Este virus tiene un genoma no segmentado, por lo que no sufre un cambio antigenético mediante reorganización genómica, a diferencia del virus de la gripe. Pertenece a la familia Pneumoviridae, que contiene virus de ARN de gran envoltura y sentido negativo. Este taxón era anteriormente una subfamilia dentro de los Paramyxoviridae, pero fue reclasificado en 2016 como una familia con dos géneros, *Orthopneumovirus* (que incluye el VRS) y *Metapneumovirus* (que incluye el metapneumovirus humano; v. cap. 288). Hay dos subgrupos antigenicos del VRS (subgrupo A y B), cuya diferenciación se basa principalmente en la variación secuencial y antigenica de una de las dos proteínas de superficie: la glucoproteína G responsable de la unión a la membrana celular del huésped. Esta variación antigenica, que está causada por mutaciones puntuales debidas a una falta de fidelidad de la ARN polimerasa viral, puede contribuir a la frecuencia con la que el VRS reinfecta a niños y adultos. Sin embargo, las pruebas de exposición en humanos adultos han demostrado que la misma cepa de VRS puede reinfectar el tracto respiratorio superior de forma repetitiva, lo que sugiere que la inmunidad de la mucosa en ese sitio es incompleta o de corta duración.

El VRS se replica en una amplia variedad de cultivos de líneas celulares en monocapa en el laboratorio. En células HeLa o HEp-2, el virus realiza una fusión célula-célula que produce una citopatología característica denominada *sincitial* (células grandes multinucleadas), de la que deriva su nombre. La identificación de sincitos en los cultivos de diagnóstico de las secreciones respiratorias es útil para identificar el VRS, pero no está claro que la formación de sincitos tenga lugar de forma significativa en el epitelio de la vía aérea de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

El VRS se distribuye por todo el mundo y aparece en epidemias anuales. En climas templados, estas epidemias se producen cada invierno a lo largo de 4-5 meses. Durante el resto del año, las infecciones son esporádicas y mucho menos comunes. En el hemisferio norte, las epidemias suelen tener un pico de incidencia en enero, febrero o marzo, pero también se han descrito a principios de diciembre y en junio. Algunas áreas de Estados Unidos, como Florida, notifican una incidencia moderada durante todo el año. En el hemisferio sur también hay brotes durante los meses invernales. Los brotes de VRS a menudo se superponen con brotes de virus de la gripe y metapneumovirus humano, pero suelen ser más constantes de un año a otro y producen una enfermedad más global, sobre todo en niños menores de 6 meses. En los trópicos, el patrón epidémico es menos claro. Este patrón de brotes anuales generalizados y alta incidencia de la infección durante los primeros 3-4 meses de vida es único entre los virus humanos.

Los anticuerpos séricos maternos IgG anti-VRS adquiridos por vía transplacentaria parecen ofrecer una protección parcial en el neonato si están presentes en alta concentración. La edad de máxima incidencia de enfermedades graves del tracto respiratorio inferior y de hospitalización es de aproximadamente 6 semanas. Las IgG maternas pueden explicar la menor gravedad e incidencia de las infecciones por el VRS durante las primeras 4-6 semanas de vida, excepto en lactantes prematuros, dado que reciben menos inmunoglobulinas maternas. La lactancia materna proporciona cierta protección contra la enfermedad grave en niñas, pero no en niños. El VRS es uno de los virus más contagiosos que afectan al ser humano. La infección es casi universal entre los niños en el segundo año de vida. La tasa de reinfección es del 10-20% en las epidemias a lo largo de la infancia, con una frecuencia algo menor entre los adultos. En situaciones de alta exposición, como guarderías, la tasa de ataque es casi del 100% en lactantes previamente no infectados y del 60-80% para segundas y posteriores infecciones.

La reinfección puede ocurrir tan solo unas semanas después de la recuperación, pero normalmente se produce durante los brotes anuales subsiguientes. La variación antigenica no es necesaria para la reinfección, como se demuestra de forma experimental por el hecho de que un porcentaje de adultos inoculados repetidamente por un mismo virus pueden reinfectarse varias veces. La respuesta inmunitaria de los lactantes es deficiente en calidad, magnitud y duración. La gravedad de la enfermedad durante la reinfección en la infancia suele ser inferior a la de la primoinfección y parece deberse a una inmunidad parcial, a una fisiología más robusta de las vías respiratorias y a la mayor edad.

La infección asintomática por VRS es rara en niños pequeños. La mayoría de los lactantes presentan coriza y faringitis, a menudo con fiebre y con frecuencia otitis media debido al efecto del propio virus en el oído medio o a una sobreinfección bacteriana después de la disfunción de la trompa de Eustaquio. Las vías respiratorias inferiores presentan diversos grados de afectación, con bronquiolitis y bronconeumonía en alrededor de un 30% de los niños. La tasa de hospitalización para la infección por el VRS en recién nacidos sanos suele ser del 0,5-4%, dependiendo de la región, el sexo, el nivel socioeconómico, la exposición al humo de

cigarrillos, la edad gestacional y los antecedentes familiares de atopía. El diagnóstico al ingreso suele ser de bronquiolitis e hipoxia, aunque esta afección a menudo es indistinguible de una neumonía por el VRS en los lactantes y, de hecho, con frecuencia coexisten los dos procesos. Todas las enfermedades de las vías respiratorias inferiores (excepto la laringotraqueítis) tienen su mayor incidencia desde las 6 semanas hasta los 7 meses de edad, y su frecuencia se reduce a partir de entonces. La bronquiolitis es mucho menos común después del primer año. La terminología utilizada para el diagnóstico de sibilancias asociadas a infección vírica en niños pequeños puede resultar confusa, ya que estos cuadros suelen denominarse *infección respiratoria asociada a sibilancias, bronquitis sibilante, exacerbación de vías respiratorias hiperreactivas o ataque de asma*. Debido a que muchos lactantes presentan sibilancias durante la infección por el VRS sin tener *asma* de por vida, es mejor utilizar este término diagnóstico solo más adelante. La neumonía viral aguda es un problema persistente durante la infancia, aunque el VRS pierde relevancia como microorganismo etiológico tras el primer año de vida. El VRS causa el 40-75% de las bronquiolitis hospitalizadas, el 15-40% de las neumonías infantiles y el 6-15% de los casos de laringotraqueítis.

La bronquiolitis y la neumonía debidas a infección por el VRS son más comunes en varones en una proporción de 1,5:1. Otros factores de riesgo con efectos similares en Estados Unidos son tener uno o más hermanos en casa, raza blanca, residencia rural, tabaquismo materno y escolarización materna solo hasta los 12 años. Los factores médicos asociados a un mayor riesgo en recién nacidos son displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita, inmunodeficiencia y prematuridad. Sin embargo, la mayoría de los lactantes hospitalizados por infección causada por el VRS no tiene factores de riesgo fácilmente identificables. Por tanto, cualquier estrategia profiláctica aplicada únicamente en personas con factores de riesgo probablemente solo evitaría un 10% de las hospitalizaciones, incluso aunque tuviese un 100% de eficacia en los pacientes de alto riesgo tratados.

El periodo de incubación desde la exposición hasta la aparición de los primeros síntomas es de unos 3-5 días. El virus se excreta en períodos variables, dependiendo probablemente de la gravedad de la enfermedad y del estado inmunológico. La mayoría de los lactantes con enfermedad en las vías respiratorias bajas excreta el virus 1-2 semanas después de la hospitalización. Se ha documentado la excreción viral durante 3 semanas e incluso más tiempo. La propagación de la infección se produce mediante gotas infectadas que, tanto en suspensión como en contacto con las manos u otros materiales, se inoculan en la nasofaringe de una persona susceptible. Es probable que el VRS se introduzca en la mayoría de las familias por niños escolarizados que sufren reinfección. Por lo general, en unos pocos días, el 25-50% de los hermanos mayores y uno o ambos progenitores adquieren una infección del tracto respiratorio superior, pero los lactantes desarrollan una enfermedad más grave, con fiebre, otitis media o afectación de las vías respiratorias bajas.

La infección nosocomial durante las epidemias del VRS es una preocupación destacada. El virus suele propagarse entre los niños a través de las manos de sus cuidadores u otros fómites. Los adultos con reinfección también están implicados en la propagación del virus. Las precauciones de contacto son suficientes para evitar la propagación si su cumplimiento es meticuloso, ya que el virus no se propaga por aerosol de partículas pequeñas a un nivel apreciable, y una distancia de aproximadamente 2 metros es suficiente para evitar la transmisión por aerosol. Sin embargo, el cumplimiento de las medidas de aislamiento por parte de los cuidadores a menudo no es completo.

PATOGENIA

La bronquiolitis se produce por obstrucción y colapso de las vías respiratorias de pequeño calibre durante la inspiración. Los lactantes son especialmente propensos a desarrollar obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre debido al reducido tamaño de sus bronquiolos normales; la resistencia de las vías respiratorias es proporcional a 1/radio⁴. Apenas se han realizado estudios anatomo-patológicos de la enfermedad por el VRS en las vías respiratorias bajas de personas por lo demás sanas. Es probable que el estrechamiento de las vías respiratorias se deba a la necrosis del epitelio bronquiolar inducida por el virus, la hipersecreción de moco y la infiltración por células redondas y el edema de la submucosa circundante. Estas modificaciones causan una obstrucción bronquiolar por moco con la consiguiente hiperinsuflación o colapso del tejido pulmonar distal. En la neumonía intersticial, la infiltración es más generalizada y el desprendimiento epitelial se puede extender a los bronquios y alvéolos. En pacientes mayores, la hiperreactividad del músculo liso puede contribuir al estrechamiento de la vía respiratoria, pero las vías respiratorias de lactantes de corta edad no suelen tener un alto grado de hiperreactividad reversible de su musculatura lisa durante la infección por el VRS.

Varios hechos sugieren que diversos elementos de la respuesta del huésped pueden causar inflamación y contribuir a la lesión tisular. La respuesta inmunitaria que se precisa para eliminar las células infectadas por el virus (linfocitos T citotóxicos en su mayoría) supone una espada de doble filo, ya que reduce la carga viral a expensas de la muerte de la célula huésped, proceso en el que se libera un gran número de factores solubles, como citocinas, quimiocinas y leucotrienos, y las modificaciones de esta respuesta pueden predisponer a algunas personas a una enfermedad más grave. También hay evidencias de que varios factores genéticos pueden predisponer a formas de bronquiolitis más graves.

Los niños que recibieron una vacuna del VRS inactivada mediante formol por vía parenteral en la década de 1960 tuvieron una bronquiolitis más grave y más frecuente tras la exposición al tipo salvaje del VRS que los controles homólogos de la misma edad. Varios niños murieron durante la infección por el VRS adquirida de forma natural tras la vacunación con FI-RSV. Esta complicación ha frenado los progresos en la investigación de la vacuna contra el VRS, debido a nuestras lagunas en la comprensión del mecanismo y a las reticencias a probar nuevas vacunas experimentales que podrían inducir el mismo tipo de respuesta.

Algunos estudios han identificado la presencia de VRS y ARN viral de metapneumovirus humano en las secreciones de las vías respiratorias en un porcentaje elevado de lactantes que requieren cuidados intensivos y ventilación mecánica. Puede que la **coinfección** se asocie a una enfermedad más grave; los resultados positivos del análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) deben interpretarse con cuidado, porque esta positividad puede persistir durante períodos prolongados tras la infección, incluso cuando el virus ya no es detectable.

No está claro con qué frecuencia la sobreinfección bacteriana desempeña un papel patogénico en la enfermedad de las vías respiratorias bajas por el VRS. Es probable que la bronquiolitis por el VRS en lactantes sea una enfermedad exclusivamente viral, aunque hay evidencia de que la neumonía bacteriana puede desencadenarse por una infección respiratoria viral, incluido el VRS. Un estudio clínico a gran escala sobre la vacuna antineumocócica demostró que la vacunación infantil redujo la incidencia de neumonía viral en alrededor del 30%, lo que sugiere que, en la actualidad, la interacción entre virus y bacterias no se comprende del todo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Por lo general, el primer signo de infección por el VRS en lactantes es la riorrea. La tos puede aparecer al mismo tiempo, pero es más frecuente tras un intervalo de 1-3 días, momento en el que también puede haber estornudos y febrícula. Poco después de la tos, los niños con bronquiolitis presentan sibilancias audibles. Si la enfermedad es leve, los síntomas quizás no progresen más allá de esta fase. La auscultación suele revelar crepitantes difusos inspiratorios finos y sibilancias espiratorias. La riorrea suele persistir durante toda la enfermedad, con fiebre intermitente. Las radiografías de tórax a menudo son normales en esta fase.

Si la enfermedad progresiona, la tos y las sibilancias aumentan y aparece disnea, con incremento de la frecuencia respiratoria, retracciones intercostales y subcostales, hiperexpansión del tórax, inquietud y cianosis periférica. La cianosis central, la taquipnea con más de 70 respiraciones por minuto, la apatía y las crisis de apnea son signos de enfermedad grave y potencialmente mortal. En esta fase, el tórax puede mostrar una hiperexpansión significativa, con una auscultación casi silente por el poco intercambio de aire.

Las radiografías de tórax de los lactantes hospitalizados con bronquiolitis por el VRS son normales en alrededor del 30% de los casos; en el 70% se aprecia hiperexpansión torácica, engrosamiento peribronquial e infiltrados intersticiales. La consolidación segmentaria o lobular es infrecuente, al igual que el derrame pleural.

En algunos lactantes, el curso de la enfermedad puede parecerse al de la neumonía, con un pródromo de riorrea y tos, seguidas de disnea, dificultad para alimentarse y apatía. Aunque el diagnóstico clínico es de neumonía, a menudo existen sibilancias intermitentes, y la radiografía de tórax puede mostrar atrapamiento de aire.

La fiebre es un signo inconsistente en la infección por el VRS. En los lactantes de escasa edad, sobre todo en los prematuros, la respiración periódica y los episodios de apnea han sido signos por desgracia comunes, incluso en los casos de bronquiolitis relativamente leve. La apnea no se debe necesariamente a agotamiento respiratorio, sino que más bien parece ser consecuencia de alteraciones del control central de la respiración.

Estas infecciones en huéspedes con inmunodepresión profunda pueden ser graves a cualquier edad. La mortalidad relacionada con neumonía por el VRS en las primeras semanas después de un trasplante de células madre hematopoyéticas o de órganos sólidos es elevada tanto en niños como en

adultos. La infección por el VRS no parece grave en los pacientes VIH positivos con un control razonable de su enfermedad de base, aunque pueden excretar el virus por secreciones respiratorias durante períodos prolongados.

DIAGNÓSTICO

La bronquiolitis es un diagnóstico clínico. La implicación del VRS se puede sospechar con un grado de certeza variable en función de la estación del año y de la presencia del virus en la comunidad. Otras características epidemiológicas útiles son la presencia de resfriado en contactos mayores del domicilio y la edad del niño, puesto que además del VRS, los únicos virus respiratorios que afectan a los lactantes con frecuencia durante los primeros meses de vida son el metapneumovirus humano, el virus de la gripe, el virus parainfluenza de tipo 3, los rinovirus, los enterovirus y los coronavirus.

Las pruebas de laboratorio habituales tienen poca utilidad diagnóstica en la mayoría de los casos de bronquiolitis o neumonía por el VRS. El recuento de leucocitos es normal o alto, y la fórmula puede ser normal o mostrar un predominio de neutrófilos o de células mononucleares. La hipoxemia medida con pulsioximetría o gasometría arterial es frecuente y tiende a ser más marcada que la que se esperaría según los datos clínicos. Un valor normal o elevado de CO₂ en un paciente con frecuencia respiratoria muy aumentada debe considerarse un signo de insuficiencia respiratoria.

El mayor dilema diagnóstico es diferenciar la infección viral de la infección bacteriana o por clamidias. Cuando la bronquiolitis no se acompaña de infiltrados en la radiografía de tórax, la probabilidad de participación bacteriana es baja. En los lactantes de 1-4 meses, la neumonitis intersticial puede estar causada por *Chlamydia trachomatis* (v. cap. 253). En la neumonía por *C. trachomatis* puede haber antecedentes de conjuntivitis, y el comienzo suele ser subagudo. La tos y los crepitantes inspiratorios son prominentes, pero no las sibilancias. No suele haber fiebre.

La consolidación lobular sin otros signos, o con derrame pleural, se considera de origen bacteriano mientras no se demuestre lo contrario. Los demás signos sugestivos de neumonía bacteriana son: neutrofilia, neutropenia en presencia de enfermedad grave, ileo u otros signos abdominales, fiebre y shock circulatorio. En estos casos debería iniciarse la administración de antibióticos.

El diagnóstico definitivo de infección por el VRS se basa en la detección de virus vivo en las secreciones respiratorias mediante cultivo celular. Sin embargo, las pruebas de diagnóstico molecular están disponibles en mayor medida actualmente. La presencia de ARN viral (detectado por una prueba de diagnóstico molecular usando reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa [RT-PCR]) o de antígenos virales (detectados por una prueba de diagnóstico rápida, normalmente una prueba de inmunotransferencia en membrana con detección de proteínas virales mediante anticuerpos) es muy sugestiva en el contexto clínico adecuado. La prueba de antígeno es menos sensible que el cultivo del virus y el análisis de RT-PCR es más sensible. Las muestras óptimas son el moco aspirado o el líquido de lavado nasofaríngeo de la cavidad nasal posterior del niño. También se considera aceptable un frotis nasofaríngeo o faríngeo, aunque es menos preferible. El aspirado traqueal es innecesario, pero también puede analizarse el líquido de lavado del tubo endotraqueal de pacientes intubados. La muestra se debe colocar en hielo, transportar directamente al laboratorio y procesar de inmediato para cultivo, detección de antígeno o para análisis mediante PCR. El VRS es termolábil, de modo que se degrada en poco tiempo, a menos que se congele a una temperatura baja, como de -80 °C, en los congeladores usados en los laboratorios de experimentación.

TRATAMIENTO

En los casos de bronquiolitis no complicada, el tratamiento es sintomático. Muchos lactantes muestran deshidratación ligera o moderada, por lo que los líquidos se deben administrar con cuidado, en cantidades algo mayores que las necesarias para el mantenimiento. A menudo es útil la alimentación intravenosa o con sonda, cuando la taquipnea dificulta la succión. El oxígeno humidificado y la aspiración de secreciones suelen estar indicados para los lactantes hospitalizados con hipoxia. El tratamiento con cánulas nasales de alto flujo se utiliza para la dificultad respiratoria, que es sobre todo útil para el mantenimiento de la presión. La presión positiva nasal continua en las vías respiratorias se usa en la unidad de cuidados intensivos para los lactantes que tienen un aumento del trabajo respiratorio y la ventilación mecánica se emplea para la insuficiencia respiratoria. El heliox (helio mezclado con oxígeno) puede mejorar la ventilación en los lactantes que tienen dificultad respiratoria grave pero que no requieren grandes cantidades de oxígeno.

Los expertos no coinciden en la utilidad del suero salino en aerosol o del suero salino hipertónico, la adrenalina o los β_2 -agonistas en la bronquiolitis por el VRS. La mayoría de los pacientes no muestra una mejoría duradera con un tratamiento prolongado, que se asocia a una frecuencia relativamente alta de efectos secundarios. El uso de corticoides no está indicado, excepto en niños mayores con un diagnóstico establecido de asma; su uso se asocia a la excreción viral prolongada y carece de beneficio clínico comprobado. Las directrices para la práctica clínica de la bronquiolitis de la American Academy of Pediatrics de 2014 recomiendan limitaciones en el uso de agentes α y β -adrenérgicos y de corticoides.

En casi todos los casos de bronquiolitis, los antibióticos no son útiles, y su uso inadecuado contribuye al incremento de las resistencias bacterianas. La neumonía intersticial en lactantes de 1-4 meses puede deberse a *C. trachomatis*; en esos casos puede estar indicado el tratamiento con macrólidos.

La ribavirina es un antiviral que se administra mediante tienda de oxígeno, mascarilla facial o tubo endotraqueal usando el generador de aerosol de partículas pequeñas durante la mayor parte del día un total de 3-5 días. Los primeros ensayos clínicos con pocos pacientes sugirieron un efecto beneficioso modesto sobre la evolución de la neumonía por el VRS, con cierta reducción del periodo de ventilación mecánica y del ingreso hospitalario. Los estudios posteriores no han documentado un efecto beneficioso claro de la ribavirina. En la mayoría de centros médicos no se utiliza actualmente ribavirina para el tratamiento sistemático de la infección por el VRS. El anticuerpo monoclonal palivizumab está autorizado para la profilaxis de lactantes de alto riesgo durante la época del VRS y previene la mitad de los ingresos hospitalarios esperables en dicha población. En ensayos clínicos a pequeña escala en los que se ha utilizado el anticuerpo como tratamiento durante casos de infección establecida no se han demostrado beneficios hasta la fecha. La siguiente generación de anticuerpos monoclonales para el VRS, que son más potentes y duraderos, se encuentra en ensayos clínicos.

PRONÓSTICO

La mortalidad de los lactantes hospitalizados con infección por el VRS de vías respiratorias inferiores es baja en los países desarrollados. Casi todos los fallecimientos se dan en lactantes prematuros o pequeños o en los que tienen enfermedades neuromusculares, respiratorias, cardiovasculares o inmunológicas. Sin embargo, se estima que en las zonas más pobres de todo el mundo fallecen cada año más de 160.000 niños debido al VRS. Asimismo, miles de ancianos mueren todos los años en Estados Unidos debido a una infección por el VRS.

Existen sibilancias recidivantes en el 30-50% de los niños con bronquiolitis grave por el VRS en la lactancia, y muchos niños mayores que son diagnosticados de asma tienen una historia de bronquiolitis grave en la infancia. La probabilidad de recidiva de las sibilancias aumenta en presencia de predisposición alérgica (p. ej., eczema, fiebre del heno o antecedentes familiares de asma). En los pacientes mayores de 1 año con bronquiolitis sintomática, aumenta la probabilidad de que, aunque el episodio esté inducido por virus, sea el primer evento de múltiples episodios de sibilancias que después se diagnosticarán como asma o hiperreactividad de las vías respiratorias. El asma es difícil de diagnosticar en los primeros años de vida. No está claro en ese momento si la enfermedad grave con sibilancias por el VRS a edades tempranas causa algunos casos de asma o si las personas susceptibles de sufrir asma presentan sus primeros síntomas al provocarlos la infección por el VRS durante la lactancia. Los resultados de un estudio de seguimiento a largo plazo de lactantes que recibieron palivizumab sugerían que la prevención de la infección grave por el VRS podría disminuir la incidencia de hiperreactividad de las vías respiratorias a una edad posterior.

PREVENCIÓN

Las principales medidas preventivas hospitalarias se destinan a bloquear la diseminación nosocomial. Durante la estación del VRS, los lactantes de alto riesgo deben separarse de todos los que presenten síntomas respiratorios. Hay que emplear batas y guantes, y lavarse las manos con cuidado (aislamiento de contacto) al atender a todos los lactantes con infección por el VRS sospechada o confirmada. Es esencial un alto nivel de cumplimiento de las normas de aislamiento de contacto. Las pruebas virales de laboratorio son adecuadas para el diagnóstico en la enfermedad aguda, pero no están diseñadas para detectar niveles virales bajos. Por tanto, se deben respetar las medidas de aislamiento de contacto para la mayoría de los pacientes ingresados por enfermedad aguda, durante toda la hospitalización. Las pruebas antigenicas rápidas no deben utilizarse para determinar si un paciente requiere o no aislamiento, porque pueden existir bajas concentraciones de virus en las secreciones respiratorias que son infecciosas para los seres hu-

manos, pero por debajo del límite inferior de detección de dichas pruebas. Lo ideal es que los pacientes con infecciones por el VRS o metapneumovirus sean ingresados por separado, dado que la coinfección con ambos virus puede asociarse a una enfermedad más grave.

Inmunoprofilaxis pasiva

La administración de palivizumab (15 mg/kg i.m. una vez al mes), un anticuerpo monoclonal neutralizante murino humanizado contra el VRS, se recomienda para proteger a niños con riesgo alto contra las complicaciones graves de la enfermedad por el VRS. La inmunoprofilaxis reduce la frecuencia y los días totales de hospitalización por estas infecciones en lactantes de alto riesgo al menos en el 50%. El palivizumab se administra mensualmente desde el comienzo hasta el final de la estación del VRS. La profilaxis con palivizumab puede considerarse en los lactantes y niños siguientes:

Lactantes nacidos antes de las 29 semanas de gestación en el primer año de vida.

Lactantes nacidos antes de las 32 semanas de gestación, con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad (necesidad de una FIO₂ mayor del 21% durante 28 días o más después del parto), en el primer año de vida.

Lactantes menores de 1 año con cardiopatía congénita con inestabilidad hemodinámica significativa después de un trasplante cardíaco (niños menores de 2 años).

Niños de 24 meses de edad o menos con procesos inmunosupresores intensos durante la estación del VRS.

Lactantes en el primer año de vida con anomalías congénitas de las vías respiratorias o una enfermedad neuromuscular que comprometa la eliminación de las secreciones respiratorias.

Se recomienda la administración durante el segundo año de vida a los niños que necesitan 28 días o más de oxigenoterapia después del nacimiento y que reciben un tratamiento continuado para una enfermedad pulmonar crónica (oxígeno, corticoides, diuréticos).

Las recomendaciones para la instauración y la finalización de la profilaxis reflejan las descripciones vigentes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades sobre la estacionalidad del VRS en distintas localizaciones geográficas de Estados Unidos. La instauración en las diferentes áreas de Estados Unidos puede recomendarse para diferentes meses debido a la variación en el inicio de la temporada entre regiones, con recomendaciones especiales para Alaska y Florida. Con independencia del mes en el que se administre la primera dosis, se recalca la recomendación de un número máximo de cinco dosis para cualquier localización geográfica para lactantes de alto riesgo. Las categorías de lactantes con mayor riesgo de padecer enfermedad grave incluyen a aquellos con una cardiopatía congénita que tenga una repercusión hemodinámica significativa, enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, o que hayan nacido antes de la semana 32 y 0 días de gestación, anomalías pulmonares anatómicas congénitas o trastornos neuromusculares y estado inmunológico comprometido; los lactantes con síndrome de Down, fibrosis quística o nativos de Alaska tienen un mayor riesgo, pero la inmunización pasiva no está indicada a menos que presente otra condición de alto riesgo. Se recomienda una segunda temporada de profilaxis con palivizumab solo para los recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas y 0 días de gestación que hayan requerido por lo menos 28 días de oxígeno después del nacimiento y que continúen necesitando oxígeno suplementario, tratamiento con corticoides sistémicos de forma crónica o tratamiento diurético dentro de los 6 meses del inicio de la segunda temporada del VSR.

Vacuna

En la actualidad no existen vacunas autorizadas contra el VRS. La dificultad para el desarrollo de vacunas vivas consiste en producir cepas vacunales atenuadas que infecten a los lactantes en la nasofaringe tras su inoculación tópica sin producir síntomas inaceptables y que permanezcan estables genéticamente durante la excreción, proporcionando protección contra una enfermedad grave en caso de reinfección. Los candidatos más prometedores de virus vivos atenuados se han diseñado en el laboratorio a partir de cepas previamente pasadas por frío del VRS según una estrategia similar a la realizada con las cepas vacunales de los poliovirus y la gripe. Están probándose en ensayos clínicos diversas vacunas experimentales sin replicación. Y también nuevas vacunas en ensayos de inmunización materna. El propósito de dichos estudios es demostrar si, reforzando los valores séricos de anticuerpos neutralizadores del VRS en la madre, puede potenciarse la inmunidad en los recién nacidos después de la transferencia transplacentaria de dichos niveles reforzados de anticuerpos maternos al lactante.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 288

Metapneumovirus humano

James E. Crowe, Jr.

ETIOLOGÍA

El metapneumovirus humano (MPVH) es un virus respiratorio que se está convirtiendo en una de las causas más frecuentes de enfermedad grave de las vías respiratorias bajas en niños de todo el mundo.

El MPVH es un virus con envoltura, dotado de un genoma de ARN monocatenario no segmentado de sentido negativo de la familia Pneumoviridae, que comprende virus grandes de ARN de sentido negativo con envoltura. Este taxón fue anteriormente una subfamilia dentro de Paramyxoviridae, pero fue reclasificado en 2016 como familia con dos géneros, *Metapneumovirus* (que incluye el MPVH) y *Orthopneumovirus* (que incluye el virus respiratorio sincítial [VRS]; v. cap. 287). El MPVH y los pneumovirus aviarios (PVA) están muy relacionados y se dividen en el género distinto *Metapneumovirus*, porque el orden de los genes en el genoma no segmentado está ligeramente alterado y porque los PVA/MPVH carecen de los genes de dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2) que se codifican en el extremo 3' de los genomas del VRS. Se piensa que estas proteínas contrarrestan los interferones de tipo I del huésped. La ausencia de NS1/NS2 en los metapneumovirus (en comparación con los VRS) puede contribuir a la menor patogenicidad del MPVH en comparación con las cepas salvajes del VRS.

El genoma del MPVH codifica nueve proteínas en el orden 3'-N-P-M-F-M2 (orf1 y 2)-SH-G-L-5'. El genoma también contiene una secuencia líder 3' no codificante, una secuencia a remolque 5' y regiones intergénicas, lo que concuerda con la organización de la mayoría de los paramixovirus, con la presencia de un promotor viral en el extremo 3' del genoma. Las proteínas F (fusión), G (glucosilada) y SH (hidrofóbica corta) son proteínas integrales de membrana situadas en la superficie de las células infectadas y de las partículas de los viriones. La proteína F es una proteína de fusión viral integral de membrana clásica de tipo I, que contiene dos repeticiones de héptadas en el dominio extracelular que facilitan la fusión con la membrana. Existe un sitio previsto de escisión proteica cerca de un péptido de fusión hidrofóbico que probablemente se escinde por una proteasa extracelular, lo que activa la proteína F para realizar la fusión. La proteína (G) prevista de adhesión del MPVH presenta las características clásicas de una proteína glucosilada similar a la mucina de tipo II. La proteína G del MPVH difiere de la del VRS porque carece de una estructura de lazo de cisteína. Esta proteína puede inhibir las respuestas inmunitarias innatas. Las proteínas internas del virus parecen tener una función similar a la de los otros paramixovirus.

EPIDEMIOLOGÍA

Los brotes del MPVH tienen una periodicidad anual durante finales del invierno y comienzos de la primavera en los climas templados, por lo general solapándose con la segunda mitad de la epidemia anual del VRS (fig. 288.1). La infección esporádica se produce durante todo el año. Es probable que el periodo habitual de excreción viral sea de varias semanas tras la primoinfección en lactantes. El periodo de incubación es de 3-5 días. El ser humano es la única fuente del virus, y no se conocen reservorios animales ni ambientales. Se piensa que la transmisión se produce por contacto íntimo con secreciones contaminadas, a través de aerosoles de partículas grandes, gotitas o superficies contaminadas. Se han descrito infecciones nosocomiales y en los entornos médicos está indicado el aislamiento de contacto, con un lavado de manos meticuloso de los profesionales sanitarios. Este virus afecta con mayor gravedad a los pacientes immunodeprimidos, ancianos y con hiperreactividad bronquial que a las personas por lo demás sanas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La infección suele limitarse a la capa superficial de las células del epitelio respiratorio y se asocia con un infiltrado inflamatorio local que consiste en linfocitos y macrófagos. Las personas immunodeprimidas muestran evidencias de lesión aguda y organizada durante infecciones prolongadas.

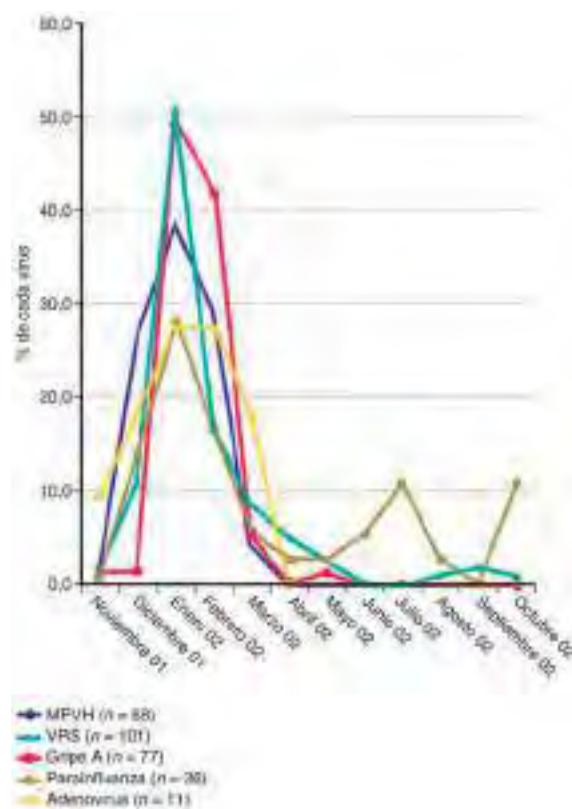


Fig. 288.1 Distribución temporal de los virus respiratorios en los niños hospitalizados con infecciones de las vías respiratorias bajas de noviembre de 2001 a octubre de 2002. Los datos se muestran como la proporción mensual detectada de cada virus. MPVH, metapneumovirus humano; VRS, virus respiratorio sincítial. (De Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, et al: Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children, Pediatr Infect Dis J 25:320-324, 2006.)

PATOGENIA

La infección se produce por la inoculación del virus en las vías respiratorias altas y puede propagarse con rapidez a las vías respiratorias bajas, pero no está claro si la diseminación se produce de célula a célula o por aspiración de secreciones infectadas a partir de las vías altas. Una forma grave de enfermedad de las vías respiratorias bajas, sobre todo con sibilancias, se produce en los primeros 12 meses de vida, época en la que las vías respiratorias tienen un diámetro muy pequeño y, por tanto, una resistencia elevada. Los anticuerpos neutralizantes del suero materno que atraviesan la placenta pueden proporcionar una protección relativa contra la enfermedad grave durante varias semanas o meses después del parto. Una vez que la infección está establecida, se sospecha que los linfocitos T citotóxicos reconocen y eliminan las células infectadas por el virus, lo que pone fin a la infección, pero también provoca un cierto grado de citopatología. Parece que el virus dispone de mecanismos específicos para inhibir las respuestas de los linfocitos T durante la infección aguda. Las personas con una predisposición subyacente a sufrir hiperreactividad de las vías respiratorias (incluidos los adultos) son susceptibles a presentar sibilancias intensas durante la reinfección en épocas posteriores de la vida, lo que sugiere que el MPVH puede causar hiperactividad del músculo liso, inflamación o aumento de la producción de moco en estas personas. La infección en personas por lo demás sanas se resuelve sin consecuencias aparentes a largo plazo en la mayoría de los casos. La infección por el MPVH se asocia a exacerbaciones del asma en etapas posteriores de la vida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

EL MPVH se asocia con el resfriado común (complicado con otitis media en alrededor del 30% de los casos) y con enfermedades de las vías respiratorias bajas, como bronquiolitis, neumonía, laringotraqueítis y exacerbación de una enfermedad reactiva de las vías respiratorias. El perfil de signos y síntomas causado por el MPVH es muy similar al originado por el VRS (tabla 288.1). Alrededor del 5-10% de las enfermedades de las vías respiratorias bajas en

Tabla 288.1

Manifestaciones clínicas del metapneumovirus humano en los niños

FRECUENTES (>50%)

Fiebre >38 °C
Tos
Rinitis, coriza
Sibilancias
Taquipnea, tiraje
Hipoxia (saturación de O₂ <94%)
Infiltrados o hiperinsuflación en la radiografía de tórax

MENOS FRECUENTES

Otitis media
Faringitis
Estertores

INFRECUENTES

Conjuntivitis
Disfonía
Encefalitis
Insuficiencia respiratoria mortal en niños inmunodeprimidos

un contexto ambulatorio en pacientes jóvenes por lo demás sanos se asocia a una infección por el MPVH, lo que supone el segundo puesto en incidencia, solo por detrás del VRS. Los niños con infección por el VRS o el MPVH requieren oxígeno suplementario y cuidados médicos intensivos con una frecuencia similar.

Alrededor del 50% de los casos de enfermedad de las vías respiratorias bajas en niños se producen en los primeros 6 meses de vida, lo que sugiere que la corta edad es un factor de riesgo fundamental para sufrir una enfermedad grave. Tanto los adultos jóvenes como los ancianos pueden tener una infección por el MPVH que requiera atención médica, incluida su hospitalización, pero las formas graves son mucho menos frecuentes en los adultos que en los niños pequeños. La enfermedad grave en pacientes pediátricos y mayores es más común en pacientes inmunodeprimidos o en aquellos con complicaciones por un nacimiento pretérmino, enfermedad cardíaca congénita y enfermedad neuromuscular y puede ser mortal. Un número significativo de pacientes adultos y pediátricos con exacerbación asmática tienen una infección por el MPVH; no está claro si el virus causa sibilancias a largo plazo. Se han descrito coinfecciones por el VRS y el MPVH; las coinfecciones pueden ser más graves, dando lugar a ingresos en unidades de cuidados intensivos pediátricos. Es difícil definir las verdaderas coinfecciones, ya que el genoma viral ARN puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en las secreciones respiratorias durante al menos varias semanas después de la enfermedad, incluso tras haber finalizado la excreción viral.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El virus puede visualizarse solo con microscopio electrónico; crece en cultivos primarios en monocapa de células de riñón de mono, células LLC-MK2 o líneas celulares Vero en los laboratorios de referencia o de investigación, aunque para un aislamiento eficaz se requiere un técnico de laboratorio experimentado. La microscopia de campo claro convencional de los cultivos en monocapa de células infectadas suele mostrar efectos citopáticos solo después de múltiples pasos en cultivo celular. Las características del efecto citopático no son lo suficientemente específicas como para poder identificar el virus tan solo con este método, ni siquiera por parte de un observador con experiencia. La técnica más sensible para la detección del MPVH en muestras clínicas es la RT-PCR, que suele realizarse con cebadores dirigidos contra genes virales conservados. La detección mediante esta modalidad también está disponible en algunas pruebas de PCR múltiple para paneles de virus respiratorios. Los análisis de RT-PCR en tiempo real ofrecen una mayor sensibilidad y especificidad, incluidos los que se han diseñado para detectar virus de las cuatro estirpes genéticas conocidas. Existen análisis directos de antígenos para la identificación del MPVH en las secreciones nasofaríngeas, pero son menos eficientes que la detección basada en ácidos nucleicos. Algunos laboratorios obtienen buenos resultados mediante tinción con inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales o policlonales para detectar el MPVH.

en secreciones nasofaríngeas y cultivos en *shell vial* o monocapa, con sensibilidades comunicadas que varían entre el 65 y el 90%. Un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos séricos contra el MPVH desde el momento agudo hasta el de convalecencia puede utilizarse en entornos de investigación para confirmar la infección.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En las zonas templadas, el diagnóstico debería sospecharse durante el final del invierno en los lactantes o los niños pequeños con sibilancias o neumonía y que tengan una prueba diagnóstica negativa para el VRS. Las enfermedades causadas por el VRS y el MPVH no pueden distinguirse por la clínica. Otros muchos virus respiratorios comunes, como parainfluenza, gripe, adenovirus, rinovirus, enterovirus y coronavirus pueden provocar una enfermedad similar en niños pequeños. Algunos de estos virus pueden identificarse por análisis genéticos mediante PCR o con métodos de cultivo convencionales. Las radiografías de tórax no son muy específicas, y en su mayoría muestran opacidades parahiliares, hiperinsuflación, atelectasia y, ocasionalmente, consolidación, pero no derrame pleural o neumotórax.

COMPLICACIONES

La coinfección con bacterias no es habitual en la infección por el MPVH. Es frecuente la complicación local de otitis media, probablemente como resultado de una disfunción de la trompa de Eustaquio causada por el virus.

TRATAMIENTO

En la actualidad no se dispone de tratamiento específico contra la infección por el MPVH. El tratamiento consiste en aplicar medidas de soporte similares a las utilizadas para el tratamiento de la infección por el VRS (v. cap. 287). La tasa de infección pulmonar bacteriana o de bacteriemia asociada con la infección por el MPVH no se ha definido por completo, pero se sospecha que es muy baja. Los antibióticos no suelen estar indicados en el tratamiento de los lactantes hospitalizados por una bronquiolitis o neumonía causada por el MPVH.

Cuidados de soporte

El tratamiento consiste en medidas de soporte, con una atención cuidadosa a la hidratación, la monitorización clínica del estado respiratorio mediante la exploración física y la medición de la saturación de oxígeno, el uso de oxígeno suplementario, tratamiento con cánulas nasales de alto flujo y presión positiva nasal continua en las vías respiratorias en una unidad de cuidados intensivos para pacientes con aumento del trabajo respiratorio y, si es necesario en el caso de insuficiencia respiratoria, ventilación mecánica.

PRONÓSTICO

La mayoría de los lactantes y los niños se recuperan de una infección aguda por el MPVH sin consecuencias aparentes a largo plazo. Muchos expertos creen que existe una asociación entre las infecciones graves por el MPVH en la lactancia y el riesgo de sibilancias recidivantes o el desarrollo de asma; sin embargo, no está claro si el virus provoca estos trastornos o si precipita las primeras manifestaciones.

PREVENCIÓN

El único método de prevención de la infección por el MPVH es la reducción de la exposición. Se recomienda adoptar precauciones de contacto durante el período de enfermedad asociada al MPVH entre los lactantes y los niños pequeños hospitalizados. Los pacientes con una infección confirmada por este virus deberían estar en habitaciones individuales o con una cohorte de pacientes infectados por el MPVH. Puede ser prudente atender a los pacientes infectados por el VRS en una cohorte separada de los pacientes infectados por el MPVH para evitar la coinfección, que puede estar asociada con mayor gravedad de la enfermedad. Las medidas preventivas consisten en limitar lo máximo posible la exposición a los ambientes contagiosos durante las epidemias anuales (guarderías) y poner énfasis en la higiene de las manos en todos los contextos (incluido el hogar), sobre todo durante los períodos en los que los contactos de los niños de alto riesgo tienen infecciones respiratorias. Sin embargo, los profesionales sanitarios deben recordar que la infección es universal en los primeros años de vida, por lo que la reducción de la exposición tiene más sentido durante los primeros 6 meses de vida, período en el que los lactantes tienen el mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 289

Adenovirus

Jason B. Weinberg y John V. Williams

Los adenovirus (ADV) son una causa común de enfermedad en el ser humano. La conjuntivitis es una enfermedad familiar asociada a ADV, pero estos virus también causan enfermedades de las vías respiratorias altas y bajas, faringitis, gastroenteritis y cistitis hemorrágica. Los ADV pueden provocar una enfermedad grave en huéspedes inmunodeprimidos. Los brotes de ADV se producen en comunidades y poblaciones cerradas, como el ámbito militar. No existen antivirales altamente eficaces aprobados contra los ADV. Se dispone de vacunas para los serotipos 4 y 7, pero solo se utilizan para las poblaciones militares.

ETIOLOGÍA

Los ADV son virus sin envoltura, con una cápside proteica icosaédrica. El genoma es un ADN bicatenario contenido en una partícula compleja formada con varias proteínas virales. La variabilidad antigenica en las proteínas de superficie del virión y la secuenciación genómica definen al menos 70 serotipos agrupados en siete especies. Estas difieren en su tropismo tisular y sus órganos diana, de modo que causan infecciones clínicas distintas (tabla 289.1). Los ADV pueden excretarse desde el sistema gastrointestinal durante períodos prolongados y causar infección persistente de las amígdalas y adenoides.

EPIDEMIOLOGÍA

Los ADV circulan en todo el mundo y provocan infecciones endémicas en huéspedes inmunocompetentes durante todo el año. Las infecciones asintomáticas son también habituales. Solo alrededor de un tercio de todos los serotipos de ADV humanos conocidos se asocian con enfermedad sintomática. Los serotipos con más prevalencia según estudios recientes son los ADV de tipo 3, 2, 1 y 5. Se producen epidemias de enfermedades respiratorias, faringitis y conjuntivitis (a menudo grave), sobre todo en escuelas y centros militares. Los brotes de enfermedad respiratoria febril por el ADV-4 y el ADV-7 son una fuente destacada de morbilidad en los cuarteles militares, con tasas de ataque que van desde el 25% a más del 90%. La propagación de ADV se produce por vía respiratoria y fecal-oral. Un factor destacado en la transmisión de ADV, sobre todo en epidemias, es la capacidad de la partícula viral para sobrevivir en objetos inanimados del entorno. Se han descrito brotes nosocomiales.

PATOGENIA

Los ADV se unen a receptores de la superficie celular y se internalizan por endocitosis. La acidificación del endosoma induce cambios estructurales en la cápside viral, lo que facilita la translocación del genoma viral al núcleo celular. La transcripción de ARN mensajero viral y la replicación genómica

se producen en el núcleo, donde también se unen las partículas de la progenie del virión. La lisis de la célula libera nuevas partículas infecciosas y causa daños de la mucosa epitelial, desprendimiento de restos celulares e inflamación. El ADV recluta neutrófilos, macrófagos y linfocitos *natural killer* en el foco de la infección e induce la liberación de citocinas y quimiocinas por parte de estas células. Por tanto, la respuesta inmunitaria del huésped contribuye a los síntomas de la infección vírica, pero los mecanismos específicos de la patogenia aún no se conocen con detalle. La especificidad estricta de cada especie de adenovirus ha impedido que los ADV se desarrollen en modelos animales, aunque un reciente trabajo con ADV en un modelo de ratón humanizado parece prometedor. También se han utilizado adenovirus de ratón para estudiar la patogenia de los ADV en modelos murinos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los ADV causan diversos síndromes clínicos comunes en huéspedes tanto inmunocompetentes como inmunodeprimidos. Estos síndromes son difíciles de distinguir de forma fiable de enfermedades similares causadas por otros patógenos, como el virus respiratorio sincitial (VRS), el metapneumovirus humano (MPVH), el rinovirus humano (RVH), el rotavirus, el estreptococo del grupo A y otros patógenos virales y bacterianos comunes.

Enfermedad respiratoria aguda

Las infecciones del sistema respiratorio son manifestaciones comunes de la infección por ADV en niños y adultos. Los ADV provocan un 5-10% de todas las enfermedades respiratorias infantiles. La primoinfección en lactantes puede presentarse con bronquiolitis o neumonía. La neumonía por ADV puede manifestarse con características más típicas de enfermedad bacteriana (infiltrados lobulares, fiebre alta, derrame paraneumónico). El ADV-14 se ha convertido en una causa importante de enfermedad respiratoria aguda grave en poblaciones militares y civiles, que en algunos casos han dado lugar a ingresos hospitalarios y a fallecimientos. La faringitis por ADV suele asociar síntomas de resfriado, dolor faríngeo y fiebre. El virus puede identificarse en el 15-20% de los niños con faringitis aislada, sobre todo en preescolares y lactantes.

Infecciones oculares

La conjuntivitis folicular común por ADV es autolimitada y no requiere tratamiento específico. Una forma más grave, denominada *queratoconjuntivitis epidémica*, afecta a la córnea y la conjuntiva. La fiebre faringoconjuntival es un síndrome específico que incluye fiebre, faringitis, conjuntivitis no purulenta y linfadenopatías cervicales y preauriculares.

Infecciones digestivas

El ADV puede detectarse en las heces del 5-10% de los niños con diarrea aguda. La mayoría de los casos de diarrea aguda son autolimitados, aunque existen formas graves. La infección entérica con ADV suele ser asintomática, y la eliminación del virus después de una infección aguda puede ser prolongada, por lo que el papel causal en estos episodios a menudo es incierto. Los ADV también pueden causar adenitis mesentérica.

Cistitis hemorrágica

La cistitis hemorrágica consiste en la aparición súbita de hematuria, disuria y urgencia miccional con cultivos bacterianos de orina negativos. El análisis de orina puede mostrar piuria estéril además de eritrocitos; la enfermedad aparece con más frecuencia en hombres jóvenes y se resuelve sin tratamiento en 1-2 semanas.

Otras complicaciones

Con menor frecuencia, los ADV se asocian con miocarditis, hepatitis o meningoencefalitis en personas inmunocompetentes.

Adenovirus en pacientes inmunodeprimidos

Las personas inmunodeprimidas, sobre todo los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y de órgano sólido, tienen un riesgo elevado de enfermedad grave por ADV. Estos pacientes pueden experimentar primoinfección por el ADV. También puede producirse la reactivación de un virus persistente en un receptor de trasplante y la transmisión del virus desde un donante de órganos. La insuficiencia orgánica por neumonía, hepatitis, gastroenteritis e infección diseminada se produce en especial en estos pacientes. La infección por ADV en los receptores de TCPH se suele manifestar como enfermedad pulmonar o diseminada en los primeros 100 días del trasplante. La cistitis hemorrágica producida por el ADV puede ser grave en los receptores de TCPH. Las infecciones por ADV en los receptores de trasplante de órgano sólido

Tabla 289.1 Serotipos de adenovirus con las infecciones asociadas

ESPECIE	SEROTIPO	FOCO DE INFECCIÓN PREFERENTE
A	12, 18, 31, 61	Digestivo
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55, 66	Respiratorio; renal/epitelio del sistema urinario
C	1, 2, 5, 6, 57	Respiratorio
D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36, 39, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 63-67	Ocular
E	4	Respiratorio
F	40, 41	Digestivo
G	52	Digestivo

suelen afectar al órgano transplantado. Los niños inmunodeprimidos presentan un riesgo mayor que los adultos inmunodeprimidos de infección complicada por ADV, supuestamente por la falta de inmunidad preexistente. Otros factores de riesgo son los injertos deplecionados de linfocitos T, la inmunosupresión de alto nivel y la presencia de enfermedad de injerto contra huésped. Algunos expertos recomiendan una estrategia de cribado preventivo para detectar y tratar la infección por ADV de forma precoz en pacientes inmunodeprimidos, para impedir la diseminación y la enfermedad grave en esta población vulnerable, aunque no existe una terapia antiviral altamente eficaz.

DIAGNÓSTICO

Se puede sospechar que los ADV son la etiología de una enfermedad a partir de múltiples características epidemiológicas o clínicas, pero ninguna de ellas es lo bastante específica para establecer el diagnóstico con firmeza. La frecuencia de propagación asintomática del virus dificulta a veces señalar que el virus es la causa. La mayoría de los serotipos de ADV crecen bien en cultivo, aunque este método requiere varios días, por lo que no es útil para la identificación temprana. Las células de muestras respiratorias u oculares pueden analizarse mediante tinción inmunofluorescente con anticuerpos para detectar proteínas del ADV. Los inmunooanálisis enzimáticos disponibles comercialmente pueden usarse para detectar rápidamente el ADV en muestras de pacientes, habitualmente en las heces. Las técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permiten un diagnóstico rápido, sensible y específico, y son más útiles clínicamente para el tratamiento de infecciones atribuidas a ADV en huéspedes inmunodeprimidos. En estos pacientes, la determinación del *número de copias del genoma del ADV* mediante PCR en tiempo real puede facilitar el diagnóstico y las determinaciones repetidas pueden facilitar la valoración de la respuesta del paciente al tratamiento. Los análisis moleculares múltiples capaces de identificar el ADV además de otros patógenos están cada vez más disponibles y son útiles para el diagnóstico rápido. La serología solo suele ser útil en investigaciones epidemiológicas.

COMPLICACIONES

La neumonía por ADV puede provocar insuficiencia respiratoria que precise ventilación mecánica, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Las neumonías bacterianas secundarias no parecen ser tan comunes tras la infección por ADV como lo son tras la gripe, pero los datos que respaldan este hecho aún son limitados. La neumonía grave por ADV se ha vinculado a enfermedad pulmonar crónica y bronquiolitis obliterante en una minoría de casos. La queratoconjuntivitis epidémica es una forma de infección por ADV que afecta la vista. Casi cualquier forma de infección por ADV puede ser mortal en receptores de TCFH o de órganos sólidos. Los receptores de TCFH con cistitis hemorrágica pueden desarrollar anemia grave refractaria que requiera transfusiones de sangre repetidas. Se ha descrito una mortalidad de hasta el 60-80% en receptores de trasplante con enfermedad diseminada o neumonía por ADV.

TRATAMIENTO

El tratamiento de soporte es el elemento fundamental en la mayoría de los casos. Los pacientes con conjuntivitis grave por ADV deberían ser evaluados por un oftalmólogo. Ningún tratamiento antiviral específico ha demostrado producir un beneficio clínico evidente. El cidofovir, análogo nucleosídico, tiene actividad *in vitro* contra la mayoría de los serotipos de ADV. El cidofovir se utiliza por vía tópica para tratar la queratoconjuntivitis epidémica, aunque a menudo se prescriben corticoides tópicos en una fase posterior de la enfermedad para limitar el componente inflamatorio. El cidofovir puede utilizarse por vía intravenosa para infecciones en pacientes inmunodeprimidos. Este antiviral es muy nefrotóxico; sin embargo, la hidratación, la administración simultánea de probenecid y la posología semanal pueden disminuir esta nefrotoxicidad. Diversos estudios clínicos sugieren que el cidofovir presenta cierto beneficio, pero no hay ensayos clínicos aleatorizados controlados prospectivos en el tratamiento de la infección por ADV. Además, no hay directrices ni recomendaciones terapéuticas oficiales. El derivado del cidofovir, el brincidofovir, se tolera mejor que el cidofovir y parece ser prometedor como enfoque para la prevención y el tratamiento de la enfermedad por ADV en pacientes inmunocomprometidos, pero la experiencia sigue siendo limitada. También se han descrito casos aislados de beneficio tras el uso de inmunoglobulina intravenosa. La inmunoterapia de adopción, mediante infusión de linfocitos T específicos del ADV, puede aportar ciertos beneficios en los pacientes inmunodeprimidos con infecciones potencialmente mortales por ADV, pero esta medida aún no se ha estandarizado.

PREVENCIÓN

La transmisión ambiental y por fómites del ADV ocurre fácilmente; por tanto, ciertas medidas sencillas, como el lavado de manos y la limpieza, reducen su propagación. Los ADV son muy inmunógenos y se han utilizado como vectores de terapia génica y en vacunas para otros patógenos, como el paludismo y el VIH, aunque en la actualidad no se dispone de ninguna vacuna específica contra ADV para uso rutinario. Las vacunas con virus vivos atenuados para los serotipos ADV-4 y ADV-7 se utilizaron de forma eficaz en militares estadounidenses desde 1970 hasta 1999. El cese de su uso motivó brotes generalizados en cuarteles, por lo que se reintrodujeron en el ámbito militar.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 290

Rinovirus

Santiago M.C. Lopez y John V. Williams

Los rinovirus humanos (RVH) son la causa más frecuente de **resfriado común** en adultos y niños. Aunque en su momento se pensó que los RVH solo causaban resfriado común, ahora se sabe que se asocian con infecciones de las vías respiratorias bajas. Muchos RVH no crecen en cultivo. Estudios recientes de herramientas de diagnóstico molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han revelado que los RVH son una de las causas principales de enfermedad respiratoria infantil de cualquier gravedad.

ETIOLOGÍA

Los RVH son miembros de la familia Picornaviridae («pico» = pequeño; «rna» = genoma de ARN). Se han identificado unos 100 serotipos mediante métodos tradicionales de tipificación viral con antisero inmune; se clasifican en especies RVHA, RVHB y, recientemente, RVHC, según su similitud de secuencia genética. Los RVHC pueden detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), pero se han cultivado exclusivamente con métodos altamente específicos. El análisis de la secuencia genética demuestra que el RVHC es una especie distinta desde el punto de vista genético. El incremento del número de RVH comunicados en estudios recientes basados en PCR puede deberse en parte a la detección de estos RVHC previamente desconocidos y a una detección optimizada de cepas conocidas de RVHA y RVHB.

EPIDEMIOLOGÍA

Los rinovirus se distribuyen por todo el mundo, y no hay una correlación consistente entre los serotipos y las características epidemiológicas o clínicas. Varios estudios sugieren que los RVHC pueden asociarse más estrechamente a infección de las vías respiratorias bajas y asma que otros RVH, pero la gravedad general de la enfermedad no aumenta. Muchos tipos pueden circular simultáneamente en una comunidad y, a su vez, determinadas cepas de RVH pueden aislarse durante estaciones epidémicas consecutivas, lo que sugiere su persistencia en una comunidad durante un periodo prolongado. En climas templados, la incidencia de infección por RVH tiene picos en otoño y primavera, pero estas infecciones se producen durante todo el año. Los RVHC parecen tener una variabilidad estacional, intercambiando su predominio con el RVHA. Los RVH son el principal detonante infeccioso de crisis asmáticas en los niños pequeños; muchos estudios han descrito un fuerte incremento de ataques asmáticos en este grupo de edad cuando se inicia la escuela en otoño. La máxima incidencia de infección por RVH en los trópicos se produce durante la temporada de lluvias, de junio a octubre.

Los RVH están presentes en altas concentraciones en las secreciones nasales y pueden detectarse en las vías respiratorias inferiores. Las partículas de RVH no están envueltas y son bastante resistentes, con persistencia durante varias horas en las secreciones sobre las manos u otras superficies como teléfonos, interruptores, pomos y estetoscopios. Los estornudos y la tos son métodos ineficaces de transmisión. La transmisión ocurre cuando

las secreciones infectadas que se transportan en los dedos contaminados se transfieren a la mucosa nasal o conjuntival. Los RVH están presentes en los aerosoles producidos al hablar, toser y estornudar. Los niños son el reservorio principal de estos virus.

PATOGENIA

La mayoría de los RVH infectan las células epiteliales respiratorias a través de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), pero algunas cepas de RVH utilizan el receptor de lipoproteínas de baja densidad. El receptor de la RVHC es el miembro 3 de la familia relacionada con las cadherinas (CDHR3). Sin embargo, los distintos alelos genéticos de esta proteína confieren una susceptibilidad diferente a la infección por RVHC. La infección comienza en la nasofaringe y se extiende a la mucosa nasal y, en algunos casos, alcanza las células epiteliales bronquiales de las vías respiratorias inferiores. Los rinovirus no causan una lesión celular directa, por lo que se piensa que muchos de los efectos patógenos se deben a la respuesta inmunitaria del huésped. Las células epiteliales infectadas liberan citocinas y quimiocinas, que inducen un aflujo de neutrófilos a las vías respiratorias superiores. Parece que los mecanismos inmunitarios, tanto innatos como adaptativos, son relevantes en la patogenia y eliminación de la infección por RVH. La inmunoglobulina (Ig) A nasal específica para RVH puede detectarse 3 días después de la infección, seguida a los 7-8 días de la producción de IgM e IgG. La IgG neutralizante contra el RVH puede impedir o limitar la gravedad de la enfermedad en caso de reinfección. Sin embargo, la protección cruzada por anticuerpos de diferentes serotipos de RVH tiene una amplitud y duración limitadas, permitiendo la recurrencia de infecciones. La exposición a alérgenos y los valores elevados de IgE predisponen a los pacientes con asma a padecer síntomas respiratorios más graves en respuesta a la infección vírica. Las anomalías de la respuesta celular del huésped contra esta infección pueden provocar una apoptosis alterada con un aumento de la replicación viral; esto puede causar síntomas graves y prolongados en personas con asma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las infecciones por RVH son sintomáticas, pero muchas son asintomáticas. Sin embargo, la infección por RVH sintomática induce una respuesta inmunitaria en sangre mucho más robusta que la infección asintomática. Los síntomas típicos son estornudos, congestión nasal, rinitis y dolor faríngeo, que aparecen tras un periodo de incubación de 1-4 días. La tos y la disfonía están presentes en un tercio de los casos. La fiebre es menos común que con otros virus respiratorios habituales, como el de la gripe, el virus respiratorio sincitial y el metapneumovirus humano. Los niños suelen mostrar síntomas más graves y de mayor duración; el 70% de ellos aún presenta síntomas a los 10 días, en comparación con el 20% de los adultos. Los virus se pueden excretar hasta durante 3 semanas.

Los RVH son los microorganismos más prevalentes asociados con sibilancias agudas, otitis media y hospitalización por enfermedades respiratorias en niños. Son una causa destacada de neumonía grave y exacerbación de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica en adultos. Las hospitalizaciones asociadas a RVH son más frecuentes en lactantes de corta edad que en niños mayores o con antecedentes de sibilancias o asma. La infección por RVH en huéspedes immunodeprimidos puede ser potencialmente mortal. Ciertas especies de RVH, como el RVHC, pueden ser más patógenas que otras.

DIAGNÓSTICO

El rendimiento del cultivo de RVH es relativamente bajo y además es muy laborioso; el RVHC solo se ha cultivado en cultivos de células epiteliales primarias de vías respiratorias polarizadas, un método sumamente especializado. En la actualidad se dispone de métodos de diagnóstico comerciales sensibles y específicos basados en RT-PCR. Sin embargo, como la RT-PCR comercialmente disponible no diferencia los tipos de RVH, puede ser difícil distinguir una propagación persistente a partir de una infección adquirida recientemente. Se debe tener en cuenta que la infección por RVH puede ser asintomática y que la presencia del virus no siempre demuestra que sea la causa de la enfermedad. El estudio serológico no es práctico, debido a la gran cantidad de serotipos de RVH. El diagnóstico clínico de sospecha en función de los síntomas y la estacionalidad no es específico, dado que muchos otros virus provocan enfermedades similares. Las técnicas de detección rápida de RVH podrían disminuir el uso de antibióticos o procedimientos innecesarios.

COMPLICACIONES

Las posibles complicaciones de infección por RVH consisten en sinusitis, otitis media, exacerbación del asma, bronquiolitis, neumonía y, de forma

excepcional, el fallecimiento. Las sibilancias asociadas a RVH durante la lactancia suponen un factor de riesgo significativo para el desarrollo de asma infantil. Este efecto parece permanecer hasta la edad adulta, pero no se han dilucidado los mecanismos subyacentes. En un estudio a gran escala se determinó que las variantes genéticas en el locus 17q21 se asociaban a asma en niños que habían experimentado enfermedades con sibilancias por el RVH durante la lactancia. Un estudio prospectivo en una cohorte de prematuros mostró que un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen que codifica el receptor de la vitamina D se asociaba con el desarrollo de infección de las vías respiratorias inferiores por RVH. Se necesitan más estudios para determinar los múltiples factores genéticos y ambientales que contribuyen al asma asociado al RVH.

TRATAMIENTO

Las medidas de soporte son el tratamiento fundamental de la infección por RVH. Los síntomas de esta infección suelen tratarse con analgésicos, descongestivos, antihistamínicos o antitusígenos. Los datos sobre la eficacia de dichos medicamentos antitárrales sin receta son limitados. Si se sospecha con fuerza o se diagnostica una sobreinfección bacteriana, los antibióticos pueden estar indicados. Los antibióticos no son apropiados para las infecciones no complicadas de las vías respiratorias superiores. No se han desarrollado vacunas debido a los numerosos serotipos y la escasa protección cruzada entre ellos.

PREVENCIÓN

El lavado de manos adecuado sigue siendo el pilar para la prevención de la infección por RVH; esta recomendación debe recalcarse con frecuencia, sobre todo en los niños pequeños, dado que son los «vectores» principales de la enfermedad. Una vacuna polivalente inactivada se mostró prometedora en un modelo de primate no humano, pero no hay vacunas o antivirales autorizados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 291 Coronavirus

Kevin W. Graepel y Mark R. Denison

El papel que se atribuye a los coronavirus como patógenos humanos es cada vez mayor. Provocan hasta el 15% de los casos de resfriado común y están implicados en enfermedades más graves como laringotraqueítis, exacerbaciones de asma, bronquiolitis y neumonía. Además, hay pruebas de que los coronavirus pueden causar enteritis o colitis ulcerosa en recién nacidos y lactantes. Puede que se haya minusvalorado su papel como causa de meningitis o encefalitis. Cuatro coronavirus son endémicos en el ser humano: los coronavirus humanos (CoV) 229E, OC43, NL63 y HKU1. Además, dos epidemias de coronavirus previamente conocidos provocaban una dificultad respiratoria grave y tasas de mortalidad elevadas entre los individuos infectados. El descubrimiento de que el **síndrome respiratorio agudo grave (SARS)** se debe a un nuevo coronavirus humano (**SARS-CoV**) y del **coronavirus que provoca el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)**, ha demostrado que estos nuevos virus pueden infectar al ser humano a partir de vectores zoonóticos como los murciélagos y los camellos.

ETIOLOGÍA

Los coronavirus son virus con envoltura, de mediano-gran tamaño (80-220 nm) y con el genoma de ARN monocatenario de sentido positivo más extenso conocido. Estos virus codifican la proteína nsp14-ExoN, que fue la primera enzima correctora de pruebas de ARN conocida y probablemente la responsable del genoma grande y complejo del coronavirus. Los coronavirus reciben su nombre por sus proyecciones proteicas superficiales características en forma de espiga, que dan aspecto de corona en microscopía electrónica de tinción negativa. La organización taxonómica tradicional de los coronavirus ha distinguido tres grupos (1-3) en función

de relaciones antigenicas. Esto se ha cambiado a un sistema de letras basado en relaciones genómicas filogenéticas. El grupo 1 de coronavirus (alfa: α) incluye el HCoV-229E y el HCoV-NL63; el grupo 2 (beta: β) incluye cuatro patógenos humanos y normalmente se divide en cuatro linajes sin un reconocimiento taxonómico formal. El HCoV-OC43 y el HCoV-HKU1 están en el linaje A, mientras que el SARS-CoV está en el linaje B. Los linajes C y D constaban exclusivamente de coronavirus de murciélagos, hasta el descubrimiento del MERS-CoV, que se alinea en el linaje C. Los gammacoronavirus y los deltacoronavirus incluyen exclusivamente patógenos no humanos.

La atención internacional se centró en los coronavirus durante el brote de SARS, que fue responsable de más de 800 fallecimientos en 30 países. Se comprobó que el SARS-CoV, un coronavirus novedoso en el momento de la epidemia, era el responsable del SARS. La detección de coronavirus parecidos en un mercado de ganado vivo en la provincia de Guangdong, en el sudeste de China, junto con la prueba serológica de exposición en los manipuladores de alimentos de dicho mercado, sugiere que este tipo de mercados han facilitado la propagación del SARS-CoV a los seres humanos desde un reservorio animal. Estudios posteriores identificaron coronavirus parecidos al del SARS en muestras fecales procedentes de murciélagos con nariz en herradura chinos asintomáticos que guardan una relación estrecha con el SARS-CoV, pero no son precursores directos y son capaces de infectar células humanas. Así pues, aunque parece que los murciélagos son reservorios de precursores similares al SARS, aún está por identificar el antecedente preciso del SARS-CoV.

Se aisló otro coronavirus nuevo, el MERS-CoV, a partir de un hombre con neumonía aguda e insuficiencia renal en Arabia Saudí. Hasta el 1 de marzo de 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) había registrado casi 2.000 casos confirmados de MERS, con casi 700 muertes en todo el mundo (aproximadamente, un 35% de tasa de mortalidad). El MERS-CoV difiere del SARS-CoV por el hecho de que parece menos contagioso, aunque se ha documentado la transmisión entre seres humanos. El MERS-CoV utiliza una dipeptidil peptidasa 4 y una molécula de adhesión celular similar al antígeno carcinoembriionario 5 como su receptor y coreceptor celular, respectivamente; el SARS-CoV utiliza ACE-2. Gracias a esta especificidad de receptor, el MERS-CoV es capaz de infectar a células de varios linajes animales, como seres humanos, cerdos y murciélagos, lo que sugiere la posibilidad de movimiento entre varias especies.

EPIDEMIOLOGÍA

Los últimos estudios de seroprevalencia demostraron que la seropositividad para 229E y OC43 se incrementa rápidamente durante la primera infancia, de modo que, a principios de la edad adulta, el 90-100% de las personas son seropositivas. Aunque se dispone de menos información para HKU1 y NL63, los estudios realizados demuestran patrones similares de seroconversión para estos virus en las primeras fases de la infancia. A pesar de que se observa cierto grado de protección específica frente a una cepa tras la infección reciente, las reinfecciones son comunes y se producen a pesar de la presencia de anticuerpos específicos para la cepa causal. Las tasas de ataque son similares en diversos grupos de edad. Aunque las infecciones ocurren durante todo el año, hay un pico durante el invierno y principios de la primavera para cada uno de los HCoV. En Estados Unidos se han producido brotes de OC43 y 229E en ciclos alternantes de 2-3 años. Varios estudios independientes sobre la etiología viral en infecciones de las vías respiratorias altas y bajas durante el mismo período, pero de diferentes lugares y países, han confirmado la distribución global de todos los coronavirus humanos conocidos. Tanto los cultivos previos como los estudios con reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple han demostrado que los coronavirus producen coinfección junto con otros virus respiratorios, incluido el virus respiratorio sincitial (VRS), adenovirus, rinovirus o metapneumovirus humano. Los estudios en voluntarios demostraron que el OC43 y el 229E se transmiten sobre todo por vía respiratoria. Parece que la propagación por gotitas es la más importante, aunque también puede producirse propagación en aerosoles.

No se han identificado casos naturales o adquiridos en el laboratorio de SARS-CoV desde 2004, pero los mecanismos de introducción, propagación y de enfermedad siguen siendo importantes para la transmisión potencial de la enfermedad entre los seres humanos. El modo principal de transmisión del SARS-CoV es mediante contacto directo o indirecto de las mucosas con gotitas o fómites contagiosos. La transmisión por aerosol era menos frecuente y se producía principalmente en el contexto de la intubación endotraqueal, la broncoscopia o el tratamiento con medicación en aerosoles. No parecía que la transmisión fecal-oral fuese un modo de transmisión eficiente, pero puede que se haya producido por la diarrea profusa observada en algunos pacientes. Aún está por determinar la estacionalidad del SARS-CoV. Este virus no es muy contagioso,

y normalmente por cada adulto infectado se producen solamente de dos a cuatro casos secundarios. Durante la epidemia del SARS, un número pequeño de individuos infectados, «superpropagadores», transmitieron la infección a un número mucho mayor de personas, pero se desconoce el mecanismo para este grado de propagación tan alto. Por el contrario, las personas con enfermedad leve, como los niños menores de 12 años, rara vez transmiten la infección a otros. La infectividad guarda relación con el estadio de la enfermedad; la transmisión se producía exclusivamente durante la enfermedad sintomática. Durante el brote de 2003, la mayoría de individuos con infección por SARS-CoV ingresaron en el hospital a los 3-4 días del comienzo de los síntomas. Consecuentemente, la mayoría de las infecciones posteriores ocurrieron dentro del hospital e implicaron a profesionales sanitarios u otros pacientes ingresados.

Hasta el 1 de marzo de 2017, la OMS había registrado casos de MERS-CoV en 27 países, todos ellos relacionados con exposiciones en la península arábiga (aproximadamente, un 80% en Arabia Saudí). Aunque la ruta de transmisión entre los animales y los humanos no se entiende completamente, se propone que el MERS-CoV ha entrado repetidamente en la población humana a través del contacto con las secreciones respiratorias de los camellos y dromedarios y posiblemente con los productos crudos de los camellos (p. ej., la leche no pasteurizada). Los anticuerpos contra el MERS-CoV se encuentran en los dromedarios de todo Oriente Medio, y se han encontrado cepas idénticas a las de los aislamientos humanos de MERS-CoV en camellos de Egipto, Omán, Qatar y Arabia Saudí. Estas cepas no parecen ser altamente patógenas o virulentas en los camellos y probablemente han circulado en los dromedarios durante más de 30 años. A pesar de la transmisión zoonótica bien documentada, la mayoría de los casos notificados se producen por transmisión entre personas en entornos sanitarios, incluidos los brotes en Jordania, Corea del Sur y Arabia Saudí en 2015 y 2016. Los factores de riesgo para brotes nosocomiales del virus MERS-CoV incluyen servicios de emergencia superpoblados, retraso en el diagnóstico o aislamiento y prácticas deficientes en el control de la infección. La transmisión se produce muy probablemente a través de las gotas respiratorias y, por tanto, el riesgo es mayor durante procedimientos que generen aerosoles. Fuera de los entornos de atención de la salud, la transmisión entre personas se ha documentado con poca frecuencia y se asocia principalmente con el contacto cercano dentro de los hogares. Todavía no se ha informado de ninguna transmisión sostenida entre personas.

PATOGENIA DEL SARS Y EL MERS

La enfermedad grave en el SARS y el MERS probablemente resulta tanto del daño virológico directo como de la inmunopatología subsiguiente. Los estudios realizados con el SARS-CoV en cultivos de células epiteliales de las vías respiratorias humanas indican que las células ciliadas son los objetivos principales del virus, mientras que el MERS-CoV infecta preferentemente células del epitelio bronquial, neumocitos tipo I y tipo II, y células del endotelio vascular. Se pueden detectar cargas virales sustanciales en el tracto respiratorio inferior y en la sangre con ambos virus. Sin embargo, la progresión tardía a una enfermedad grave parece ser independiente de la cantidad y el momento de la viremia. Por tanto, la respuesta inmunitaria excesiva del huésped probablemente presente un papel importante en la progresión a enfermedad de las vías respiratorias inferiores y al síndrome de dificultad respiratoria agudo. Las infecciones por CoV se asocian a la síntesis de citocinas inflamatorias y al reclutamiento de células inflamatorias. Las funciones que desempeñan las células inflamatorias son controvertidas, con los linfocitos T citotóxicos y los macrófagos implicados de forma variable en la protección inmunitaria y la inmunopatología. La recapitulación de las características clínicas humanas en modelos animales de infección por el MERS-CoV sigue siendo un desafío, pero se están desarrollando nuevos modelos prometedores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones respiratorias

Hasta el 50% de las infecciones respiratorias por OC43 y 229E pueden ser asintomáticas. Los coronavirus son responsables de hasta el 15% de los resfriados comunes y pueden producir una enfermedad mortal. Los síntomas causados por coronavirus humanos son indistinguibles de los provocados por rinovirus y otros virus respiratorios. El período de incubación tiene un promedio de 2-4 días, y los síntomas suelen durar 4-7 días. Los síntomas más comunes consisten en rinorrea, tos, dolor faríngeo, malestar general y cefalea. La fiebre puede ser más frecuente de lo que antes se creía y aparece hasta en el 60% de los casos. El coronavirus NL63 está implicado como causa de laringotraqueítis en niños menores de 3 años. Las infecciones por coronavirus se han relacionado con episodios de sibilancias en niños asmáticos, aunque

con una menor frecuencia y gravedad que las infecciones por rinovirus y el VRS. También se han descrito infecciones de vías respiratorias bajas, como bronquiolitis y neumonía, en adultos y niños inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Como ocurre con el VRS o rinovirus, la detección de coronavirus en casos de infección respiratoria alta suele asociarse con frecuencia con otitis media aguda y aislamiento del virus en el líquido del oído medio.

Secuelas no respiratorias

Existe una cierta evidencia sobre el papel de los coronavirus en patología digestiva, sobre todo en niños pequeños. Se han detectado partículas similares a coronavirus mediante microscopía electrónica en las heces de lactantes con gastroenteritis no bacteriana. Además, varios brotes de enfermedad gastrointestinal, caracterizados por diarrea, hematoquecia, distensión abdominal, aspirado gástrico bilioso y enterocolitis necrosante clásica, aparecidos en unidades de cuidados intensivos (UCI) neonatales, también se han asociado con la presencia de partículas similares a coronavirus en las heces. En niños mayores y adultos se han observado virus semejantes a coronavirus con una frecuencia similar en personas sintomáticas y asintomáticas, lo que dificulta la distinción entre patógenos y saprofitos del sistema gastrointestinal. El papel de los coronavirus en la etiología de enfermedades neurológicas en animales es bien conocido, como la encefalitis desmielinizante, pero su relación causal con estas enfermedades en el ser humano sigue siendo controvertida. Se han detectado virus por cultivo, mediante hibridación *in situ* y con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tejido cerebral de algunos pacientes con esclerosis múltiple. El coronavirus humano OC43 se ha detectado mediante RT-PCR en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en la nasofaringe de un niño con encefalomielitis diseminada aguda. Sin embargo, también se ha recuperado ARN de coronavirus a partir del LCR y del tejido cerebral de adultos sin enfermedad neurológica.

Coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave

Las infecciones por SARS-CoV constaban de una fase de replicación viral y de una fase inmunológica. Durante la primera se producía un incremento progresivo de la carga viral que alcanzaba su máximo en la 2.^a semana de la enfermedad. La aparición de anticuerpos específicos coincidía con la replicación viral máxima. El deterioro clínico en las semanas 2.^a y 3.^a de la enfermedad se caracterizaba por una disminución de la carga viral y signos de lesión tisular, probablemente secundarios a inmunidad por citocinas. No se ha aclarado el motivo por el que niños menores de 12 años presentan una enfermedad más leve. En los estudios serológicos y epidemiológicos se sugiere que las infecciones asintomáticas por SARS-CoV son infrecuentes. El periodo de incubación oscilaba entre 1-14 días, con una media de 4-6 días. Las manifestaciones clínicas eran inespecíficas y consistían sobre todo en fiebre, tos, malestar, coriza, escalofríos o temblores, cefalea y mialgias. La coriza era más frecuente en los niños de menos de 12 años, mientras que los síntomas sistémicos se observaban más a menudo en los adolescentes. Algunos niños pequeños no manifestaban síntomas respiratorios. Los síntomas digestivos, como diarrea, náuseas y vómitos, aparecían hasta en el 30% de los casos. La evolución clínica del SARS-CoV variaba en función de la edad. Los adultos mostraban un grado de afectación mayor, con fiebre, tos, escalofríos, mialgias, malestar general y cefaleas. Tras una mejoría inicial al final de la 1.^a semana, la fiebre volvía a aparecer y desarrollaban dificultad respiratoria, con disnea, hipoxia y diarrea. Estos síntomas progresaban en el 20% de los pacientes hacia una dificultad respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria. El 6,9% de los casos presentaba insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda histológica, probablemente como consecuencia de una lesión renal hipóxica. De los pacientes con SARS, el 28,8% tenía anomalías en el análisis de orina, detectándose genoma viral mediante RT-PCR. Por el contrario, los niños menores de 12 años presentaban una enfermedad inespecífica, relativamente leve, y solo una minoría de los casos experimentaba una afección importante de las vías respiratorias bajas, con una duración típica de menos de 5 días. No se produjo ningún caso de fallecimiento ni de síndrome de dificultad respiratoria aguda en niños menores de 12 años por la infección por el SARS-CoV. La gravedad en los adolescentes se correlacionaba de forma directa con la mayor edad; la hipoxemia y la dificultad respiratoria se observaron en el 10-20% de los pacientes, un tercio de los cuales recibió ventilación mecánica. La tasa de mortalidad secundaria a la infección por el SARS-CoV del brote de 2003 fue del 10-17%. No se produjo ningún fallecimiento pediátrico. La tasa de mortalidad estimada en función de la edad variaba desde menos del 1% para los menores de 20 años a más del 50% para los mayores de 65 años.

Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio

El periodo de incubación del MERS-CoV es de 2-14 días. El síndrome generalmente se presenta con características clínicas inespecíficas típicas de las enfermedades respiratorias febres agudas, e incluye fiebre de bajo grado, rinitis, dolor de garganta y mialgias. En los casos levemente sintomáticos, los hallazgos radiográficos son generalmente normales. La enfermedad grave se caracteriza por el síndrome de dificultad respiratoria aguda con afectación del espacio aéreo multilobular, opacidades en vidrio esmerilado y derrames pleurales ocasionales en la radiografía. El tiempo medio entre la hospitalización y el traslado a la UCI en la enfermedad crítica es de 2 días. Los factores de riesgo para la enfermedad grave son edad de más de 50 años y comorbilidades como obesidad, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal terminal, cáncer e inmunosupresión. No se han identificado los factores de riesgo genéticos específicos del huésped. La variación de los resultados clínicos no parece explicarse por la variabilidad de la secuencia específica de la cepa viral. Al igual que con el SARS, las manifestaciones extrapulmonares son comunes en la enfermedad grave por el MERS. Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea se presentan en una tercera parte de los pacientes, y se ha documentado una lesión renal aguda en la mitad de los pacientes en estado crítico. En tres casos se han observado manifestaciones neurológicas similares a la encefalitis. Los análisis de laboratorio generalmente detectan leucopenia y linfopenia, y de forma ocasional trombocitopenia, anemia y elevación de aminotransferasas. La tasa de mortalidad de los casos permanece en un 35%, aunque la verdadera incidencia de la infección por el MERS-CoV es probablemente subestimada por los datos existentes. La mayoría de los pacientes han sido adultos, aunque se han infectado niños de tan solo 9 meses. No se sabe si los niños son menos susceptibles al virus MERS-CoV o si presentan un cuadro clínico diferente.

DIAGNÓSTICO

Antes no existían pruebas de diagnóstico específicas para las infecciones por coronavirus en la mayoría de los contextos clínicos. El uso de cebadores conservados de PCR para coronavirus en paneles de diagnóstico viral mediante RT-PCR múltiple permite detectar estos virus con relativa sensibilidad. El cultivo viral a partir de muestras clínicas primarias sigue suponiendo un reto para los CoV HKU1, OC43, 229E y NL63, aunque tanto el SARS-CoV como el MERS-CoV pueden crecer satisfactoriamente en cultivos de muestras respiratorias. El diagnóstico serológico mediante fijación del complemento, neutralización, inhibición de la hemaglutinación, inmunoanálisis enzimático o inmunotransferencia de Western se ha utilizado en el ámbito de la investigación. El diagnóstico de la infección por SARS-CoV puede confirmarse mediante análisis serológicos, detección del ARN viral con RT-PCR o por aislamiento del virus en cultivo celular. La serología es el método diagnóstico más fiable, con una sensibilidad y especificidad próximas al 100%, pero no se detectan anticuerpos hasta 10 días después del inicio de los síntomas, y la seroconversión de la IgG puede retrasarse hasta 4 semanas. Además, la epidemia del SARS condicionó la inclusión de los cebadores con coronavirus conservados en numerosos análisis diagnósticos de PCR múltiple para que pudieran detectarse con más facilidad estos virus.

El diagnóstico del MERS-CoV debe estar guiado por las características clínicas y en relación con la epidemiología. El pilar para la confirmación de laboratorio de la infección por el MERS-CoV es la RT-PCR en tiempo real. El cribado debe dirigirse a la región anterior del gen de la envoltura (upE), seguido de la confirmación con un análisis dirigido al marco de lectura abierta 1a. La mejor sensibilidad diagnóstica se logra a partir de muestras de las vías respiratorias inferiores recogidas durante la primera semana de la infección, aunque el ARN del MERS-CoV se puede detectar en muestras de las vías respiratorias superiores y de sangre. Alternativamente, la seroconversión puede ser documentada mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, seguido de una microscopía de inmunofluorescencia. Las muestras preferidas para todos los coronavirus endémicos y emergentes son las respiratorias (torundas o aspirados nasofaríngeos), aunque en el contexto de un posible coronavirus nuevo, el suero y las heces pueden dar resultados positivos.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

La gran mayoría de las infecciones por coronavirus son autolimitadas, aunque la infección puede persistir y en múltiples modelos animales se produce su propagación con una sintomatología escasa o nula. No se dispone de fármacos antivirales para su uso clínico contra los coronavirus, a pesar de que las estrategias dirigidas contra proteasas conservadas y polimerasas de coronavirus han demostrado bloquear su replicación *in vitro* y están en la línea de desarrollo de fármacos. Por tanto, el tratamiento

de la infección por el SARS-CoV es sobre todo de soporte. El papel de los fármacos antivirales e inmunomoduladores sigue sin ser concluyente, aunque hay varios ensayos clínicos en curso. La ribavirina se usó de forma generalizada en el brote de 2003, pero su utilidad es cuestionable, dada su escasa actividad *in vitro* contra el SARS-CoV en concentraciones con relevancia clínica. La identificación de la exonucleasa nsp14 correctora de pruebas en múltiples coronavirus sugiere que dicha actividad puede ser importante en la resistencia a los nucleósidos antivirales y los mutágenos del ARN, como la ribavirina. La corticoterapia sistémica puede estar asociada con un aumento de las tasas de mortalidad en el SARS-CoV y el MERS-CoV y, por tanto, no se recomienda a menos que esté indicado para otra condición médica. Los metaanálisis de los estudios de observación sugieren que el plasma humano en fase convaleciente puede reducir las tasas de mortalidad por el SARS; el uso de productos sanguíneos no ha sido bien estudiado en el MERS. Varias preparaciones de anticuerpos monoclonales han mostrado resultados positivos contra el SARS-CoV y el MERS-CoV en estudios en animales.

Los desafíos para el desarrollo de vacunas eficaces dirigidas contra los OC43, 229E, HKU1 y NL63 incluyen el hecho de que las infecciones rara vez ponen en peligro la vida y que la reinfección es la regla, incluso en presencia de inmunidad natural de infecciones previas. La durabilidad de la inmunidad frente al SARS-CoV y al MERS-CoV no se conoce bien. Sin embargo, las vacunas eficaces contra el SARS-CoV y el MERS-CoV son sumamente deseables, aunque aún no están disponibles. Una diana potencial de la vacuna es la proteína de espiga viral, que podría administrarse en forma de una proteína recombinante o a través de virus o vectores de ADN. Este enfoque parece ser eficaz contra cepas estrechamente relacionadas con el SARS-CoV, pero no con variantes humanas o animales precoces. Un enfoque vacunal frente al SARS-CoV que recientemente ha presentado resultados satisfactorios en modelos animales utilizaba un mutante de SARS-CoV vivo recombinante con ExoN inactivado, y ha demostrado atenuación y protección en ratones de edad avanzada inmunodeprimidos. Por tanto, los enfoques dirigidos a lograr un desarrollo rápido de virus vivos atenuados estables o proteínas ampliamente inmunógenas que ofrezcan inmunidad cruzada es un área clave de investigación futura. Aunque el SARS-CoV mostró una reproducción y transmisión sintomática controlables gracias a medidas de salud pública, como la cuarentena, estas características no deben asumirse para cualquier nuevo coronavirus humano futuro. El reciente descubrimiento del MERS-CoV nos sirve de recordatorio de que la aparición de coronavirus es probable e impredecible, y recalca la importancia de continuar con los estudios de la replicación, la aparición y la transmisión de estos virus. Por consiguiente, las estrategias de obtención, prueba y desarrollo rápidos de vacunas y de anticuerpos monoclonales humanos neutralizantes parecen resultar esenciales para prevenir la elevada morbilidad asociada a las epidemias previas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 292

Rotavirus, calicivirus y astrovirus

Dorsey M. Bass

La diarrea es la principal causa de mortalidad infantil en el mundo, con unos 5-10 millones de fallecimientos anuales. En la primera infancia, la infección por rotavirus es la causa individual más significativa de diarrea con deshidratación grave. Los rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis no solo son agentes principales de mortalidad pediátrica, sino que también conllevan una morbilidad significativa. Se estima que los niños estadounidenses, antes de la disponibilidad de la vacuna, tenían un riesgo de 1:43 de ser hospitalizados debido a diarrea causada por rotavirus, lo que se correspondía con 80.000 ingresos anuales.

ETIOLOGÍA

Los rotavirus, los astrovirus, los calicivirus (como el agente Norwalk) y los adenovirus entéricos son los patógenos con relevancia médica que provocan la gastroenteritis viral humana (v. cap. 366).

Los **rotavirus** pertenecen a la familia Reoviridae y causan enfermedades en casi todos los mamíferos y aves. Estos virus tienen forma de icosaedro, similar a una rueda con triple cubierta, que contiene 11 segmentos de ARN bicatenario. Vistas con microscopio electrónico, las partículas tienen un diámetro aproximado de 80 nm. Los rotavirus se clasifican en serogrupos (A, B, C, D, E, F y G) y subgrupos (I o II). Las cepas de rotavirus son específicas de especie y no son patógenas en huéspedes heterólogos. El grupo A contiene los patógenos humanos comunes y varios virus animales. Los rotavirus del grupo B se han descrito como responsables de enfermedades graves en lactantes y adultos solo en China. Se han descrito brotes humanos ocasionales por rotavirus de grupo C. En cuanto a los otros serogrupos, no afectan al ser humano.

La subagrupación de estos virus se basa en la estructura antigenética de la proteína de la cápside interna, la VP6. La serotipificación de los rotavirus, que se ha descrito solo para el grupo A, se determina mediante análisis de neutralización cruzada clásica y depende de las glucoproteínas de la cápside externa, VP7 y VP4. El serotipo VP7 se denomina tipo G (de glucoproteína). Existen diez serotipos G, de los que cuatro causan la mayoría de los casos de enfermedad, y su incidencia varía de un año a otro y entre las distintas regiones. El serotipo VP4 se denomina tipo P. Existen 11 serotipos P. Aunque VP7 y VP4 provocan la formación de anticuerpos IgG neutralizantes, aún no se ha aclarado la función relativa de esos anticuerpos sistémicos en la inmunidad protectora comparados con los anticuerpos IgA de las mucosas y con las respuestas celulares.

Los **calicivirus**, que constituyen la familia Caliciviridae, son virus pequeños, de 27-35 nm, y suponen la causa más común de brotes de gastroenteritis en niños mayores y adultos. Los calicivirus también provocan una enfermedad semejante a los rotavirus en lactantes de corta edad. Son virus de ARN monocatenario de sentido positivo, con una sola proteína estructural. Los calicivirus humanos se dividen en dos géneros, los norovirus y los sapovirus. Los calicivirus se han denominado según los lugares donde aparecieron los brotes iniciales: Norwalk, Snow Mountain, Montgomery County, Sapporo y otros. Los calicivirus y los astrovirus se denominan a veces **virus redondos pequeños**, debido a su aspecto en el microscopio electrónico.

Los **astrovirus** componen la familia Astroviridae, y son una causa destacada de gastroenteritis vírica en niños pequeños, con una incidencia alta tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Son virus con ARN monocatenario de sentido positivo. Se trata de partículas pequeñas, de unos 30 nm de diámetro, con una forma característica de estrella central de cinco o seis puntas cuando se observan bajo el microscopio electrónico. La cápside consta de tres proteínas estructurales. Hay ocho serotipos humanos conocidos.

Los **adenovirus entéricos** son una causa común de gastroenteritis vírica en lactantes y niños. Aunque existen muchos serotipos de adenovirus y se encuentran en las heces humanas, sobre todo durante las infecciones típicas de las vías respiratorias altas (v. cap. 289) y después de estas, solo los serotipos 40 y 41 originan gastroenteritis. Estas cepas son muy difíciles de aislar en cultivos tisulares. Se trata de virus icosádricos de 80 nm de diámetro y con un genoma de ADN bicatenario relativamente complejo.

El **virus Aichi** es un picornavirus que se ha asociado con gastroenteritis, y se describió por primera vez en Asia. Se ha propuesto que otros virus pueden causar enfermedad diarreica en los animales, pero no se han identificado con certeza como causantes de gastroenteritis humana. Entre ellos se encuentran los coronavirus, los torovirus y los pestivirus. Los **picobirnavirus**, otro grupo no clasificado de virus ARN monocatenario pequeños, de 30 nm, se han hallado en el 10% de los pacientes con diarrea relacionada con el VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que los rotavirus originan en todo el mundo más de 111 millones de casos anuales de diarrea en niños menores de 5 años, de los que por lo menos 18 millones son moderadamente graves, y hay alrededor de 500.000 muertes anuales. En Estados Unidos, los rotavirus provocan cada año 3 millones de casos de diarrea, 80.000 hospitalizaciones y 20-40 muertes anuales.

La infección por **rotavirus** es más común en los meses invernales en los climas templados. En Estados Unidos, el pico invernal anual se extiende de oeste a este. A diferencia de la difusión de otros virus invernales, como los de la gripe, esa ola de incidencia aumentada no se debe a una sola cepa o serotipo prevalentes. Desde la adopción de la vacuna, este fenómeno geográfico se ha desvanecido. Por lo general, en cada comunidad concreta

predominan varios serotipos durante una o dos estaciones, mientras que en lugares cercanos pueden prevalecer cepas no relacionadas. La enfermedad tiende a ser más grave en pacientes de 3-24 meses, aunque el 25% de los casos graves se produce en mayores de 2 años, y casi todos los niños presentan indicios serológicos de infección a los 4-5 años. Los lactantes menores de 3 meses están relativamente protegidos por los anticuerpos transplacentarios y tal vez por la lactancia materna. Las infecciones de los recién nacidos y adultos en contacto íntimo con niños infectados suelen ser asintomáticas. Algunas cepas de rotavirus han colonizado durante años y de modo estable las unidades neonatales, infectando a casi todos los recién nacidos, pero sin enfermedad sintomática.

Los rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis se diseminan con eficacia por vía fecal-oral, y los brotes son frecuentes en los hospitales pediátricos y en las guarderías. El virus se elimina con las heces en concentraciones muy altas, antes de la enfermedad clínica y también varios días después de esta. Se necesitan muy pocos viriones infecciosos para causar enfermedad en un huésped susceptible.

La epidemiología de los **astrovirus** no se ha estudiado tan a fondo como la de los rotavirus, pero en los niños y lactantes representan una causa común de diarrea invernal acuosa entre leve y moderada, mientras que no suelen afectar a los adultos. Los brotes hospitalarios son frecuentes. La gastroenteritis por **adenovirus entéricos** se da durante todo el año, sobre todo en niños menores de 2 años, y se producen epidemias nosocomiales, pero menos frecuentes que las de rotavirus y astrovirus. Los **calicivirus** son más conocidos por originar grandes brotes explosivos entre los niños mayores y los adultos, sobre todo en contextos como colegios, barcos de pasajeros y hospitalares. A menudo se identifica un solo alimento que actúa como fuente, por ejemplo el marisco o el agua empleada para la preparación de las comidas. Al igual que los astrovirus y los rotavirus, los calicivirus también se encuentran con frecuencia en las gastroenteritis infantiles invernales.

PATOGENIA

Los virus que causan diarrea en el ser humano infectan y destruyen selectivamente las células de las puntas de las vellosidades en el intestino delgado. Las biopsias a este nivel muestran grados variables de acortamiento de las vellosidades e infiltrado de células redondas en la lámina propia. Es posible que los cambios anatopatológicos no se correlacionen con la gravedad de los síntomas clínicos, y las lesiones suelen desaparecer antes de la resolución clínica de la diarrea. La mucosa gástrica no se ve afectada, a pesar del uso del término habitual *gastroenteritis*, si bien se ha documentado un retraso del vaciamiento gástrico en la infección por virus Norwalk.

En el intestino delgado, los enterocitos de la parte superior de las vellosidades son células diferenciadas, con funciones tanto digestivas (hidrólisis de los disacáridos) como absorbentes (transporte de agua y electrólitos a través de cotransportadores de glucosa y aminoácidos). Los enterocitos de las criptas son células indiferenciadas, que carecen de las enzimas hidrolíticas del borde en cepillo, y son secretoras netas de agua y electrólitos. La infección vírica selectiva de las células de las puntas de las vellosidades intestinales provoca: 1) una disminución de la absorción de sal y agua, y un desequilibrio de la relación entre la absorción y la secreción de líquido por parte del intestino, y 2) una disminución de la actividad disacáridasa y una malabsorción de carbohidratos complejos, en especial la lactosa. La mayoría de las evidencias respaldan el primer mecanismo como factor fundamental en la génesis de la diarrea vírica. Se ha propuesto que una proteína no estructural de los rotavirus (NSP4) actúa como una enterotoxina.

La viremia puede producirse en primoinfecciones graves, pero la **infección extraintestinal** sintomática es excepcional en personas inmunocompetentes, aunque los pacientes inmunodeprimidos pueden experimentar afectación del sistema nervioso central, hepática y renal de forma esporádica. La mayor vulnerabilidad de los lactantes (en comparación con los niños mayores y los adultos) a la morbilidad grave y la mortalidad por virus productores de gastroenteritis puede relacionarse con varios factores, como una disminución de la función de reserva intestinal, una falta de inmunidad específica y un descenso de los mecanismos inespecíficos de defensa del huésped, como la acidez y el moco gástricos. La enteritis vírica aumenta mucho la permeabilidad intestinal a las macromoléculas luminales, y se ha sugerido que aumenta el riesgo de alergias alimentarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los casos típicos, la **infección por rotavirus** empieza tras un periodo de incubación menor de 48 horas (intervalo, 1-7 días), con fiebre leve o moderada y vómitos, seguidos por el comienzo de deposiciones acuosas frecuentes. Los tres síntomas aparecen en el 50-60% de los casos. Los vómitos y la fiebre suelen ceder en el 2.º día de enfermedad, pero la diarrea

continúa muchas veces durante 5-7 días. Las deposiciones no contienen sangre macroscópica ni leucocitos. Puede aparecer deshidratación y progresar con rapidez, sobre todo en los lactantes. La forma más grave suele producirse en niños de 4-36 meses. Los niños desnutridos y los que sufren enfermedades intestinales subyacentes, como el síndrome de intestino corto, son más propensos a adquirir una diarrea grave por rotavirus. Los niños con inmunodeficiencia pocas veces experimentan una enfermedad grave y prolongada. El rotavirus se ha asociado con encefalopatía leve con lesiones esplénicas reversibles en raras ocasiones; esto puede evolucionar hacia la cerebelitis. Aunque la mayoría de los recién nacidos infectados permanecen asintomáticos, algunos brotes de enterocolitis necrosante se han asociado con la aparición de una nueva cepa de rotavirus en las unidades neonatales afectadas.

El curso clínico de la enfermedad por **astrovirus** parece similar al de la causada por rotavirus, con la notable excepción de que tiende a ser más leve, con menos deshidratación grave. La **enteritis por adenovirus** suele provocar diarrea de mayor duración, a menudo durante 10-14 días. El **virus Norwalk** tiene un periodo de incubación corto (12 horas), y en la enfermedad relacionada con él suelen predominar los vómitos y las náuseas. Su duración suele ser breve, con un periodo sintomático de 1-3 días. Las características clínicas y epidemiológicas de esta infección recuerdan mucho a la denominada intoxicación alimentaria por toxinas preformadas, como las de *Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus*.

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos se puede establecer un diagnóstico satisfactorio de gastroenteritis vírica aguda en función de las características clínicas y epidemiológicas. Muchos hospitales ofrecen ahora pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en heces para múltiples patógenos diarreicos, que incluyen una variedad de bacterias y protozoos y los cinco agentes virales más frecuentes en una sola prueba. El análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), que ofrece una sensibilidad y especificidad mayores del 90%, permite detectar el rotavirus del grupo A, calicivirus y los adenovirus entéricos en muestras fecales. También se dispone de análisis de aglutinación con látex para los rotavirus del grupo A, pero son menos sensibles que el ELISA. Las herramientas de investigación son la microscopía electrónica de las heces, la PCR de ARN para identificar los antígenos G y P, y el cultivo. El diagnóstico de gastroenteritis vírica siempre se debe cuestionar en los pacientes con fiebre alta o persistente, sangre o leucocitos en las heces, o vómitos graves persistentes o biliosos (sobre todo si no existe diarrea).

PRUEBAS DE LABORATORIO

La deshidratación isotónica con acidosis es el hallazgo más frecuente en niños con enteritis vírica grave. Las heces no muestran sangre ni leucocitos. Aunque el recuento de leucocitos puede ser moderadamente elevado como consecuencia del estrés, no se aprecia la marcada desviación izquierda característica de la enteritis bacteriana invasiva.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial comprende otras causas infecciosas de enteritis, como las bacterias y los protozoos. En ocasiones, procesos quirúrgicos como apendicitis, obstrucciones intestinales e invaginaciones pueden simular al principio una gastroenteritis vírica.

TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento de la enteritis vírica son evitar la deshidratación y tratarla si ya se ha producido. Como objetivo secundario se debe mantener la situación nutricional del paciente (v. caps. 69 y 366).

Los fármacos antivirales no tienen ninguna función habitual en el tratamiento de la gastroenteritis vírica. Los estudios controlados muestran beneficios limitados de fármacos antieméticos o antidiarreicos, y en cambio existe un riesgo significativo de efectos secundarios graves con ambos. Los antibióticos tampoco proporcionan beneficios. Los antieméticos como el ondansetrón pueden ayudar a aliviar los vómitos en niños mayores de 2 años. Se han administrado inmunoglobulinas por vía oral a pacientes con inmunodeficiencias y a personas, por lo demás normales, aquejados de gastroenteritis grave por rotavirus y norovirus, pero es un tratamiento por ahora experimental. Se ha comprobado que la terapia con microorganismos probióticos, como el género *Lactobacillus*, solo es útil en los casos leves y no en la enfermedad causante de deshidratación.

Tratamiento de soporte

La rehidratación oral se puede conseguir en la mayoría de los pacientes con deshidratación leve o moderada (v. caps. 69 y 366). La deshidratación grave

requiere un tratamiento intravenoso inmediato, seguido de rehidratación oral. Las modernas soluciones de rehidratación que contienen cantidades apropiadas de sodio y glucosa favorecen la absorción óptima de líquido desde el intestino. No existen pruebas de que una fuente de carbohidratos en particular (p. ej., el arroz) o la adición de aminoácidos mejore la eficacia de esas soluciones en los niños con enteritis vírica. Otros líquidos claros, como el refresco que ha perdido el gas, el zumo de frutas y las bebidas para deportistas son inapropiados para la rehidratación de niños pequeños con pérdida fecal significativa. Se debe administrar rehidratación por vía oral (o nasogástrica) durante 6-8 horas, e iniciar la alimentación inmediatamente después. El suministro de líquido a un ritmo lento y mantenido (por lo general, de 5 ml/min) reduce los vómitos y mejora la tolerancia de la terapia oral. La solución de rehidratación se debe mantener como suplemento, para compensar la pérdida excesiva y constante de materia fecal. Los lactantes en estado de *shock* o los niños con vómitos incoercibles requieren inicialmente líquidos intravenosos.

Una vez conseguida la rehidratación, se ha demostrado que la reanudación de una dieta normal para la edad del paciente acelera la recuperación de la gastroenteritis vírica. La administración prolongada (durante más de 12 horas) solo de líquidos claros o de fórmula diluida carece de beneficios clínicos y en realidad prolonga la duración de la diarrea. La lactancia materna se debe mantener incluso durante la rehidratación. Determinados lactantes se pueden beneficiar de los alimentos sin lactosa (como la fórmula de soja o la leche de vaca sin lactosa) durante varios días, aunque suele ser una medida innecesaria en la mayoría de los niños. No se ha demostrado que las dietas hipocalóricas pobres en proteínas y grasas (como la que consiste en plátano, arroz, cereales, compota de manzana y tostadas) sean superiores a una dieta normal.

PRONÓSTICO

La mayoría de los fallecimientos se producen en lactantes que no reciben atención médica apropiada y son atribuidos a la deshidratación. Los niños se pueden infectar por rotavirus todos los años durante los primeros 5 años de vida, pero las infecciones sucesivas suelen ser cada vez más leves. La primoinfección provoca una respuesta inmunitaria predominantemente específica de serotipo, mientras que la reinfección, que suele deberse a un serotipo distinto, induce una respuesta inmunitaria amplia, con anticuerpos heterotípicos dotados de reactividad cruzada. Después de la infección natural inicial, los niños adquieren una protección limitada contra la infección subsiguiente asintomática (38%) y una mayor protección frente a la diarrea leve (73%) y contra la diarrea moderada-grave (87%). Después de la segunda infección natural, la protección aumenta contra la infección posterior asintomática (62%) y la diarrea leve (75%), y es completa (100%) contra la diarrea moderada-grave. Después de la tercera infección natural, la protección es aún más intensa frente a la infección posterior asintomática (74%) y casi completa contra la diarrea leve (99%).

PREVENCIÓN

Una buena higiene reduce la transmisión de la gastroenteritis vírica, pero incluso en las sociedades más higiénicas, casi todos los niños se contagian como resultado de la eficacia de la infección por los virus de gastroenteritis. El lavado de manos correcto y los procedimientos de aislamiento ayudan a controlar las epidemias nosocomiales. La función de la lactancia materna para prevenir o mejorar la infección por rotavirus puede ser pequeña, dada la protección variable observada en diversos estudios. Las vacunas ofrecen la mejor esperanza para controlar estas infecciones ubicuas.

Vacunas

En 1998 se autorizó una vacuna trivalente en Estados Unidos, que después se vinculó con un mayor riesgo de invaginación intestinal, sobre todo durante el periodo de 3-14 días tras la primera dosis y el periodo de 3-7 días después de la segunda dosis. La vacuna se retiró del mercado en 1999. Con posterioridad, dos nuevas vacunas orales vivas contra el rotavirus se han aprobado en Estados Unidos después de amplias pruebas de seguridad y eficacia.

En Estados Unidos se autorizó una vacuna oral viva pentavalente contra rotavirus en 2006. La vacuna contiene cinco rotavirus reordenados aislados de huéspedes humanos y bovinos. Cuatro de los rotavirus reordenados expresan un serotipo de la proteína externa VP7 (G1, G2, G3 o G4), y el quinto expresa la proteína P1A (genotipo P[8]) de la cepa progenitora del rotavirus humano. La vacuna pentavalente protege contra la gastroenteritis por rotavirus cuando se administra en una serie de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. La primera dosis debería administrarse entre las 6 y las 12 semanas de edad, y la totalidad de las tres dosis debería completarse antes de las 32 semanas de edad. La vacuna proporciona una protección considerable

contra la gastroenteritis por rotavirus, con una eficacia primaria del 98% contra la gastroenteritis grave por rotavirus causada por los serotipos G1-G4 y del 74% contra la gastroenteritis de cualquier gravedad durante la primera temporada de rotavirus tras la vacunación. Proporciona una reducción del 96% de los ingresos debidos a gastroenteritis por rotavirus durante el 1.^{er} y el 2.^o año tras la tercera dosis. En un estudio realizado con más de 70.000 lactantes, la vacuna pentavalente no incrementó el riesgo de invaginación intestinal, aunque en algún estudio se sugiere un aumento leve.

Otra nueva vacuna de rotavirus monovalente fue aprobada en Estados Unidos y también parece ser segura y eficaz. Se trata de una vacuna monovalente de rotavirus humano vivo atenuado, que se administra en dos dosis orales a los 2 y 4 meses de edad. La vacuna tiene un 85% de eficacia contra la gastroenteritis grave y redujo las hospitalizaciones por diarrea en un 42%. A pesar de ser monovalente, resulta eficaz en la prevención de los cuatro serotipos comunes de rotavirus humano.

Los datos preliminares sobre la incidencia de rotavirus de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estadounidenses sugieren que la vacunación redujo en gran medida la carga de enfermedad en Estados Unidos durante la temporada 2007-2008 de rotavirus y posterior. Dada la cobertura incompleta de la población durante este periodo, los resultados sugieren un grado de «inmunidad de grupo» frente a rotavirus. Los estudios realizados en países desarrollados demuestran una protección mayor del 90% contra la enfermedad por rotavirus grave, mientras que en los países en vías de desarrollo solo llega al 50-60%. Se ha descrito una enfermedad asociada a la vacuna en receptores con inmunodeficiencia combinada grave, por lo que en este grupo se contraindica su uso. También se ha visto que los virus derivados de la vacuna pueden experimentar reorganización y convertirse en más virulentos, con la aparición de diarrea en hermanos no vacunados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 293

Virus del papiloma humano

Kristen A. Feemster

Véase también el capítulo 687.

Los virus del papiloma humano (VPH) causan diversas lesiones proliferativas cutáneas y mucosas, como verrugas cutáneas vulgares, lesiones benignas y malignas del tracto anogenital, cánceres faríngeos orales y papilomas respiratorios potencialmente mortales. La mayoría de las infecciones relacionadas con VPH en niños y adolescentes son benignas (v. también cap. 687).

ETIOLOGÍA

Los virus del papiloma son pequeños (55 nm) y contienen ADN. Están ampliamente diseminados en la naturaleza y pueden infectar a la mayoría de las especies animales de mamíferos y no mamíferos. Las cepas son casi siempre específicas de especie. El ADN viral se divide en una región temprana, que codifica las proteínas asociadas a la replicación y transcripción viral, y una región tardía, que codifica las proteínas de la cápside necesarias para el ensamblaje del virión. Estas proteínas estructurales son también los antígenos inmunodominantes que conducen a las respuestas inmunes específicas de tipo. Se han identificado más de 100 tipos diferentes de VPH mediante comparación de la homología de secuencias. Los diferentes tipos suelen causar enfermedades en lugares anatómicos concretos; se han determinado más de 30 tipos en muestras tomadas del tracto genital.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones cutáneas por VPH son frecuentes, y la mayoría de las personas sufre infecciones por uno o más de sus tipos en algún momento. No existen reservorios animales para los VPH y se supone que todas las transmisiones se producen de forma interpersonal. Se dispone de pocos indicios para sugerir que también se transmite por fomites. Las verrugas vulgares (incluidas las palmares y plantares) afectan con frecuencia a niños y adoles-

Tabla 293.1 Terminología para describir los resultados de la citología y la histología cervical

DIAGNÓSTICO DESCRIPTIVO DE LAS ANOMALÍAS DE LAS CÉLULAS EPITELIALES	TERMINOLOGÍA EQUIVALENTE
CÉLULAS ESCAMOSAS	
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (CEASI)	Atipia escamosa
Células escamosas atípicas, sin excluir la LIEAG (CEA-A)	
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)	Displasia leve, atipia condilomatosa, cambios relacionados con VPH, atipia coilocítica, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 1
Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)	Displasia moderada, NIC 2, displasia grave, NIC 3, carcinoma <i>in situ</i>
CÉLULAS GLANDULARES	
Células endometriales citológicamente benignas en mujeres posmenopáusicas	
Atípicas	
Células endocervicales, NE	
Células endometriales, NE	
Células glandulares, NE	
Células endocervicales, favorecen la neoplasia	
Células glandulares, favorecen la neoplasia	
Adenocarcinoma endocervical <i>in situ</i>	
Adenocarcinoma	
Endocervical	
Endometrial	
Extrauterino	
NE	

NE, no especificado.

centes; infectan las manos y los pies, que son áreas sometidas a frecuentes traumatismos leves.

Los VPH son también la causa más común en Estados Unidos de infección de transmisión sexual vírica. Hasta el 80% de las mujeres con relaciones sexuales adquieren el VPH por transmisión sexual y la mayoría se infecta durante los primeros 3 años de relaciones sexuales. Por tanto, el VPH afecta desproporcionadamente a los jóvenes, ya que el 75% de las nuevas infecciones se producen en jóvenes de 15 a 24 años. El mayor riesgo entre los adolescentes con actividad sexual es la exposición a nuevas parejas sexuales, aunque se puede adquirir el VPH incluso habiendo tenido una sola pareja sexual, lo que subraya la facilidad de transmisión de este virus a través del contacto sexual. Se calcula que después de 11 relaciones sexuales se transmite el 100% de los tipos de VPH que infectan a un individuo a la pareja sexual. Los estudios de parejas demuestran un grado alto de concordancia en la zona genital, así como entre la mano y la zona genital en la otra pareja. Se desconoce si el ADN detectado en la mano es capaz de transmitir partículas infecciosas. A diferencia de otras infecciones transmitidas sexualmente, parece que la transmisión desde las mujeres a los hombres es mayor que en sentido contrario. Esto parece deberse a que los hombres tienen, por lo general, infecciones transitorias o una deposición superficial. A su vez, los hombres no desarrollan una respuesta inmunitaria adecuada, de modo que las reinfecciones son bastante frecuentes. La prevalencia del VPH en las mujeres disminuye con el tiempo, lo cual sugiere una protección inmunitaria, mientras que en los hombres la prevalencia del VPH permanece alta en todas las edades.

Al igual que sucede con otros muchos patógenos genitales, también se puede producir transmisión perinatal a los recién nacidos. La transmisión desde un cuidador al niño durante los primeros años de la infancia también se ha documentado. Sin embargo, tanto la infección perinatal como la infección en la primera infancia parecen transitorias. Sigue sin estar claro si estas detecciones de ADN del VPH son la simple deposición del ADN del cuidador o una infección verdadera. La detección del ADN del VPH en niños preadolescentes es infrecuente. Se han mencionado casos de detección de ADN del VPH en adolescentes que no son sexualmente activos, pero no siempre se revela una historia de actividad sexual en los adolescentes y, por tanto, es difícil de confirmar. A pesar de que los cuidadores pueden transmitir el VPH a los niños pequeños, si se observan lesiones en niños mayores de 3 años se debe considerar la posibilidad de transmisión sexual.

En los adolescentes, el ADN del VPH se detecta sobre todo sin signos de lesiones. Parece que algunas de estas detecciones son el resultado del depósito por parte del compañero sexual y, por tanto, no representa una infección verdadera. En las mujeres mayores, la detección de ADN del VPH suele asociarse sobre todo a una lesión. Esto se debe a que el ADN del VPH detectado en dichas mujeres refleja aquellas infecciones del VPH que se establecieron como infecciones permanentes. Ahora se sabe que la persistencia

es un requisito imprescindible para el desarrollo de lesiones precancerosas significativas y de cáncer del cuello uterino.

Alrededor del 15-20% de los adolescentes sexualmente activos presenta VPH detectable en algún momento, con una citología normal. La lesión clínica detectada con más frecuencia en mujeres adolescentes es la alteración cervical denominada **lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)** (tabla 293.1), que parece producirse en el 25-30% de las adolescentes infectadas por VPH. Las verrugas genitales externas son mucho menos frecuentes, ya que se producen en menos del 1% de los adolescentes, pero aproximadamente el 10% de los individuos desarrollarán verrugas genitales a lo largo de su vida. La LIEBG es un término citológico e histológico que refleja los cambios benignos causados por una infección vírica, y probablemente esté presente en la mayoría de las mujeres, si no en todas, con infección por VPH. Sin embargo, la mayoría de las mujeres presentan lesiones sumamente diminutas o sutiles que no se detectan fácilmente mediante citología. Al igual que la detección de ADN del VPH, la mayoría de las LIEBG regresan de forma espontánea en las mujeres jóvenes y no requieren intervención ni tratamiento. En menos ocasiones, los VPH pueden inducir alteraciones celulares más intensas, denominadas **lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)** (v. cap. 568).

Aunque la LIEAG se considera una verdadera lesión precancerosa, pocas veces progresará a un cáncer invasivo. Aparece en alrededor del 0,4-3% de las mujeres sexualmente activas, mientras que la prevalencia del cáncer de cuello uterino invasivo es de 8 casos por cada 100.000 mujeres adultas. En las poblaciones verdaderamente vírgenes, incluidos los niños que no han sufrido maltrato sexual, las tasas de enfermedad clínica y de detección de VPH son muy bajas o nulas. En Estados Unidos se producen alrededor de 12.000 nuevos casos y 3.700 fallecimientos anuales por cáncer de cuello uterino. En todo el mundo, este cáncer es la segunda causa más frecuente de mortalidad oncológica femenina. El VPH también está asociado con varios cánceres anogenitales, con una estimación de 4.600 casos de cáncer anal y 11.100 casos de cáncer orofaríngeo en hombres y mujeres cada año.

Algunos lactantes pueden adquirir el VPH durante el paso a través del canal del parto infectado, lo que produce **papilomatosis laríngea juvenil** recidivante (también denominada **papilomatosis respiratoria**). También se han descrito casos después del parto por cesárea. Se desconoce cuál es el periodo de incubación máximo para la aparición de lesiones clínicas apreciables (verrugas genitales o papilomas laríngeos) después de la infección perinatal, pero parece ser de 3-6 meses (v. cap. 417.2). Las infecciones pueden aparecer también al realizar la higiene de uno de los progenitores infectados.

Las verrugas genitales pueden representar una infección de transmisión sexual incluso en algunos niños muy pequeños. Como tal, las verrugas genitales que surgen en la infancia deben hacer sospechar de posibles abusos sexuales, con transmisión del VPH durante el contacto forzado. Por tanto,

dichos niños requieren una evaluación completa para detectar posibles abusos (v. cap. 16.1), incluida la presencia de otras infecciones de transmisión sexual (v. cap. 146). Sin embargo, la presencia de verrugas genitales en un niño no confirma un abuso sexual, ya que las que son transmitidas de forma perinatal pueden no detectarse hasta que el niño sea mayor. La tipificación de los tipos genitales de VPH específicos en los niños carece de utilidad diagnóstica o para confirmar la situación de abuso sexual, ya que los mismos tipos aparecen tanto en la transmisión perinatal como en el abuso.

PATOGENIA

Se cree que la infección inicial del cuello uterino u otras superficies anogenitales por VPH comienza con la invasión vírica de las células basales del epitelio, potenciada por la alteración de este a causa de traumatismos o inflamación. Se cree que el virus permanece relativamente latente al principio, ya que su presencia no se acompaña de ningún indicio de enfermedad clínica. El ciclo vital del VPH depende del programa de diferenciación de los queratinocitos. El patrón de transcripción del VPH varía a través de la capa epitelial, así como a través de las diferentes fases de la enfermedad (es decir, LIEBG, LIEAG, cáncer invasivo). La comprensión de dicha transcripción aumenta el conocimiento de la capacidad del VPH para comportarse como un oncovirus. Las proteínas de la región precoz (E6 y E7) actúan como factores transactivadores que regulan la transformación celular. Las interacciones complejas entre las proteínas transcritas E6 y E7 y las proteínas del huésped alteran los procesos normales que regulan la síntesis de ADN celular. Las perturbaciones causadas por E6 y E7 se producen sobre todo a través de la alteración de las antioncoproteínas p53 y la proteína del retinoblastoma (Rb), respectivamente, lo que contribuye al desarrollo de cánceres anogenitales. La alteración de estas proteínas produce una proliferación celular continuada, incluso bajo las circunstancias de lesión del ADN, lo que da lugar a una proliferación de células basales, anomalías cromosómicas y aneuploidía, que son los rasgos característicos del desarrollo de la lesión intraepitelial escamosa (LIE).

Se encuentran indicios de infección vírica productiva en lesiones benignas, como las verrugas genitales externas y la LIEBG, con expresión abundante de proteínas de la cápside vírica, en los queratinocitos superficiales. La aparición del coilocito asociado con el VPH se debe a la expresión de la E4, una proteína estructural que causa colapso del citoesqueleto. La expresión de bajo grado de proteínas E6 y E7 conduce a la proliferación celular observada en la capa de células basales de la LIEBG. Las LIEAG son una manifestación de la replicación vírica activa y de la expresión de proteínas. Sin embargo, conforme las lesiones avanzan de grado (LIEAG), predomina la expresión de los productos relevantes en el proceso de la transformación celular, como E6 y E7, más que la de las proteínas estructurales L1 y L2, con el resultado de las anomalías cromosómicas y la aneuploidía características de las lesiones de mayor grado. Aún no se han verificado los acontecimientos cruciales que conducen al cáncer, aunque parece que hay varios acontecimientos fundamentales, como la integración viral en el cromosoma huésped y la activación de la telomerasa para alargar los cromosomas y evitar la senectud celular fisiológica. Se han documentado más de 150 tipos de VPH que se clasifican en función de su homología del ADN en cinco géneros, de modo que cada tipo tiene unas características de ciclo vital y de enfermedad distintas. El grupo predominante son los VPH- α , que se asocian a infecciones y cánceres cutáneos y mucosas anogenitales. Los tipos β , γ , μ y ν causan predominantemente lesiones cutáneas benignas, pero pueden ser difíciles de tratar en los individuos con inmunodepresión grave. Los tipos β suelen detectarse sobre todo en la piel, sin lesiones aparentes, pero se asocian al desarrollo de cánceres cutáneos en personas con epidermodisplasia verruciforme u otros tipos de inmunodeficiencias. Las lesiones genitales causadas por VPH- α se pueden agrupar a grandes rasgos en las de potencial de malignidad bajo o nulo (es decir, riesgo bajo) y las de mayor potencial maligno (es decir, riesgo alto). Los tipos de **VPH de bajo riesgo** (tipos 6 y 11) se encuentran sobre todo en las verrugas genitales, y se detectan pocas veces o nunca en las lesiones malignas. Los **tipos de VPH de alto riesgo** se asocian a cánceres anogenitales, y sobre todo al cáncer cervical. Parece que los **VPH 16 y 18** son más oncogénicos que otros tipos de VPH, ya que son responsables del 70% de los casos de cáncer cervical, mientras que los otros **12 tipos de alto riesgo** (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 73) contribuyen a menos del 1-9%. El VPH 16 parece ser incluso más importante en los cánceres anales y orofaringeos asociados al VPH, y supone cerca del 90% de estos cánceres. El VPH 16 también se encuentra habitualmente en mujeres sin lesiones o en aquellos con LIEAG, lo que hace que su conexión con el cáncer sea confusa. Las verrugas genitales y las LIE suelen asociarse a la detección de varios tipos de VPH, incluida una combinación de tipos de bajo y de alto riesgo. Hay datos que demuestran la probabilidad de que surjan lesiones aisladas a partir de un solo tipo de VPH. La detección de varios tipos de VPH

refleja la presencia de lesiones cervicales y anales coexistentes. Casi todos (95%) los casos de detección de ADN de VPH de alto y de bajo riesgo, con o sin LIE detectable, se resolverán espontáneamente en 1-3 años. Aunque el VPH 16 tiene un ritmo de regresión más lento que alguno de los otros tipos de alto riesgo, la mayoría de los incidentes con detección de VPH 16 también se resolverán. Los datos sugieren que la eliminación de un tipo de VPH se debe fundamentalmente a la protección inmunitaria natural contra la reinfección por ese mismo tipo. No es frecuente que vuelva a detectarse el mismo tipo de virus y, cuando sucede, suele asociarse a un antecedente de compañero sexual nuevo, lo que sugiere que no se trata de infecciones reactivadas, sino de exposiciones nuevas. Estas detecciones repetidas rara vez dan lugar a una enfermedad de alto grado. Las infecciones persistentes por tipos de alto grado se asocian a un riesgo mayor de desarrollar LIEAG y cáncer invasivo. La progresión de la LIEAG a un cáncer invasivo sigue siendo infrecuente, y solo el 5-15% progresa. Aproximadamente, el 50% de las LIEAG asociadas al VPH 16 y el 80% de las LIEAG no secundarias al VPH 16 remiten espontáneamente en las mujeres jóvenes. En general, las verrugas genitales y vulgares también se resolverán sin tratamiento, aunque pueden tardar años en hacerlo. Las verrugas genitales también pueden convertirse en malignas en procesos sumamente infrecuentes.

La mayoría de los lactantes con verrugas genitales reconocidas están infectados por tipos de bajo riesgo. En cambio, los niños con antecedentes de abuso sexual tienen un cuadro más similar al de las verrugas genitales de los adultos, con mezcla de tipos de riesgo alto y bajo. Se han descrito pocos casos de neoplasias malignas genitales relacionadas con VPH en niños preadolescentes y adolescentes. Por otra parte, las LIEAG aparecen en adolescentes sexualmente activos. También preocupa que el comienzo de las relaciones sexuales a una edad más temprana contribuya al aumento del cáncer de cuello uterino invasivo observado en las mujeres menores de 50 años en Estados Unidos, y sobre todo de adenocarcinomas cervicales. Las infecciones persistentes por VPH se consideran necesarias, pero no suficientes, para el desarrollo de cánceres invasivos. Otros factores de riesgo asociados para los que hay una evidencia relativamente firme son el tabaquismo, el uso prolongado de anticonceptivos orales, la infección por *Chlamydia trachomatis* y por virus del herpes simple, así como un mayor número de hijos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos de la infección por VPH dependen del sitio de la infección epitelial.

Lesiones cutáneas

Las lesiones típicas de la piel inducidas por VPH son proliferativas, papulares e hiperqueratósicas. Las verrugas vulgares son lesiones elevadas circinadas, con una superficie queratinizada (fig. 293.1), mientras que las plantares y palmares son casi planas. Las verrugas múltiples son frecuentes y pueden crear un patrón de mosaico. Las planas aparecen como pápulas pequeñas, de entre 1 y 5 mm, planas y del color de la piel normal.



Fig. 293.1 Verrugas vulgares en la mano izquierda y la pared del tórax. (De Meneghini CL, Bonifaz E: An Atlas of Pediatric Dermatology, Chicago, 1986, Year Book, p. 45.)



Fig. 293.2 Verrugas vulgares en la mano de una madre y condilomas acuminados perianales en su hijo. (De Meneghini CL, Bonifaz E: An Atlas of Pediatric Dermatology, Chicago, 1986, Year Book, p. 44.)

Verrugas genitales

Se pueden encontrar en todo el periné, alrededor del ano, la vagina y la uretra, así como en las áreas cervical, intravaginal e intraanal (fig. 293.2). Las verrugas intraanales predominan en pacientes que han realizado coito anal receptivo, en contraste con las verrugas perianales, que pueden aparecer en hombres y mujeres sin antecedentes de coito anal. Aunque es infrecuente, las lesiones causadas por los genotipos genitales también se pueden encontrar en otras superficies mucosas, como las conjuntivas, la lengua, las encías y la nariz. Pueden ser lesiones únicas o múltiples y hallarse con frecuencia en múltiples sitios anatómicos, incluido el cuello uterino. Las verrugas genitales externas pueden ser planas, cupuliformes, queratósicas, pediculadas y en forma de coliflor; pueden aparecer aisladas, en grupo o como placas. En el epitelio mucoso, las lesiones son más blandas. Según su tamaño y localización anatómica pueden ser pruriginosas y dolorosas, causar quemazón con la micción, ser fribles y sangrar o sobreinfectarse. Los adolescentes se pueden sentir muy afectados por el desarrollo de lesiones genitales. Entre otros trastornos menos habituales causados por los VPH en el área de los genitales externos se encuentran la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide, los carcinomas epidermoides, los tumores de Buschke-Löwenstein y las neoplasias intraepiteliales vulvares.

Lesiones intraepiteliales escamosas y cánceres

Las LIE detectadas por citología suelen ser inapreciables a simple vista y requieren ampliación colposcópica y aplicación de ácido acético. Con esta técnica aparecen blancas y muestran signos de neovascularización. Pueden originarse en el cuello uterino, la vagina, la vulva, el pene y dentro del ano. Las lesiones de células escamosas asociadas al VPH también pueden encontrarse en la orofaringe. Los cánceres invasivos tienden a ser más exofíticos, con vascularización aberrante. Estas lesiones no suelen encontrarse en personas sexualmente inactivas.

Papilomatosis laríngea

El promedio de edad de comienzo de la papilomatosis laríngea recidivante es de 3 años. Los niños presentan ronquera, llanto alterado y, a veces, estridor. El crecimiento rápido de los papilomas respiratorios puede ocluir la vía respiratoria superior y causar compromiso respiratorio. Las lesiones pueden recidivar en cuestión de semanas después de su eliminación y requerir cirugía frecuente, pero no se malignizan a menos que se traten con radioterapia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las verrugas genitales externas y de las verrugas vulgares se puede establecer de modo fiable por inspección visual de una lesión por parte de un observador experto, y no requiere pruebas adicionales para su confirmación. Se debe considerar la realización de una biopsia si el diagnóstico es dudoso, las lesiones no responden al tratamiento o empeoran durante este.

El cribado del cáncer de cuello uterino se inicia con el estudio citológico mediante frotis cervical de Papanicolaou o citología de fluidos. Las directrices del cribado, que fueron actualizadas en 2012 por la American Cancer Society y la Preventive Services Task Force estadounidense, recomiendan iniciar el cribado a los 21 años. Si se realiza antes, es más probable que dé lugar a derivaciones innecesarias para realizar colposcopia, porque es posible que la mayoría de las lesiones de este grupo, ya sean LIEBG o LIEAG, regresen. En las normas se recomienda realizar el cribado mediante citología cada 3 años. A la edad de 30 años, el cribado puede consistir también en una prueba simultánea para el ADN del VPH cada 5 años. No se recomienda realizar esta prueba antes, ya que las infecciones por VPH son extremadamente frecuentes en las mujeres jóvenes, de modo que el valor pronóstico en este grupo de edad es sumamente bajo.

La terminología recomendada para evaluación citológica se basa en el sistema de Bethesda (v. tabla 293.1). Muchos médicos siguen prefiriendo la terminología de la Organización Mundial de la Salud basada en la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grados 1, 2 y 3 (v. tabla 293.1). Aunque el propósito del cribado es identificar lesiones NIC 3+, la mayoría de estas lesiones se observan en mujeres remitidas por la presencia de **células escamosas atípicas de significado indeterminado (CEASI)** o LIEBG en la citología. Por otro lado, existen pocos casos de NIC 3 o cáncer en mujeres menores de 24 años. Por tanto, en las mujeres de 21-24 años, las CEASI y las LIEBG se tratan de la misma manera. La recomendación actual para las mujeres jóvenes con CEASI o LIEBG es repetir la citología cada 12 meses hasta completar 24 meses. En caso de CEASI o LIEBG persistente a los 2 años o 24 meses de seguimiento, se recomienda realizar colposcopia. Las mujeres de 21-24 años con LIEAG en cualquier visita deben ser remitidas para colposcopia y biopsia. En mujeres adultas, la LIEAG se puede tratar sin confirmación histológica. Sin embargo, esta estrategia debe evitarse en las de 21-24 años, porque la LIEAG suele diagnosticarse de forma errónea en este grupo o se resolverá de manera espontánea.

En las mujeres mayores de 21 años se pueden utilizar análisis para VPH de alto riesgo, con el fin de detectar las CEASI. Esta última recomendación se basa en la observación de que las mujeres adultas con CEASI y resultado positivo para VPH de alto riesgo tienen más probabilidades de tener NIC 2/3 que aquellas con un resultado negativo. Sin embargo, en mujeres con CEASI y una prueba positiva para el VPH para los tipos de alto riesgo, se recomienda repetir la citología para confirmación. En mujeres de 21-24 años remitidas para colposcopia y sin lesión o LIEBG confirmada mediante biopsia o citología de LIEBG o CEASI, se recomienda repetir la citología cada 12 meses. Si las CEASI o la LIEBG persiste durante más de 2 años, o si hay datos de LIEAG en cualquier momento, se recomienda remitir a la paciente para colposcopia. En las mujeres con LIEBG confirmada mediante biopsia después de unas CEASI o una LIEAG, se recomienda observar con citología y colposcopia a intervalos de 6 meses hasta que transcurran 2 años. En el caso de CEASI o LIEAG persistente a los 2 años o con progresión en cualquier momento, se recomienda instaurar tratamiento. En cualquier mujer con LIEAG confirmada mediante histología se realizará colposcopia y citología de seguimiento a intervalos de 6 meses de acuerdo con la paciente. Si la LIEAG sigue persistiendo a los 2 años de seguimiento, se recomienda el tratamiento. Cuando se especifica un NIC 3, debe tratarse. Estas directrices y actualizaciones se pueden consultar en www.asccp.org.

Cada vez están más generalizadas una serie de pruebas muy sensibles para detectar la presencia de ADN, ARN y proteínas del VPH, aunque no se requieren para el diagnóstico de las verrugas genitales externas o de los trastornos relacionados. No hay indicación para utilizar pruebas de ADN del VPH en mujeres menores de 21 años ni en niños. No se recomiendan las pruebas de ADN del VPH en mujeres de 21-30 años, pero es aceptable para el cribado de CEASI.

El diagnóstico de la papilomatosis laríngea juvenil (PLJ) se establece mediante el examen de la laringe.

No hay recomendaciones para cribado rutinario de lesiones no cervicales u orofaríngeas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se deben tener en cuenta varios trastornos en el diagnóstico diferencial de las verrugas genitales, como el condiloma plano, la queratosis seborreica, los nevos displásicos y benignos, el molusco contagioso, las pápulas perladas del pene y las neoplasias, la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide, los tumores de Buschke-Löwenstein y las neoplasias intraepiteliales vulvares.

El condiloma plano se debe a sífilis secundaria y se puede diagnosticar mediante microscopía de campo oscuro y pruebas serológicas estándar para sífilis. Las queratosis seborreicas son lesiones hiperpigmentadas localizadas comunes, que pocas veces se asocian con malignidad. El molusco contagioso

está causado por un poxvirus, es muy infeccioso y, a menudo, umbilicado. Las pápulas perladas del pene se forman en la corona del glande y son variantes normales que no requieren tratamiento.

TRATAMIENTO

La mayoría de las verrugas vulgares (plantares, palmares, cutáneas) acaban por resolverse de modo espontáneo (v. cap. 687). Las lesiones sintomáticas se deben eliminar, lo que puede conseguirse con una amplia variedad de terapias autoaplicadas, como los preparados de ácido salicílico, o aplicadas por el médico (crioterapia, tratamiento con láser y electrocirugía). Las verrugas genitales de los niños y los adolescentes son benignas y suelen remitir, pero solo después de un largo periodo. Se recomienda tratar las lesiones genitales si el paciente o los progenitores lo solicitan. Al igual que en las verrugas vulgares, el tratamiento se clasifica en autoaplicado o aplicado por un profesional. Ningún tratamiento ha demostrado más eficacia que los demás. Los regímenes terapéuticos recomendados para que se los aplique el paciente en el caso de las verrugas genitales externas son el podofilox tópico, el imiquimod y las sinecatequinas. La solución de podofilox al 0,5% (con una torunda de algodón) o en gel (con el dedo) se aplica sobre las verrugas visibles dos veces al día durante 3 días, seguidos de 4 días sin tratamiento, y este ciclo se repite cuatro veces. La crema de imiquimod al 5% se aplica a la hora de acostarse, tres veces por semana, en días alternos durante un total de 16 semanas; la zona tratada debe lavarse con agua y jabón neutro 6-10 horas después del tratamiento. Las sinecatequinas (pomada al 15%) son un producto tópico obtenido a partir del extracto de té verde para tratar las verrugas genitales externas y que puede usarse tres veces al día durante un total de 16 semanas. Las terapias aplicadas por un profesional pueden ser tratamientos quirúrgicos (electrocirugía, escisión quirúrgica y cirugía con láser) o realizados en la consulta (crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda, resina de podofilina al 10-25% y ácido bi- o tricloroacético). El tratamiento en consulta se suele realizar una vez por semana durante 3-6 semanas. Las resinas de podofilina han perdido aceptación en favor de otros métodos por la variabilidad de los preparados. El interferón intralesional no es más eficaz que otras terapias, y se asocia con efectos adversos significativos. Es una forma de tratamiento reservada para los casos recalcitrantes.

Muchas terapias son dolorosas, y los niños no deben recibir tratamientos genitales dolorosos a menos que se aplique una analgesia adecuada. Tampoco se puede esperar que los progenitores ni los pacientes se autoapliquen terapias dolorosas. Ninguno de los tratamientos aplicados por el paciente están aprobados para su uso en el embarazo, y la resina de podofilina está contraindicada en dicho periodo. Todos los tratamientos no quirúrgicos están contraindicados cuando hay antecedentes de hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

Si se sospecha o se conoce que la exposición al VPH se debe a abusos sexuales, el clínico debe comprobar y mantener la seguridad del niño.

Cuando está indicado, el tratamiento más frecuente para la NIC 2/3 es ablativo, con crioterapia, láser o escisión electroquirúrgica con asa de diatermia. Una vez que la histología confirma una NIC 1, una LIEBG se puede seguir sin tratamiento de forma indefinida. La decisión de tratar una NIC 1 que persista será consensuada por el médico y la paciente. Los riesgos derivados del tratamiento, incluido un parto prematuro en una paciente embarazada, deben comentarse antes de tomar cualquier decisión. No se recomienda el tratamiento durante la gestación a menos que haya un cáncer invasivo.

La PLJ suele tratarse mediante la extirpación quirúrgica de las lesiones, aunque también se usan láser y microdesbridadores. También hay varios informes que describen el uso de tratamientos complementarios, y que incluyen antivirales y la vacuna cuadrivalente contra el VPH. Sin embargo, la efectividad de la terapia complementaria no es consistente.

COMPLICACIONES

La presencia de lesiones por VPH en el área genital puede causar una vergüenza profunda en el niño o los progenitores. Las complicaciones del tratamiento son poco comunes; a veces se produce dolor crónico (vulvodinia) o hipoestesia en el sitio del tratamiento. Las lesiones pueden sanar presentando hipo- o hiperpigmentación, y con menos frecuencia cicatrices deprimidas o hipertróficas. El tratamiento quirúrgico puede provocar infección y cicatrización. La prematuridad y el bajo peso al nacer en embarazos posteriores son complicaciones de las cirugías ablativas por NIC.

Se estima que el 5-15% de las lesiones NIC 3 no tratadas progresará a cáncer de cuello uterino. La detección precoz y el tratamiento de estas lesiones suelen impedir el desarrollo de la mayoría de los casos de cáncer. A pesar del cribado, el cáncer de cuello uterino puede desarrollarse rápidamente en algunas adolescentes y mujeres jóvenes. Se desconoce la razón por la que

ocurre esto, pero es probable que existan defectos genéticos subyacentes en el huésped. Los papilomas laringeos juveniles pocas veces se malignizan, a menos que hayan sido tratados con radioterapia. Los condilomas vulvares rara vez muestran transformación cancerosa. Otros cánceres asociados al VPH, como los de vagina, vulva, ano, pene y cavidad oral, son mucho más raros que los tumores cervicales, por lo que en la actualidad el cribado no está recomendado para ellos. Sin embargo, los cánceres anal, vaginal y vulvar son más frecuentes en las mujeres con cáncer cervical y, por tanto, se recomienda realizar el cribado de las mujeres con cáncer de cuello uterino para detectar otros tumores anogenitales u orofaríngeos mediante inspección visual, digital o ambas.

PRONÓSTICO

Con todas las formas de tratamiento es frecuente la recidiva de las verrugas genitales, y alrededor de la mitad de los niños y adolescentes necesita un segundo o un tercer tratamiento. La recidiva también es evidente en la PLJ. Los pacientes y los progenitores deben ser informados de tal posibilidad. El tratamiento combinado de las verrugas genitales (imiqwimod y podofilox) no mejora la respuesta y puede aumentar las complicaciones. El pronóstico de la enfermedad del cuello uterino es mejor, con tasas de curación del 85-90% después de un solo tratamiento mediante escisión electroquirúrgica con asa de diatermia. La crioterapia ofrece una tasa de curación ligeramente menor. La enfermedad recalcitrante debe motivar una evaluación y es frecuente en personas inmunodeprimidas, sobre todo en los hombres y mujeres infectados por el VIH.

PREVENCIÓN

El único medio de prevenir la infección por VPH es evitar el contacto directo con las lesiones. El preservativo puede reducir el riesgo de transmisión de VPH, aparte de otras infecciones de transmisión sexual que son factores de riesgo para el desarrollo de LIE. Además, el preservativo parece acelerar la regresión de las LIEBG en mujeres. No fumar es una medida esencial en la prevención del cáncer de cuello uterino. El uso prolongado de anticonceptivos orales y el número de hijos han demostrado ser factores de riesgo de cáncer de cuello uterino. Sin embargo, no se han identificado los mecanismos asociados a estos factores, por lo que no se recomienda cambiar los consejos al respecto.

Las vacunas contra el VPH son eficaces contra la persistencia y el desarrollo de enfermedad, en ambos casos con especificidad de tipo, incluida la del cuello uterino, la vagina, la vulva y el ano. En 2006 se autorizó en Estados Unidos una vacuna tetravalente contra el VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) y posteriormente, en 2009, se añadió una forma bivalente (tipos 16 y 18). En 2014 se aprobó una vacuna nonavalente (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Los tipos a los que se dirige la vacuna nonavalente representan hasta el 85% de los casos de cáncer de cuello uterino. La eficacia de estas vacunas está mediada por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Los estudios previos a la autorización demuestran una eficacia del 90-100% en la prevención de la infección persistente por VPH, NIC 2/3, adenocarcinoma *in situ*, verrugas anogenitales y lesiones precancerosas vaginales y vulvares. Desde la introducción de la vacuna, datos de trabajos suecos y australianos demuestran una disminución en sus tasas nacionales de verrugas genitales en los 4 años que llevan implantados estos programas de vacunación. Los datos recientes de Estados Unidos muestran reducciones significativas en la prevalencia de los tipos de VPH contenidos en la vacuna cuadrivalente entre las mujeres adolescentes y adultas jóvenes en los años 2009-2012 (posvacuna) en comparación con 2003-2006 (prevacuna). Además, la prevalencia de VPH vacunal fue del 2,1% en las vacunadas, en comparación con el 16,9% en las mujeres sexualmente activas de 14 a 24 años no vacunadas. Un análisis sistemático de 20 estudios realizados en nueve países de ingresos elevados mostró reducciones de al menos un 68% en la prevalencia del VPH 16 y 18 entre jóvenes de 13 a 19 años en países con tasas de vacunación contra el VPH superiores al 50%. Los datos de eficacia disponibles indican que la vacunación contra el VPH confiere inmunidad colectiva además de protección individual.

En Estados Unidos se recomienda la vacunación sistemática de todas las adolescentes a los 11-12 años, que se administra por vía intramuscular en la región deltoidea en una serie de dos dosis a los 0 y 6-12 meses. En 2016 se aprobó y recomendó una serie de dos dosis para las adolescentes más jóvenes que inicien la serie de vacunación contra el VPH antes de los 15 años, basándose en datos de inmunogenicidad que muestran una respuesta inmunológica comparable entre las adolescentes más jóvenes que reciben una serie de dos dosis y las adolescentes mayores que reciben una serie de tres dosis. También se recomienda la vacunación para adultos hasta los 45 años si no han sido vacunados previamente.

Es esencial que la vacunación se realice en la infancia antes de que comience la actividad sexual, puesto que la tasa de adquisición del virus es elevada poco después del inicio de dicha actividad. La vacuna puede administrarse en adolescentes de tan solo 9 años, y se recomienda la revacunación a los 13-26 años en niñas y a los 13-21 en niños. En el caso de los hombres que son homosexuales, bisexuales o tienen relaciones sexuales con hombres, que están inmunodeprimidos (incluyendo la infección por el VIH) o que son transexuales, la vacunación de recuperación puede continuar hasta los 45 años. Para cualquier adolescente que reciba su primera dosis de la vacuna contra el VPH a la edad de 15 años o más, se recomienda una serie de tres dosis a los 0, 1-2 y 6 meses. La serie de tres dosis también se recomienda para adolescentes y adultos jóvenes de 9-26 años que tengan una enfermedad que comprometa su sistema inmunológico. Las personas que ya están infectadas con uno o más tipos de VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación están protegidas contra la enfermedad clínica causada por el resto de los tipos de virus vacunales.

La vigilancia de la seguridad de la vacuna después de su aprobación no ha identificado ningún evento adverso grave atribuible a la administración de la vacuna contra el VPH. Tres grandes estudios observacionales y la monitorización de la seguridad a través de redes de vigilancia activa y pasiva en más de un millón de personas no han identificado ninguna asociación entre la vacunación contra el VPH y problemas como trastornos autoinmunes, accidentes cerebrovasculares o émbolos trombóticos venosos. La vacunación puede causar fiebre en aproximadamente 1 de cada 60 personas y molestias en el lugar de la inyección en 1 de cada 30 receptores de la vacuna. También se ha encontrado que el síntoma está relacionado con la administración de la vacuna en el 0,1% de los receptores de la vacuna. Por tanto, se aconseja que los adolescentes permanezcan sentados durante 15 minutos después de la vacunación.

A pesar de un excelente perfil de seguridad y eficacia, la aceptación de la vacuna contra el VPH ha sido lenta. Las tasas de inmunización están sistemáticamente a la zaga de las tasas de las demás vacunas incluidas en el protocolo de inmunización para adolescentes. En 2015, solo el 56,1% de las personas de 13 a 17 años recibieron por lo menos una dosis de la vacuna contra el VPH, en comparación con el 81,6% que recibió por lo menos una dosis de la vacuna meningocócica cuatrvivalente y el 86,4% que recibió la dTpa. Entre las razones de la lentitud de la aceptación de la vacuna se incluyen la recomendación inconsistente del proveedor, la falta de conocimiento sobre el VPH, la creencia de los padres de que la vacunación no es necesaria para los adolescentes más jóvenes y los conceptos erróneos sobre la seguridad de la vacuna, entre otras. Existe una creciente cantidad de literatura que evalúa las intervenciones para mejorar la adopción de la vacuna contra el VPH. Una estrategia importante es una recomendación firme y coherente en la que las vacunas contra el VPH se presenten de la misma manera que las vacunas contra la dTpa y el meningococo.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 294

Infecciones por arbovirus

Scott B. Halstead

Las infecciones debidas a virus transmitidos por artrópodos son un grupo de infecciones provocadas por mosquitos o garrapatas de varios taxones que se manifiestan normalmente con clínica neurológica o exantemas virales agudos. En países de clima templado, los arbovirus se transmiten durante los meses más cálidos; sin embargo, en países tropicales y subtropicales, los arbovirus pueden transmitirse a lo largo de todo el año incluso en un ciclo urbano (de humano a mosquito a humano) o por artrópodos que se alimentan de otras especies de vertebrados y luego se alimentan de humanos.

ETIOLOGÍA

Las principales infecciones virales transmitidas por artrópodos en Norteamérica comprenden la encefalitis del Nilo Occidental (ENOC), la encefalitis de San Luis (ESL), el Powassan (POW), el grupo de virus relacionados con la encefalitis de California (EC) y, con menor frecuencia, la encefalitis equina

occidental (EOC), la encefalitis equina oriental (EEOR) y la fiebre por garrapatas de Colorado (fig. 294.1). En 2013, el virus Chikungunya (CHIK) emergió de su zoonosis original africana a través de Asia hacia el hemisferio occidental, exponiendo a numerosos estadounidenses que estaban viajando por dicha región. Algunos casos se produjeron a nivel nacional en los estados del sur. En 2015, el virus Zika (ZIK), un flavivirus que también se mantenía en las zoonosis de África, se introdujo en América, de nuevo desde las zonas endémicas de Asia. La transmisión fue limitada dentro del territorio de Estados Unidos. La principal fuente de infección entre los estadounidenses por cada uno de estos virus ha sido el viaje a países tropicales y subtropicales.

En todo el mundo, fuera de Norteamérica, hay muchos arbovirus que plantean importantes problemas de salud (fig. 294.2). Se trata, en orden descendente, de los virus del dengue (DEN; cap. 295), transmitidos en todos los países subtropicales y tropicales; la encefalitis japonesa (EJ), transmitida en el norte, sur y sudeste de Asia; la encefalitis transmitida por garrapatas (ETG), transmitida en toda Europa y en el norte y este de Asia; la fiebre amarilla (FA; cap. 296), transmitida en ciclos zoonóticos de África y Sudamérica; y la encefalitis equina venezolana (EEV), transmitida en partes de Sudamérica y Centroamérica.

Los patógenos etiológicos pertenecen a diferentes taxones víricos: alfa-virus de la familia Togaviridae (CHIK, EEOR, EEV, EOC), flavivirus de la familia Flaviviridae (DEN, EJ, POW, ESL, ETG, ENOC, FA, ZIK), complejo California de la familia Bunyaviridae (EC) y Reoviridae (fiebre por garrapatas de Colorado). Los alfa-virus son virus ARN de sentido positivo, de 69 nm de diámetro y con envoltura. Los estudios sugieren que este grupo de virus tiene un origen marino (específicamente, el océano Antártico) y que posteriormente se han extendido tanto al Viejo como al Nuevo Mundo. El EEV circula en la naturaleza en seis subtipos. Los virus tipo I y III tienen múltiples variantes antigenéticas. Los tipos IAB e IC han causado epidemias epizoóticas y humanas. Los flavivirus son virus ARN de sentido positivo, de 40-50 nm de diámetro y con envoltura, que también evolucionaron desde un antepasado común. Se transmiten por mosquitos (ENOC, ESL, EJ, FA, DEN, ZIK) y por garrapatas (POW, ETG), se distribuyen por todo el mundo y causan muchas enfermedades virales humanas significativas. El serogruppo California, uno de los 16 grupos de bunyavirus, son virus con envoltura, de 75-115 nm, con un genoma ARN de sentido negativo que tiene tres segmentos. Los reovirus son virus de ARN bicatenario de 60-80 nm.

DIAGNÓSTICO

En el caso de las infecciones por arbovirus no descritas por separado, el diagnóstico etiológico se establece mediante el análisis de una muestra del suero en la fase aguda para detectar el virus, el antígeno viral o el ARN viral (enfermedades similares a la gripe o exantemas virales), o mediante la recuperación del virus de tejido del sistema nervioso central (SNC) o del líquido cefalorraquídeo (LCR). El diagnóstico se establece serológicamente con mayor frecuencia. El suero obtenido 5 días o más después del inicio de la enfermedad se analiza para detectar la presencia de anticuerpos inmuno-globulina (Ig) M específicos frente al virus utilizando una prueba de captura de IgM mediante análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), una prueba de inmunofluorescencia indirecta o una prueba de precipitinas. Como alternativa, se puede tomar una muestra de suero de la fase aguda y otra de la convalecencia, para demostrar un aumento de cuatro veces o más en el ELISA, la inhibición de la hemaglutinación o los títulos de anticuerpos neutralizantes. Están disponibles paquetes comerciales de diagnóstico serológico para infecciones por los virus DEN, CHIK, EJ, ETG, ENOC, FA o ZIK. Se debe analizar el suero y el LCR para detectar la IgM específica de los virus EJ o ENOC. Sin embargo, la IgM puede reflejar una infección pasada, ya que puede estar presente hasta 12 meses después de la infección. En el caso de sospecha de infección por flavivirus, incluyendo el virus Zika, puede ser posible diagnosticar la infección mediante una prueba serológica, recurriendo a la especificidad de los anticuerpos neutralizantes. La más común de estas es la prueba de anticuerpos neutralizantes por reducción de placas. Los laboratorios de referencia ofrecen pruebas para todos los flavivirus patógenos. El diagnóstico también puede establecerse mediante el aislamiento del virus en cultivos celulares, la identificación del ARN viral o la detección de proteínas virales en la sangre (p. ej., NS1 del dengue), en el tejido cerebral obtenido mediante biopsia cerebral o en los tejidos obtenidos en la autopsia.

PREVENCIÓN

Están autorizadas varias vacunas para la encefalitis japonesa y la encefalitis transmitida por garrapatas en países endémicos y no endémicos. Está disponible una vacuna experimental para la EEV para proteger a los trabajadores de laboratorio. Los viajeros que planean estar en zonas rurales de Asia durante el período de transmisión estacional deben recibir la vacuna

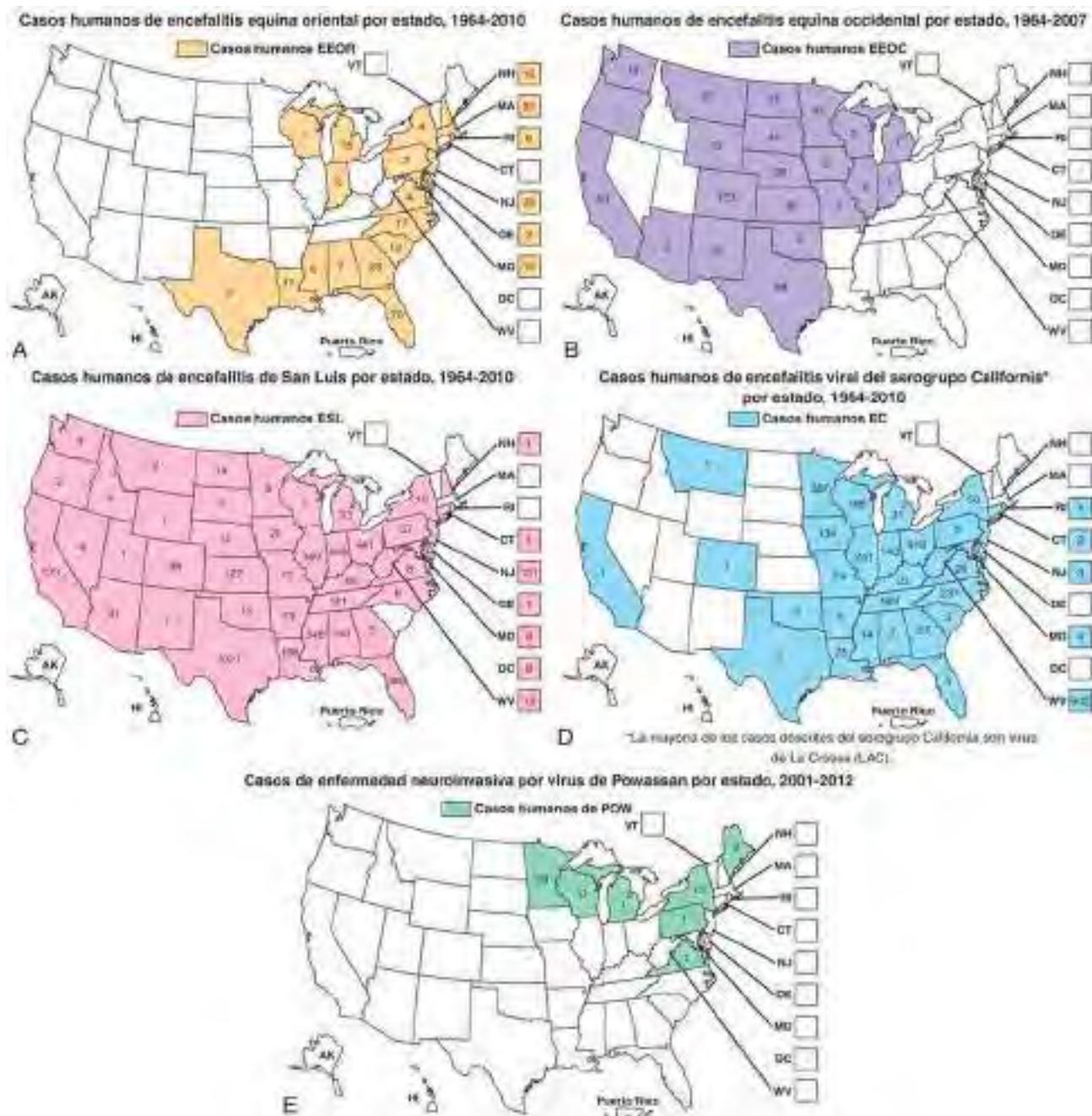


Fig. 294.1 Distribución e incidencia de casos notificados de encefalitis equina oriental (A), encefalitis equina occidental (B), encefalitis de San Luis (C), encefalitis del serogrupo California (D) y encefalitis de Powassan (E) registrados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 1964-2010. (De la Division of Vector-Borne Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/arbor/arbocase.htm>.)

contra la EJ. Del mismo modo, los viajeros que planeen viajar, acampar o hacer un pícnic en zonas rurales de Europa y Asia oriental deben consultar a las autoridades sanitarias locales sobre la necesidad de vacunarse contra la ETG. Se ha retirado del mercado una vacuna inactivada fabricada en Japón que se administraba mediante inyección intracerebral en ratones jóvenes y que estaba disponible en todo el mundo debido a la alta incidencia de efectos adversos. En 2008-2009, la vacuna contra la EJ basada en el cultivo de tejidos (Ixiaro) fue autorizada en Europa, Australia y Estados Unidos. En Estados Unidos, esta vacuna está autorizada para su uso en niños y adultos, y está distribuida por Novartis (Basilea). Esta vacuna se administra por vía intramuscular en dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de 28 días. La dosis final debe completarse al menos 1 semana antes de la llegada prevista del paciente a un área endémica de EJ. Esta vacuna contiene aluminio y sulfato de protamina, y solo ha presentado efectos adversos leves.

En los países asiáticos está autorizada y comercializada una vacuna de la EJ viva atenuada de alta eficacia de dosis única desarrollada en China para niños. Esta vacuna se puede administrar conjuntamente con la vacuna del sarampión atenuada con virus vivos sin alterar las respuestas inmunitarias a ninguna de las dos vacunas. En los seres humanos, la infección previa por el virus del dengue proporciona una protección parcial contra la EJ clínica.

Ninguna vacuna contra la ETG tiene licencia o está disponible en Estados Unidos. En Europa están disponibles dos vacunas inactivadas contra la ETG derivadas de cultivos celulares en formulaciones para adultos y pediátricas: FSME-IMMUN (Baxter, Austria) y Encepur (Novartis, Alemania). La formulación para adultos de FSME-IMMUN también está autorizada en Canadá. Otras dos vacunas inactivadas contra la ETG están disponibles en Rusia: TBE-Moscú (Instituto Chumakov, Rusia) y EnceVir (Microgen, Rusia). Los estudios de inmunogenicidad sugieren que las vacunas europeas y rusas

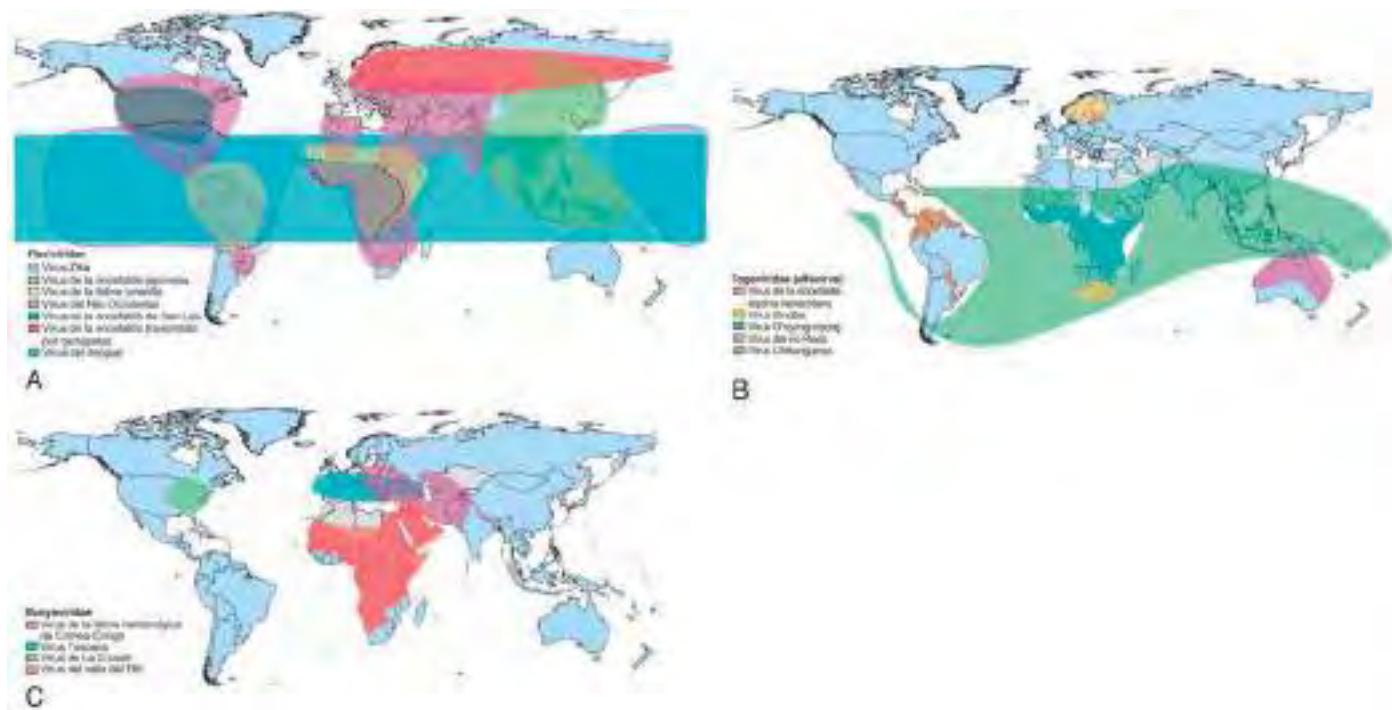


Fig. 294.2 Distribución mundial de las principales infecciones por arbovirus. (De Charlier C, Beaudoin MC, Couderc T, et al: Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects, Lancet Child Adolesc 1:134-146, 2017, Fig. 1.)

deben proporcionar una protección cruzada contra los tres subtipos de virus de la ETG. Tanto FSME-IMMUN como Encepur tienen una serie de tres dosis para la vacunación primaria. Los intervalos específicos recomendados entre las dosis varían según el país y la vacuna. Debido a que la vacunación primaria sistemática requiere 6 meses o más para su finalización, la mayoría de los viajeros a zonas endémicas de ETG encontrarán más práctico evitar las picaduras de garrapatas que la vacunación.

Para todas las enfermedades virales abordadas en este capítulo, se deben tomar medidas personales para reducir la exposición a las picaduras de mosquitos o garrapatas, especialmente para los residentes a corto plazo en áreas endémicas. Estas medidas incluyen evitar la exposición nocturna al aire libre, usar repelentes de insectos, cubrir el cuerpo con ropa y usar mosquiteras para las camas o en las casas. Los pesticidas comerciales, ampliamente utilizados por los cultivadores de arroz, pueden ser útiles para reducir las poblaciones de mosquitos vectores o garrapatas. El fentión, el fenitrotión y el fentoato son adulticidas y larvicidas efectivos. Los insecticidas pueden aplicarse desde rociadores portátiles o desde helicópteros o aeronaves ligeras.

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

Las infecciones por este virus producen una encefalitis fulminante, con progresión rápida hasta el coma y la muerte en un tercio de los casos. En los lactantes y niños, el comienzo brusco de fiebre, irritabilidad y cefalea va seguido de letargo, confusión, crisis convulsivas y coma. Se observan fiebre, fontanela abombada, rigidez de cuello y parálisis generalizada flácida o espástica. Puede existir un pródromo breve de fiebre, cefalea y mareos. A diferencia de gran parte de las demás encefalitis víricas, el recuento de leucocitos en sangre periférica suele mostrar una leucocitosis marcada, y el LCR puede tener pleocitosis intensa. Se observan cambios anatomo-patológicos en la corteza y la sustancia gris, con antígenos víricos localizados en las neuronas. También existen necrosis neuronal, infiltración neutrofílica y formación de manguitos perivasculares de linfocitos.

El pronóstico es mejor para los pacientes con pródromos prolongados; la aparición de crisis convulsivas conlleva un pronóstico desfavorable. La mortalidad entre los pacientes es del 33-75%, con cifras más altas en los ancianos. Los déficits neurológicos residuales son frecuentes, sobre todo en los niños.

El diagnóstico de encefalitis puede facilitarse por la TC, la RM y la electroencefalografía. Las crisis convulsivas focales o las anomalías focales en la TC, la RM o el electroencefalograma sugieren la posibilidad de encefalitis por herpes simple, que se debe tratar con aciclovir (v. cap. 279).

294.1 Encefalitis equina oriental

Scott B. Halstead

En Estados Unidos, la EEOR es una enfermedad de incidencia muy baja, con una mediana de ocho casos anuales en los estados del Atlántico y del Golfo durante el período 1964-2007 (fig. 294.1). La transmisión se suele producir en áreas endémicas focales de la costa de Massachusetts, los seis condados del sur de Nueva Jersey y el noreste de Florida. En Norteamérica, el virus se mantiene en pantanos de agua dulce, en un ciclo zoonótico con la implicación de la especie *Culiseta melanura* y de aves. Varias especies de mosquitos se alimentan con sangre virémica de las aves y transmiten el virus a los caballos y a los seres humanos. La actividad del virus varía mucho de año en año, en respuesta a factores ecológicos todavía desconocidos. La mayoría de las infecciones son silenciosas en las aves, aunque en los faisanes suelen conducir a la muerte, y las epizootias de esas especies se usan como centinelas de los períodos de mayor actividad vírica. Se han descrito casos en las islas caribeñas. La proporción entre caso e infección es más baja en los niños (1:8) y algo mayor en los adultos (1:29).

294.2 Encefalitis equina occidental

Scott B. Halstead

Las infecciones se producen sobre todo en Estados Unidos y Canadá al oeste del río Misisipi (v. fig. 294.1), en especial en áreas rurales, donde el agua embalsada, los regadíos y las tierras inundadas de forma natural proporcionan lugares de cría para la especie *Culex tarsalis*. El virus se transmite mediante un ciclo en el que participan mosquitos, aves y otros huéspedes vertebrados. Los seres humanos y los caballos son susceptibles a la encefalitis. La proporción entre caso e infección varía con la edad; se ha estimado en 1:58 para los niños menores de 4 años y en 1:1.150 para los adultos. Las infecciones son más graves en los extremos de la vida; un 33% de los casos se da en niños menores de 1 año. Se han descrito epidemias humanas recurrentes en Yakima Valley (estado de Washington) y en Central Valley (California). El mayor brote registrado, con 3.400 casos, se extendió por Minnesota, Dakota del Norte y del Sur, Nebraska y Montana en Estados Unidos, y Alberta, Manitoba y Saskatchewan en Canadá. Las

epizootias en los caballos preceden en un plazo de varias semanas a las epidemias humanas. Durante los últimos 20 años solo se han declarado tres casos de EEOC, posiblemente gracias al éxito de la lucha contra los mosquitos.

En la EEOC puede haber un pródromo con síntomas de infección de las vías respiratorias altas. El comienzo suele ser súbito, con escalofríos, fiebre, mareos, somnolencia, cefalea progresiva, malestar general, náuseas y vómitos, rigidez cervical y desorientación. En los casos típicos, los lactantes se presentan con interrupción súbita de la alimentación, irritabilidad, fiebre y vómitos prolongados. Las crisis comiciales y el letargo progresan con rapidez. En la exploración física, el paciente aparece somnoliento, presenta signos meníngeos y tiene debilidad motora generalizada, con disminución de los reflejos tendinosos profundos. En los lactantes se puede observar abombamiento de la fontanela, parálisis espástica y crisis comiciales generalizadas. En el examen anatomopatológico, los pequeños abscesos focales diseminados, las hemorragias focales pequeñas y las áreas parcheadas de desmielinización son datos distintivos.

La mortalidad es del 3-9%, con cifras mayores en los ancianos. Se han descrito secuelas neurológicas graves hasta en el 13% de los casos, y la cifra puede llegar al 30% en los lactantes. Ha habido casos de síndrome de Parkinson como secuela en supervivientes adultos.

294.3 Encefalitis de San Luis

Scott B. Halstead

Se han notificado casos de ESL en casi todos los estados estadounidenses. Las tasas de ataque más altas se dan en los estados del Golfo y en los centrales (v. fig. 294.1). Las epidemias suelen producirse en las áreas urbanas y suburbanas. En la más grande, que sucedió en 1975, se vieron afectados 1.800 habitantes de Houston, Chicago, Memphis y Denver. Es frecuente que los casos se agrupen en zonas con terrenos inundados o aguas residuales, que favorecen la reproducción de los mosquitos. Los vectores principales son las especies *Culex pipiens* y *Culex quinquefasciatus* en los estados centrales del Golfo, *Culex nigripalpus* en Florida y *Culex tarsalis* en California. El virus de la ESL se mantiene en la naturaleza por un ciclo ave-mosquito. La amplificación vírica aparece en especies de aves que abundan en zonas residenciales (p. ej., gorriones, arrrendajo azul y palomas). El virus se transmite a finales del verano y comienzos del otoño. La proporción entre casos e infecciones puede llegar a 1:300. Las tasas de ataque específicas por edad son más bajas en los niños y más altas en personas mayores de 60 años. Los brotes pequeños más recientes ocurrieron en Florida en 1990 y Luisiana en 2001. Durante los últimos 15 años se ha producido un promedio de 18 casos por año.

Las manifestaciones clínicas varían desde un cuadro pseudogripe leve hasta la encefalitis mortal. Puede haber un pródromo de síntomas inespecíficos, con cambios sutiles de la coordinación o las actividades mentales, que dura entre unos días y 1 semana. Los síntomas y signos precoces incluyen fiebre, fotofobia, cefalea, malestar general, náuseas, vómitos y rigidez del cuello. Alrededor de la mitad de los pacientes muestra un comienzo súbito de debilidad, falta de coordinación, alteración del nivel de conciencia, inquietud, confusión, letargo y delirio o coma. Existe una leucocitosis moderada en sangre periférica, y en el LCR se encuentran 100-200 células/mm³. En la autopsia, el encéfalo muestra focos diseminados de daño neuronal e inflamación perivascular.

El principal factor de riesgo de fallecimiento es la edad avanzada, con una mortalidad de hasta el 80% en las primeras epidemias. En los niños, la mortalidad es del 2-5%. En los adultos, la enfermedad cardiovascular hipertensiva subyacente también ha sido un factor de riesgo de mortalidad. La recuperación de la ESL suele ser completa, pero se han descrito secuelas neurológicas graves hasta en el 10% de los niños.

294.4 Encefalitis del Nilo Occidental

Scott B. Halstead

El virus de la ENOC se importó a Estados Unidos en 1999 y actualmente sobrevive en un ciclo enzootico amplio a lo largo de todo el país y en Canadá. Todos los estados del territorio continental estadounidense más nueve provincias de Canadá han notificado infección por este virus en mosquitos, aves, mamíferos o seres humanos, sobre todo en los meses de verano y otoño. Hasta finales de 2015 se habían notificado 43.937 casos en Estados

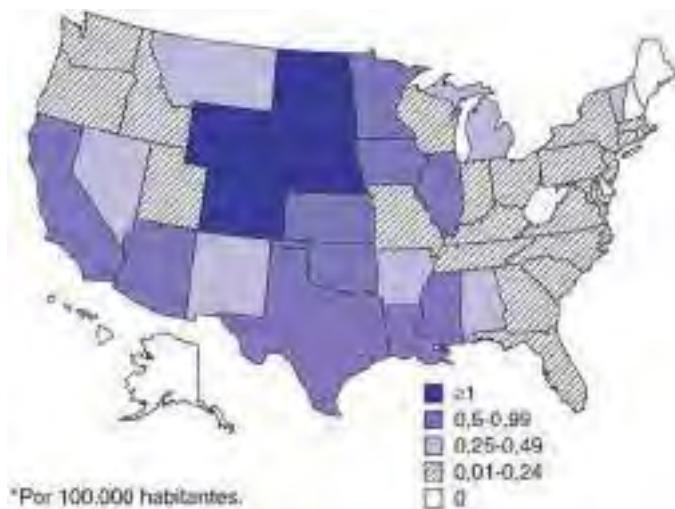


Fig. 294.3 Tasa (por 100.000 habitantes) de casos notificados de enfermedad neuroinvasiva por el virus del Nilo Occidental, Estados Unidos, 2016. (De Burakoff A, Lehman J, Fischer M, et al: West Nile virus and other nationally notifiable arboviral diseases, United States, 2016, MMWR 67(1):13-17, 2018.)

Unidos, de los que un 40-50% eran neuroinvasivos, con 1.911 fallecimientos (fig. 294.3). El ciclo de transmisión del virus es parecido al del virus de la encefalitis japonesa, con epizootias grandes y casos en seres humanos cada 5-10 años. El virus del Nilo Occidental ha aparecido en hemoderivados a través de donantes de sangre virémicos asintomáticos. Desde 2003, los bancos de sangre realizan pruebas de cribado del ARN del virus. Durante el gran brote de 2012 se identificaron 597 donantes de sangre potencialmente virémicos y se rechazó su donación. También se han descrito casos de transmisión en el ser humano a través de la placenta, la leche materna y el trasplante de órganos. En su área de distribución, el virus se mantiene en la naturaleza mediante transmisión entre mosquitos del género *Culex* y varias especies de aves. En Estados Unidos, las infecciones humanas se adquieren en gran medida de *Culex pipiens*. Los caballos son los vertebrados, aparte de las aves, con más probabilidad de enfermar a causa de esta infección. Durante la temporada de transmisión de 2002 se notificaron 14.000 casos equinos, con una mortalidad del 30%. La enfermedad afecta sobre todo a personas mayores de 50 años. El virus de la ENOC está implicado en la etiología de casos humanos estivales esporádicos de encefalitis y meningitis en Israel, India, Pakistán, Rumanía, Rusia, Canadá, Estados Unidos y partes de América Central y del Sur. Todos los virus de la ENOC americanos son similares desde el punto de vista genético y se relacionan con un virus aislado en un ganso en Israel en 1998.

La infección por este virus puede ser asintomática, pero cuando hay datos clínicos consisten en un inicio abrupto de fiebre elevada, cefalea, migrañas y signos inespecíficos de vómitos, exantema, dolor abdominal o diarrea. La mayoría de las infecciones se manifiestan como una enfermedad pseudogripe febril, aunque una minoría de pacientes desarrolla meningitis, encefalitis o ambas. Raras veces se presentan arritmias cardíacas, miocarditis, rabdomiolisis, neuritis óptica, uveítis, retinitis, orquitis, pancreatitis o hepatitis. En Estados Unidos, la enfermedad se ha acompañado de linfopenia prolongada y de una enfermedad paralítica asimétrica semejante a la polio, con pleocitosis del LCR, que afecta a las células del asta anterior de la médula espinal. Una manifestación llamativa, pero infrecuente, ha sido la presencia de parkinsonismo y de trastornos de los movimientos (con temblor y mioclonías). Se ha demostrado que las infecciones por este virus progresan hacia nefropatía crónica en un pequeño grupo de pacientes.

Los casos de ENOC y las muertes debidas a esta enfermedad se producen sobre todo en ancianos, aunque muchos estudios serológicos muestran que se ven afectadas personas de todas las edades. En 2015, de un total de 2.175 casos en seres humanos, 1.455 tuvieron un cuadro neuroinvasivo, con 146 fallecimientos y una tasa de mortalidad del 10% (v. fig. 294.2). La parálisis puede provocar una debilidad permanente.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

294.5 Encefalitis de Powassan

Scott B. Halstead

El virus POW se transmite a través de *Ixodes cookei* entre mamíferos pequeños en la zona oriental de Canadá y Estados Unidos; se le han achacado 39 casos mortales en Estados Unidos desde 2008 (v. fig. 294.1). Otras garrapatas pueden transmitir el virus en un área geográfica más amplia, y existe la preocupación de que *Ixodes scapularis* (también denominado *Ixodes dammini*), un vector competente en el laboratorio, pueda implicarse y adquiera notoriedad en Estados Unidos.

A pesar de la limitada experiencia, esta encefalitis se ha producido sobre todo en adultos con exposición profesional o de ocio, y su tasa de mortalidad es muy alta.

Los casos de encefalitis POW se han producido sobre todo en adultos que viven en zonas enzooticas con exposición recreativa o profesional; se ha asociado a una morbilidad de larga duración y la tasa de mortalidad por casos es del 10-15%.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

294.6 Encefalitis de La Crosse y de California

Scott B. Halstead

Las infecciones por el virus de La Crosse son endémicas en Estados Unidos; aparecen cada año desde julio hasta septiembre, sobre todo en los estados del norte-centro y centrales (v. fig. 294.1). Las infecciones se producen en ambientes peridomésticos como resultado de las picaduras de mosquitos *Aedes triseriatus*, que suelen criar en los orificios de los árboles. El virus se mantiene verticalmente en la naturaleza por transmisión transovárica, y se puede diseminar entre los mosquitos mediante la cónpula y amplificarse en sus poblaciones por infecciones virémicas en varios huéspedes vertebrados. Los huéspedes amplificadores comprenden las ardillas listadas y las comunes, los zorros y las marmotas. Se ha estimado una proporción entre caso e infección de 1:22-300. La encefalitis de La Crosse es, sobre todo, una enfermedad de los niños, que pueden constituir hasta el 75% de los casos. Se ha descrito una media de 100 casos anuales en los últimos 10 años.

El espectro clínico comprende desde una enfermedad febril leve hasta meningitis aséptica y encefalitis mortal. Los niños suelen presentar un pródromo de 2-3 días con fiebre, cefalea, malestar general y vómitos. La enfermedad evoluciona con disminución del nivel de conciencia, letargo y, en los casos graves, crisis convulsivas focales o generalizadas. En la exploración física, los niños aparecen aletargados pero no desorientados. Se han descrito signos neurológicos focales, como debilidad, afasia y crisis convulsivas locales o generalizadas, en el 16-25% de los casos. El recuento de leucocitos en el LCR es bajo o moderado. En la autopsia del encéfalo existen áreas focales de degeneración neuronal, inflamación y manguitos perivasculares.

La recuperación después de la EC suele ser completa. La tasa de letalidad ronda el 1%.

294.7 Fiebre por garrapatas de Colorado

Scott B. Halstead

El virus causante se transmite por la garrapata de los bosques *Dermacentor andersoni*, que habita en zonas altas de los estados entre las planicies centrales y la costa del Pacífico. La garrapata se infecta por el virus en la fase de larva y mantiene la infección de por vida. Las ardillas comunes y las listadas sirven como reservorios primarios. Las infecciones humanas se producen normalmente en excursionistas y campistas en zonas autóctonas durante la primavera y al principio del verano.

La enfermedad comienza con la aparición brusca de un cuadro pseudogripal, con fiebre alta, malestar general, artromialgias, vómitos, cefalea y deterioro del nivel de conciencia. La aparición de exantema no es común. Los síntomas desaparecen con rapidez después de 3 días de enfermedad. Sin embargo, en alrededor de la mitad de los pacientes reaparece un segundo episodio idéntico a las 24-72 horas, lo que produce la típica curva térmica «en silla de montar» de esta fiebre. El 3-7% de las personas infectadas desarrolla complicaciones, como encefalitis, meningoencefalitis o una diátesis hemorrágica, que pueden ser más comunes en niños menores de 12 años.

La recuperación de esta dolencia suele ser total. Se han declarado tres muertes, todas ellas en personas con signos hemorrágicos.

294.8 Fiebre Chikungunya

Scott B. Halstead

El virus Chikungunya es enzootico en varias especies de primates no humanos africanos, pero también es endémico en los ciclos de transmisión urbana del *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus* en África y Asia. El Chikungunya salió de África, y ha producido históricamente pandemias asiáticas en 1790, 1824, 1872, 1924, 1963 y 2005. En 1827, el Chikungunya llegó al hemisferio occidental, predominantemente a la región del Caribe, probablemente a causa de la trata de esclavos. En el 2005 se produjo otra pandemia asiática al este de un brote inicial en Reunión y luego viajó a Asia a través del océano Índico. En 2013, el virus Chikungunya de esta epidemia se introdujo en América Latina.

Las manifestaciones clínicas comienzan 3-7 días después de la picadura del mosquito. Tienen un inicio brusco con fiebre alta y a menudo síntomas articulares intensos (manos, pies, tobillos, muñecas) con poliartralgias y artritis bilaterales. La mayoría de los pacientes pediátricos están relativamente asintomáticos, pero todas las edades son vulnerables a la enfermedad clásica. Pueden presentarse cefalea, migrañas, conjuntivitis, debilidad, linfopenia y un exantema maculopapular. La mortalidad es infrecuente; algunos individuos desarrollan síntomas articulares prolongados (tenosinovitis, artritis) durante aproximadamente un año. El episodio agudo dura unos 7-10 días. El diagnóstico diferencial debe hacerse con el dengue, la fiebre del Nilo Occidental, enfermedades por enterovirus, leptospirosis, rickettsiosis, sarampión, enfermedad por parvovirus, enfermedades reumatólogicas y otras enfermedades por arbovirus en áreas endémicas (p. ej., virus del río Ross). En la figura 294.4 se enumeran los criterios diagnósticos.

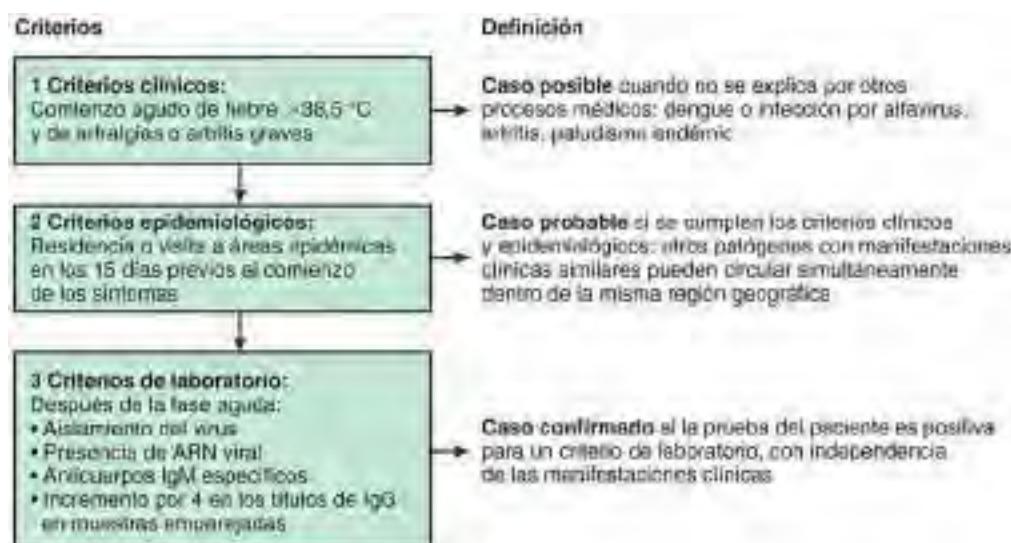


Fig. 294.4 Criterios diagnósticos para la fiebre por el virus Chikungunya. (De Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, et al: Chikungunya: a re-emerging virus, Lancet 379:662-668, 2012, Fig. 6.)

La incidencia de crisis comiciales febriles es alta en los lactantes. El pronóstico suele ser bueno, aunque se han atribuido brotes amplios de enfermedad grave y muerte en África y Asia a estas infecciones, sobre todo en adultos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

294.9 Encefalitis equina de Venezuela

Scott B. Halstead

El virus EEV se aisló durante una epizootia entre caballos venezolanos en 1938. Los primeros casos en seres humanos se identificaron en 1943 y a lo largo de los últimos 70 años se han producido cientos de miles de casos en caballos y en seres humanos. En 1971, las epizootias se desplazaron a través de América Central y México hasta el sur de Texas. Después de dos décadas de quiescencia, la enfermedad epizoótica emergió de nuevo en Venezuela y Colombia en 1995. Entre diciembre de 1992 y enero de 1993, el estado venezolano de Trujillo presentó un brote de este virus. En total, se notificaron 28 casos de la enfermedad, junto con 12 muertes. En junio de 1993 se produjo un brote de mayor envergadura, en el que murieron 55 personas y 66 caballos. Y en 1995, uno mucho mayor en Venezuela y Colombia. El 23 de mayo de 1995 se notificaron casos similares a la encefalitis equina en el noroeste del país. Finalmente, el brote se extendió hacia el norte y hacia el sur, y causó cerca de 11.390 casos febriles en humanos, así como 16 muertes. Se informó de unos 500 casos en caballos, con 475 muertes.

El periodo de incubación es de 2-5 días y da paso a la aparición brusca de fiebre, escalofríos, cefalea, dolor faríngeo, mialgias, malestar general, postración, fotofobia, náuseas, vómitos y diarrea. En el 5-10% de los casos existe una enfermedad bifásica; la segunda fase está precedida por crisis comiciales, vómitos en escopetazo, ataxia, confusión, agitación y alteraciones leves del nivel de conciencia. En la exploración física se hallan adenopatías cervicales y sufusión conjuntival. Los casos de meningoencefalitis pueden cursar con parálisis de pares craneales, debilidad motora, parálisis, crisis comiciales y coma. El examen microscópico de los tejidos muestra infiltrados inflamatorios en los ganglios linfáticos, el bazo, los pulmones, el hígado y el encéfalo. Los ganglios linfáticos muestran depleción celular, necrosis de los centros germinales y linfocitosis. El hígado exhibe una degeneración hepatocelular parcheada, en los pulmones se observa una neumonía intersticial difusa con hemorragias intraalveolares y el estudio del encéfalo revela la presencia de infiltrados celulares focales.

No existe un tratamiento específico para la EEV. El tratamiento consiste en cuidados de soporte intensivos (v. cap. 85), incluido el control de las crisis comiciales (v. cap. 611).

En los pacientes con meningoencefalitis por EEV, la mortalidad oscila entre el 10% y el 25%. Las posibles secuelas pueden ser nerviosismo, pérdida de memoria, cefaleas recidivantes y fatigabilidad.

Se dispone de varias vacunas veterinarias para la protección de los caballos. El virus EEV es muy contagioso en el laboratorio y se debe utilizar contención de bioseguridad de nivel 3. Se dispone de una vacuna experimental para los trabajadores de laboratorio. Varias vacunas se encuentran en trámites para su uso potencial en seres humanos.

294.10 Encefalitis japonesa

Scott B. Halstead

La EJ es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos que afecta al ser humano y también a los caballos, cerdos y a otros animales domésticos. Produce infecciones humanas y enfermedad aguda en una gran zona de Asia, el norte de Japón, Corea, China, Taiwán, Filipinas y el archipiélago indonesio, y desde Indochina hasta el subcontinente indio. *Culex tritaeniorhynchus sum-marosus*, un mosquito que pica por las noches y que se alimenta sobre todo de animales domésticos grandes y de aves, y pocas veces del ser humano, es el vector principal de la EJ zoonótica y humana en el norte de Asia. En el sur de Asia prevalece una ecología más compleja. Desde Taiwán hasta India, *C. tritaeniorhynchus* y los miembros del grupo íntimamente relacionado *Culex vishnui* son los vectores. Antes de la introducción de la vacuna, se producían con regularidad epidemias de EJ en Japón, Corea, China, Okinawa y Taiwán. Durante la década pasada se ha observado un patrón de brotes estacionales recurrentes, cada vez más extendidos, en Vietnam, Tailandia, Nepal e India, con pequeños brotes en Filipinas, Indonesia y el extremo

norte de Queensland, en Australia. Las lluvias estacionales se acompañan de un aumento de las poblaciones de mosquitos y una mayor transmisión. Los cerdos actúan como huéspedes amplificadores.

En las áreas endémicas, la incidencia anual oscila entre 1-10 casos por cada 10.000 habitantes. Los más afectados son los niños menores de 15 años, con exposición casi universal al llegar a la edad adulta. La proporción entre caso e infección para el virus EJ se ha estimado entre 1:25 y 1:1.000. Las cifras más altas corresponden a las poblaciones autóctonas de áreas enzooóticas. La EJ también afecta a viajeros que visitan Asia; por tanto, el antecedente de un viaje a ese continente es esencial para el diagnóstico de encefalitis.

Después de un periodo de incubación de 4-14 días, los casos tienen una progresión típica a través de cuatro fases: enfermedad prodrómica (2-3 días), fase aguda (3-4 días), fase subaguda (7-10 días) y convalecencia (4-7 semanas). El comienzo se puede caracterizar por la aparición brusca de fiebre, cefalea, síntomas respiratorios, anorexia, náuseas, dolor abdominal, vómitos y anomalías sensoriales, incluidos episodios psicóticos. Se observan crisis comiciales tónico-clónicas generalizadas en el 10-24% de los niños con EJ; con menos frecuencia se producen un temblor no intencional similar al parkinsoniano y una rigidez en rueda dentada. La presencia de signos del SNC rápidamente cambiantes (p. ej., hiperreflexia y después hiporreflexia, o respuestas plantares cambiantes) es muy característica. El nivel de conciencia puede variar entre la confusión, la desorientación, el delirio o la somnolencia, y llegar al coma. Suele existir una pleocitosis leve ($100-1.000$ leucocitos/ mm^3) en el LCR, inicialmente polimorfonuclear y que a los pocos días se vuelve de predominio linfocítico. La albuminuria es frecuente. Los casos mortales suelen progresar con rapidez al coma, con fallecimiento del paciente antes de 10 días.

La existencia de EJ se debe sospechar en pacientes expuestos a mosquitos que pican por las noches en áreas endémicas, durante la estación de transmisión. El diagnóstico etiológico de EJ se establece por la presencia de anticuerpos IgM específicos del virus en una muestra de suero recogida durante la fase aguda o también por un aumento de cuatro veces o más de los títulos de anticuerpos IgG al comparar el suero de la fase aguda y el de la convalecencia. El virus también se puede identificar mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

No existe tratamiento específico para la EJ, sino que se deben aplicar cuidados de soporte intensivos (v. cap. 85), incluido el control de las crisis comiciales (v. cap. 611).

La mortalidad varía entre el 24 y el 42%, y es más alta en los niños de 5-9 años y en las personas mayores de 65 años. La frecuencia de las secuelas varía entre el 5 y el 70%, y guarda relación directa con la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad. Dichas secuelas son más frecuentes en los menores de 10 años al comienzo de la enfermedad. Las más comunes son el deterioro mental, la inestabilidad emocional intensa, los cambios de personalidad, las anomalías motoras y los trastornos del habla.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

294.11 Encefalitis transmitida por garrapatas

Scott B. Halstead

El término ETG se refiere a infecciones flavíviricas neurotrópicas transmitidas por garrapatas que se producen en todo el continente europeo. En el Lejano Oriente, la enfermedad se denomina *encefalitis rusa de primavera-verano*. La forma europea más leve, con frecuencia bifásica, se denomina simplemente ETG. La ETG se encuentra en todos los países de Europa, excepto en Portugal y en los países del Benelux. La incidencia es especialmente elevada en Austria, Polonia, Hungría, República Checa, Eslovaquia, la antigua Yugoslavia y Rusia, y su incidencia tiende a ser muy focal. La seroprevalencia llega al 50% entre los agricultores y los leñadores. La mayoría de los casos aparece en adultos, pero incluso los niños pequeños se pueden infectar mientras juegan en los bosques o durante los pícnicos y acampadas. La distribución estacional de los casos corresponde a la parte central del verano en el sur de Europa, con una estación más prolongada en Escandinavia y en el extremo oriental de Rusia. El virus causal puede excretarse en la leche de las cabras, las ovejas y las vacas. Antes de la Segunda Guerra Mundial, cuando se consumía leche sin pasteurizar, los casos transmitidos por ese alimento eran comunes.

Los virus se transmiten sobre todo por las garrapatas duras *Ixodes ricinus* en Europa y *Ixodes persulcatus* en el Lejano Oriente. La circulación de los virus se mantiene por una combinación entre la transmisión desde las

garrapatas a las aves, los roedores y mamíferos mayores, y la transmisión entre estadios desde la fase de larva a la de ninfa y la de adulto. En algunas partes de Europa y Rusia, las garrapatas se alimentan de forma activa entre la primavera y el principio del otoño, lo que justifica el nombre de *encefalitis de primavera-verano*.

Después de un periodo de incubación de 7-14 días, la forma europea comienza como una enfermedad febril inespecífica aguda, seguida de una meningoencefalitis en el 5-30% de los casos. La variante del Lejano Oriente causa con más frecuencia encefalitis, con tasas más altas de letalidad y de secuelas. La primera fase de la enfermedad se caracteriza por fiebre, cefalea, mialgia, malestar general, náuseas y vómitos que duran 2-7 días. La fiebre desaparece, pero puede volver 2-8 días después, acompañada de vómitos, fotofobia y signos de irritación meníngea en los niños, y signos encefalíticos más graves en los adultos. Esta fase pocas veces dura más de 1 semana.

No existe tratamiento específico para la ETG y se deben proporcionar cuidados de soporte intensivos (v. cap. 85), incluido el control de las crisis comiciales (v. cap. 611).

El principal factor de riesgo de fallecimiento es la edad avanzada; la mortalidad en adultos es de alrededor del 1%, pero las secuelas son infrecuentes en los niños. La parálisis unilateral transitoria de una extremidad superior es un hallazgo frecuente en los adultos. Entre las secuelas comunes se encuentran fatiga crónica, cefaleas, trastornos del sueño y alteraciones emocionales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

294.12 Virus Zika

Scott B. Halstead

EPIDEMIOLOGÍA

EL ZIKVIRUS
El virus Zika (ZIK), miembro del género *Flavivirus*, se mantiene en complejos ciclos zoonóticos africanos, extendiéndose de vez en cuando a los ciclos de transmisión urbana de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, posiblemente durante un periodo de muchos años (fig. 294.5). Tras el

descubrimiento del virus en África en 1947, se encontraron anticuerpos humanos muy dispersos por toda Asia tropical. Sin embargo, en todos estos lugares, la enfermedad por ZIK en humanos era leve y rara hasta 2007, año en el que hubo un brote de un exantema febril leve en las islas Yap, en el Pacífico occidental. Cuatro semanas después de un brote en Tahití en 2013-2014, se produjo un pequeño brote de síndrome de Guillain-Barré. En 2015, una epidemia masiva en América del Sur se acompañó, según informes focalizados, y particularmente en Brasil, de infecciones por el ZIK en mujeres embarazadas que produjeron fetos o recién nacidos infectados y afectados. La epidemiología de las infecciones por el ZIK es esencialmente idéntica a la de los virus del dengue y del Chikungunya. Los residentes de las zonas urbanas, y concretamente los que carecen de fuentes adecuadas de agua corriente, son los que corren mayor riesgo. El *Aedes aegypti*, el principal mosquito vector, es muy abundante y está muy extendido por toda América Central y del Sur, México y la región del Caribe. Durante la pandemia americana, se descubrió que el ZIK infectaba el tracto reproductor masculino, se secretaba en la orina y la saliva y se transmitía sexualmente. En 2017, la epidemia del ZIK en los trópicos de América pareció disminuir. Durante el periodo 2015-2016, se notificaron un gran número de infecciones por Zika importadas, algunas de ellas en mujeres embarazadas, en Estados Unidos y en otros países desarrollados de la zona templada. Se notificaron pequeños brotes de infecciones humanas autóctonas por Zika en el sur de Florida durante el verano de 2016.

Desde la perspectiva pediátrica, el daño más importante que puede producir la infección por el ZIK en humanos se denomina *síndrome congénito por el virus Zika (SCZ)*, que consiste en microcefalia, desproporción facial, hipertonia/espasticidad, hiperreflexia, irritabilidad, convulsiones, artrogriposis, anomalías oculares e hipoacusia neurosensorial ([tabla 294.1](#)). No se dispone de un conocimiento completo de los antecedentes precisos del SCZ. Parece ser que, cuanto más temprano durante el embarazo se producen las infecciones por el ZIK, mayor es la probabilidad de que se produzca el SCZ y más grave es. La transmisión vertical parece seguir a la viremia por el ZIK, atravesando el útero para infectar la placenta y luego el feto. Sin embargo, se desconocen los factores que afectan a la aparición o gravedad del SCZ, como la edad, el origen étnico o el estado inmunológico previo de la madre. Los estudios *in vitro* han demostrado que los anticuerpos contra el dengue pueden potenciar la infección por el ZIK *in vitro*, en células

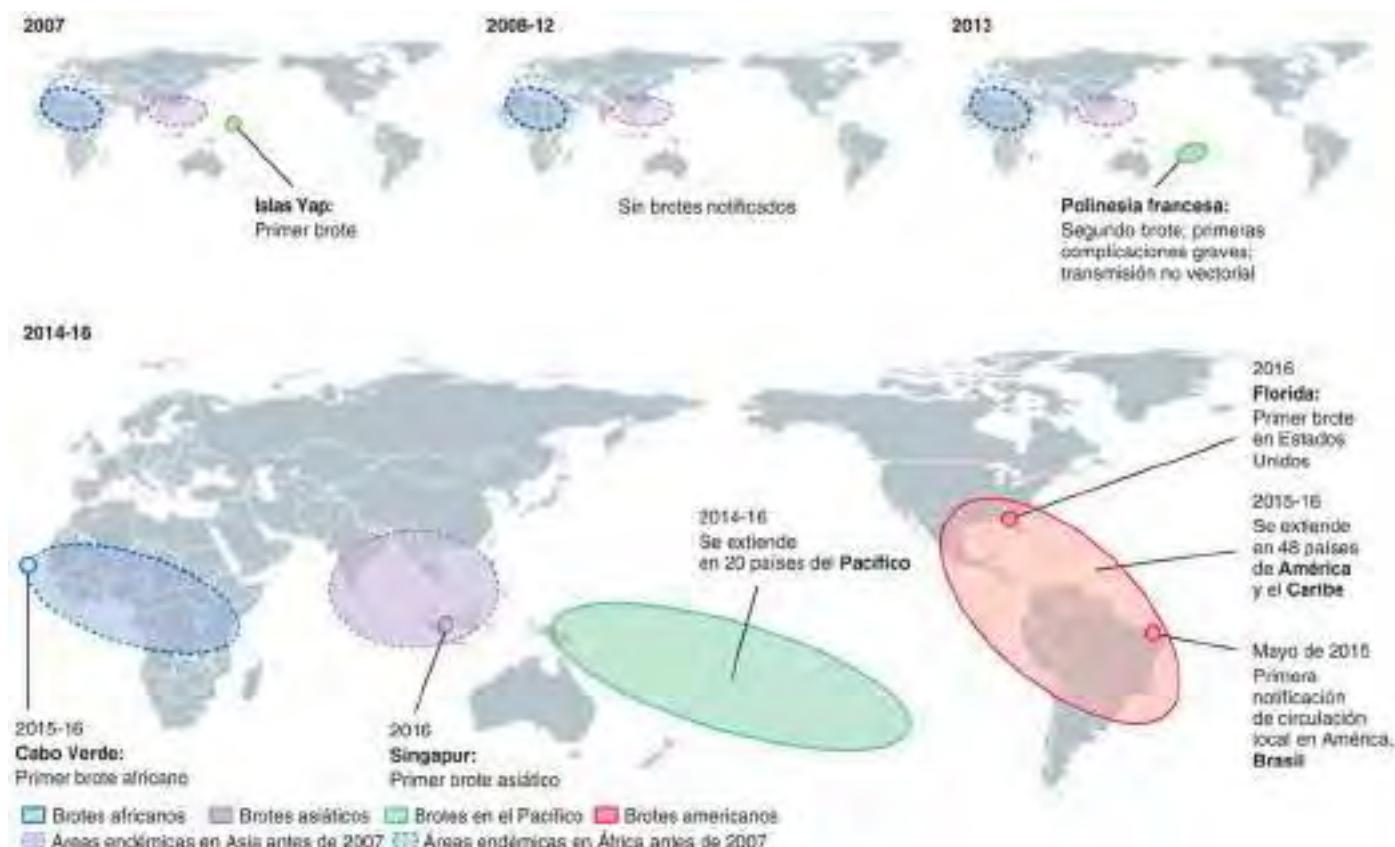


Fig. 294.5 Brote de virus Zika desde 2007 hasta 2016. (De Baud D, Gubler DJ, Schaub B, et al: An update on Zika virus infection, Lancet 390:2099-2109 2017 Fig. 2)

Tabla 294.1

Clasificación de los casos incluidos en protocolo de vigilancia: niños, desde recién nacidos hasta los 2 años, nacidos de madres con alguna evidencia de infección por el virus Zika durante el embarazo

DEFECTOS DE NACIMIENTO ASOCIADOS AL ZIKA

- Anomalías estructurales del cerebro o los ojos presentes al nacer (congénitas) y detectadas desde el nacimiento hasta los 2 años. Se incluyó la microcefalia al nacer, con o sin bajo peso, como una anomalía estructural
- **Anomalías cerebrales congénitas seleccionadas:** calcificaciones intracraneales; atrofia cerebral; formación de la cortical anómala (p. ej., polimicrogiria, lisencefalía, paquigiria, esquizofrenia, heterotopía de la materia gris); anomalías del cuerpo calloso; anomalías del cerebelo; porencefalía; hidranencefalía; ventriculomegalia/hidrocefalia
 - **Anomalías oculares congénitas seleccionadas:** microftalmia o anoftalmia; coloboma; cataratas; calcificaciones intraoculares; anomalías coriorretinianas que afectan a la mácula (p. ej., atrofia y cicatrices coriorretinales, palidez macular y moteado pigmentario grueso), excluyendo la retinopatía del prematuro; atrofia del nervio óptico, palidez y otras anomalías del nervio óptico
 - **Microcefalia al nacimiento:** perímetrocefálico al nacimiento <p3 para el sexo del lactante y la edad gestacional según la calculadora de percentiles en línea INTERGROWTH-21 (<http://intergrowth21.ndog.ox.ac.uk/>)

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO NEUROLÓGICO POSIBLEMENTE ASOCIADAS CON LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR EL VIRUS ZIKA

Consecuencias de la disfunción neurológica detectadas desde el nacimiento (congénita) hasta los 2 años. La microcefalia de inicio posnatal se incluyó como una anomalía del desarrollo neurológico

- **Anomalías auditivas:** hipoacusia o sordera documentada por pruebas, más frecuentemente los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral. Incluye la hipoacusia neurosensorial, la hipoacusia mixta y la hipoacusia no explicada de otra forma. Los exámenes de audición para recién nacidos que no han pasado la prueba no son suficientes para el diagnóstico
- **Contracturas congénitas:** múltiples contracturas (artrogriposis) y pie zambo aislado documentado en el nacimiento. Las anomalías cerebrales deberán documentarse para el pie zambo aislado, pero no para la artrogriposis
- **Convulsiones:** documentadas por electroencefalograma o informe médico. Incluye epilepsia o convulsiones no explicadas de otra manera; excluye convulsiones febris
- **Anomalías del tono corporal:** hipertonia o hipotonía documentada a cualquier edad junto con: 1) una exploración o evaluación fallida de la función motora gruesa, 2) sospecha o diagnóstico de parálisis cerebral de 1 a 2 años o 3) evaluación por un médico u otro profesional sanitario, como un fisioterapeuta
- **Anomalías del movimiento:** discinesia o distonía a cualquier edad; sospecha o diagnóstico de parálisis cerebral de 1 a 2 años
- **Anomalías en la deglución:** documentadas por evaluación instrumental o no instrumental, presencia de sonda de gastrostomía o informe médico
- **Possible retraso en el desarrollo:** resultado anómalo en la exploración más reciente del desarrollo (es decir, exploración fallida para el dominio de la motricidad gruesa o para dos o más dominios del desarrollo al mismo tiempo o a la misma edad); evaluación del desarrollo; o revisión de la evaluación por el pediatra del desarrollo. Los resultados de la evaluación del desarrollo se consideran el patrón de referencia si están disponibles
- **Possible deterioro visual:** incluye estrabismo (esotropía o exotropía), nistagmo, falta de fijación y seguimiento a la edad <1 año; diagnóstico de discapacidad visual a la edad ≥1 año
- **Microcefalia de inicio posnatal:** dos mediciones más recientes del perímetrocefálico <p3 para el sexo y la edad del niño basadas en los estándares de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la Salud; trayectoria descendente de los percentiles del perímetrocefálico con la medición más reciente <p3. La edad en el momento de la medición se ajusta para la edad gestacional en los bebés nacidos <40 semanas de edad gestacional hasta los 24 meses de edad cronológica

De Rice ME, Galang RR, Roth NM, et al: Vital signs: Zika-associated birth defects and neurodevelopmental abnormalities possibly associated with congenital Zika virus infection: US territories and freely associated states, 2018, MMWR 67(31):858-866, 2018.

portadoras de receptores Fc, pero hasta el momento no hay pruebas de que una infección previa por dengue altere la posibilidad de que el ZIK atraviese la placenta o aumente el riesgo de padecer SCZ. La transmisión maternofetal del ZIK puede producirse durante el parto. No hay informes de infección por ZIK adquirida por un lactante en el momento del parto que provoque microcefalia. No hay datos que contraindiquen la lactancia materna, aunque el virus se ha identificado en la leche materna. Las pruebas de laboratorio maternas y del recién nacido están indicadas durante las primeras 2 semanas de vida si la madre ha tenido una exposición epidemiológica relevante en las 2 semanas alrededor del parto y ha tenido manifestaciones clínicas de la infección por el ZIK (p. ej., erupción cutánea, conjuntivitis, artralgia o fiebre). Los lactantes y niños que adquieren la infección por el ZIK en el periodo posnatal parecen tener un curso leve, similar al que se observa en los adultos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome congénito por el virus Zika se define en un feto con evidencia diagnóstica de infección por el ZIK que incluye 1) microcefalia grave (más de 3 DE por debajo de la normalidad), cráneo parcialmente deprimido, suturas craneales solapadas, hueso occipital prominente, piel del cuero cabelludo redundante y deterioro neurológico; 2) anomalías cerebrales, como adelgazamiento de la corteza cerebral, circunvoluciones anómalias, aumento de los ventrículos, calcificaciones subcorticales, anomalías del cuerpo calloso, reducción de la materia blanca e hipoplasia de vermis cerebeloso; 3) hallazgos oculares, como cicatrices maculares, moteado pigmentario focal de la retina, anomalías estructurales (microftalmia, coloboma, cataratas y anomalías posteriores), atrofia coriorretiniana o

hipoplasia/atrofia del nervio óptico; 4) contracturas congénitas, incluyendo pie zambo unilateral o bilateral y artrogriposis múltiple congénita; y 5) deterioro neurológico, como hipertonia/espasticidad precoz pronunciada con síntomas extrapiramidales, discapacidades motoras, discapacidades cognitivas, hipotonía, irritabilidad/llanto excesivo, temblores, disfunción de la deglución, deterioro de la visión, deterioro de la audición y epilepsia (v. tabla 294.1).

La infección adquirida por el ZIK puede presentar características similares a las de un síndrome viral no específico. Sin embargo, los pacientes tienen un mayor riesgo de padecer mielitis y síndrome de Guillain-Barré. Además, el virus puede permanecer presente en la sangre y los fluidos corporales durante meses después de la resolución de los síntomas clínicos.

SEGUIMIENTO

En los lactantes con infección confirmada por el ZIK, es necesario un seguimiento estrecho. La evaluación y el seguimiento apropiados dependen de si el lactante tiene o no signos y síntomas clínicos del SCZ. Se debe realizar un seguimiento estrecho en todos los lactantes del crecimiento y desarrollo, y repetir los exámenes oftalmológicos y los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (v. tabla 294.1).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio para la infección por el ZIK en el neonato son las siguientes: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real en muestras de suero y orina para el ARN del ZIK y ELISA de IgM para el ZIK en suero. Si la IgM es positiva, se utiliza la prueba de neutralización por reducción de placas para confirmar

Tabla 294.2

Recomendaciones de los CDC para el asesoramiento previo a la concepción y la prevención de la transmisión sexual del virus Zika entre personas con posible exposición al virus Zika: Estados Unidos, agosto de 2018

ESCENARIO DE EXPOSICIÓN**RECOMENDACIONES (ESTADO DE ACTUALIZACIÓN)**

Solo el varón viaja a una zona con riesgo de transmisión del virus Zika y la pareja está planeando concebir	La pareja debe utilizar condones o abstenerse de tener relaciones sexuales por lo menos 3 meses después de la aparición de los síntomas de la pareja (si son sintomáticos) o de la última exposición posible al virus Zika (si son asintomáticos). (Recomendación actualizada)
Solo la mujer viaja a una zona con riesgo de transmisión del virus Zika y la pareja tiene previsto concebir	La pareja debe usar condones o abstenerse de tener relaciones sexuales por lo menos 2 meses después de la aparición de los síntomas de la pareja (si son sintomáticos) o de la última exposición posible al virus Zika (si son asintomáticos). (No hay cambios en la recomendación)*
Ambos miembros de la pareja viajan a una zona con riesgo de transmisión del virus Zika y la pareja está planeando concebir	La pareja debe usar condones o abstenerse de tener relaciones sexuales durante al menos 3 meses a partir del inicio de los síntomas de la pareja (si son sintomáticos) o de la última exposición posible al virus Zika (si son asintomáticos). (Recomendación actualizada)
Uno o ambos miembros de la pareja están continuamente expuestos (es decir, viven o viajan frecuentemente a un área con riesgo de transmisión del virus Zika) y la pareja está planeando concebir	La pareja debe hablar con su médico de atención primaria sobre sus planes de embarazo, su riesgo de infección por el virus Zika, los posibles efectos de salud de la infección por el virus Zika en un bebé y las formas de protegerse del Zika. Si cualquiera de los dos miembros de la pareja desarrolla síntomas de infección por el virus Zika o los resultados de las pruebas son positivos para la infección por el virus Zika, la pareja debe seguir los plazos sugeridos anteriormente antes de intentar concebir. (No hay cambios en la recomendación)*
Hombres con posible exposición al virus Zika cuya pareja está embarazada	La pareja debe usar condones o abstenerse de tener relaciones sexuales por el tiempo que dure el embarazo. (No hay cambios en la recomendación)*

CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

*Petersen EE, Meaney-Delman D, Nebbett-Fanfair R, et al: Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for persons with possible Zika virus exposure—United States, September 2016, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 65:1077-1081, 2016.

De Polen KD, Gilboa SM, Hills S, et al: Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of Zika virus for men with possible Zika virus exposure: United States, August 2018, MMWR 67(31):868-870, 2018.

la especificidad de los anticuerpos IgM contra el ZIK y para excluir un resultado IgM falso positivo. Si el LCR está disponible, debe ser analizado para detectar el ARN del ZIK (mediante RT-PCR en tiempo real), así como la IgM frente al ZIK. No es necesario recoger muestras de LCR con el único propósito de analizar la presencia del ZIK, pero puede ser razonable para la evaluación de lactantes con microcefalia o calcificaciones intracraneales. El diagnóstico definitivo de la infección congénita por el ZIK se confirma por la presencia de ARN del ZIK en muestras de suero, orina o LCR obtenidas en los primeros 2 días de vida; los anticuerpos IgM pueden ser positivos o negativos. Un resultado negativo de RT-PCR en tiempo real con un resultado positivo de la prueba de IgM del ZIK indica una probable infección congénita por el ZIK.

Los fetos o lactantes nacidos de madres que dan positivo en las pruebas de infección por el ZIK han de ser estudiados mediante ecografía o para obtener evidencia clínica del SCZ y se debe realizar una evaluación exhaustiva (que incluya un examen oftalmológico, pruebas de laboratorio y consulta con un especialista) antes del alta hospitalaria.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los recién nacidos con el SCZ no está claro. Las tasas de mortalidad aguda notificadas entre los neonatos vivos oscilan entre el 4 y el 6%. La combinación de microcefalia relacionada con el ZIK y anomalías cerebrales graves generalmente tiene un mal pronóstico, pero se sabe poco acerca del pronóstico de los recién nacidos con infección congénita con anomalías menos graves o sin anomalías aparentes al nacer.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial para la infección congénita por el ZIK incluye otras infecciones congénitas y otras causas de microcefalia.

PREVENCIÓN

La prevención del síndrome congénito por el ZIK incluye evitar, si es posible, los viajes a las regiones endémicas; si no se puede evitar el viaje a las regiones endémicas, es esencial una contracepción cuidadosa (masculina y femenina), especialmente sabiendo que el ZIK puede persistir en el semen durante meses después de una infección primaria (tabla 294.2).

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 295**Fiebre del dengue, fiebre hemorrágica por dengue y dengue grave**

Scott B. Halstead

La **fiebre del dengue** es un síndrome benigno causado por varios virus transmitidos por artrópodos y se caracteriza por fiebre bifásica, mialgias o artralgias, exantema, leucopenia y linfadenopatías. La **fiebre hemorrágica por dengue** (también denominada fiebre hemorrágica de Filipinas, Tailandia o Singapur, dengue hemorrágico o púrpura trombocitopénica aguda infecciosa) es una enfermedad febril grave, a menudo mortal, causada por uno de los cuatro virus del dengue. Se caracteriza por permeabilidad capilar, anomalías de la hemostasia y, en los casos graves, un síndrome de *shock* con pérdida de proteínas (**síndrome de shock por dengue**). En la actualidad se cree que tiene una base inmunopatológica.

Una definición de caso actualizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2009 incluye como **dengue grave** aquellos casos acompañados de pérdida de líquidos que conducen a un *shock*, pérdida de fluidos con dificultad respiratoria, daño hepático evidenciado por elevaciones de ALT o AST mayores de 1.000 U/l, hemorragia grave y alteración de la conciencia o anomalías cardíacas significativas.

ETIOLOGÍA

Existen por lo menos cuatro tipos antigenéticos distintos del virus del dengue (1, 2, 3 y 4) que pertenecen a la familia Flaviviridae. Además, otros tres virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) causan un síndrome febril similar al dengue con exantema (tabla 295.1; v. también cap. 294).

EPIDEMIOLOGÍA

Los virus del dengue se transmiten por mosquitos de la familia Stegomyia. *Aedes aegypti*, un mosquito que pica durante el día, es el vector principal y en él se han recuperado los cuatro tipos de virus. La transmisión se produce

desde humanos virémicos por la picadura del mosquito vector, donde el virus se multiplica durante un periodo de incubación extrínseco y luego por la picadura se transmite a un humano susceptible, lo que se denomina el ciclo de transmisión urbana. En la mayoría de las áreas tropicales, *A. aegypti* está altamente urbanizado y cría en depósitos de agua destinados a la bebida o al baño y en agua de lluvia recogida en cualquier recipiente. Los virus del dengue también se han recuperado en la especie *Aedes albopictus*, por ejemplo, durante las epidemias de Hawái en 2001 y 2015; mientras que los brotes en el área del Pacífico se han atribuido a otras especies *Aedes*, que utilizan para criar el agua atrapada en la vegetación. En el Sudeste Asiático y en África occidental, el virus del dengue puede mantenerse mediante un ciclo que implica a monos de la jungla, habitantes de las copas de los árboles y a especies *Aedes*, que se alimentan de ellos.

En los siglos XIX y XX, las epidemias eran comunes en las áreas templadas de América, Europa, Australia y Asia. La fiebre del dengue y la enfermedad similar al dengue son ahora endémicas en Asia tropical, las islas del Pacífico Sur, el norte de Australia, África tropical, la península arábiga, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica (fig. 295.1). La fiebre del dengue también suele afectar a viajeros que visitan esas áreas. Se han descrito casos de enfermedad de origen local en Florida, Arizona y Texas, así como casos importados en pacientes con viajes previos a zonas endémicas. Anualmente se producen más de 390 millones de infecciones por dengue, de las que aproximadamente 96 millones presentan manifestaciones clínicas.

Los brotes de dengue en las áreas urbanizadas infestadas por *A. aegypti* pueden ser explosivos; en las epidemias en suelo virgen, se puede afectar hasta el 70-80% de la población. La enfermedad se produce sobre todo en niños mayores y adultos. Puesto que *A. aegypti* tiene un alcance limitado de vuelo, la diseminación de la epidemia ocurre fundamentalmente a través de seres humanos con viremia y sigue las líneas de transporte principales. Los casos centinela pueden infectar a los mosquitos domésticos; un gran número de infecciones secundarias casi simultáneas ofrece el aspecto de

una enfermedad contagiosa. En los lugares donde el dengue es altamente endémico, los niños y los extranjeros susceptibles pueden ser las únicas personas que adquieran la enfermedad sintomática, ya que los adultos desarrollan inmunidad.

Enfermedades similares al dengue

Estas afecciones también pueden aparecer en epidemias. Las características epidemiológicas dependen de los vectores y de su distribución geográfica (v. cap. 294). El virus Chikungunya es enzootico en primates no humanos y se encuentra diseminado en la zona occidental, central y sur de África. Las introducciones periódicas del virus en el ciclo de transmisión urbana han dado origen a epidemias, condicionando la endemización generalizada en la mayor parte de la población de Asia. *A. aegypti* es el vector principal en Asia; en África, los vectores más significativos pueden ser otros mosquitos *Stegomyia*. En el Sudeste Asiático se producen de forma simultánea brotes de dengue y de Chikungunya. Los brotes de fiebre O'nyong-nyong suelen afectar a los pueblos o a las ciudades pequeñas, a diferencia de los brotes urbanos de dengue y Chikungunya. El virus del Nilo Occidental es ahora endémico en ciclos urbanos en países tropicales de todo el mundo. La elevada transmisión en países caribeños y de América Central y del Sur que comenzó en 2013 ha conducido a la aparición de transmisión de Chikungunya en Estados Unidos.

Fiebre hemorrágica por dengue

Esta fiebre se produce en zonas donde se transmiten múltiples tipos de virus del dengue de manera simultánea o secuencial. En la actualidad, la enfermedad es endémica en toda la región tropical de América, Asia, las islas del Pacífico y en partes de África, donde las temperaturas cálidas y las prácticas de almacenamiento de agua en los hogares, además de los sitios de cría al aire libre, originan poblaciones grandes y permanentes de *A. aegypti*. En estas condiciones son frecuentes las infecciones por todos los tipos de virus del dengue. La primoinfección puede ir seguida de otra infección por un virus del dengue diferente, denominada infección secundaria, frecuente en áreas de gran endemización.

Las segundas infecciones de dengue son relativamente leves en la mayoría de los casos, y varían desde la infección asintomática hasta una enfermedad indiferenciada de las vías respiratorias altas o una afección similar al dengue, pero también pueden evolucionar hasta la fiebre hemorrágica por dengue. Los extranjeros no inmunes (adultos y niños) expuestos al virus durante los brotes de fiebre hemorrágica sufren la fiebre del dengue clásica o incluso una enfermedad más leve. Las diferencias de las manifestaciones clínicas de las infecciones por dengue entre los nativos y los extranjeros en el Sudeste Asiático se relacionan con la situación inmunológica. La fiebre hemorrágica por dengue puede aparecer durante las primoinfecciones, con más frecuencia en lactantes cuyas madres son inmunes a la enfermedad. La fiebre hemorrágica por dengue o el dengue grave aparecen rara vez en individuos con ascendencia africana debido a la presencia de un gen de resistencia, aún no descrito completamente, que explica la baja incidencia del dengue grave en la mayor parte de África y entre poblaciones africanas en la región tropical de América, a pesar de las elevadas tasas de infección del dengue.

Tabla 295.1 Vectores y distribución geográfica de las enfermedades similares al dengue

VIRUS	GÉNERO GEOGRÁFICO Y ENFERMEDAD	VECTOR	DISTRIBUCIÓN
Togavirus	Chikungunya	<i>Aedes aegypti</i> <i>Aedes africanus</i> <i>Aedes albopictus</i>	África, India, Sudeste Asiático, Latinoamérica, Estados Unidos
Togavirus	O'nyong-nyong	<i>Anopheles funestus</i>	África oriental
Flavivirus	Fiebre del Nilo Occidental	<i>Culex molestus</i> <i>Culex univittatus</i>	Europa, África, Oriente Medio, India

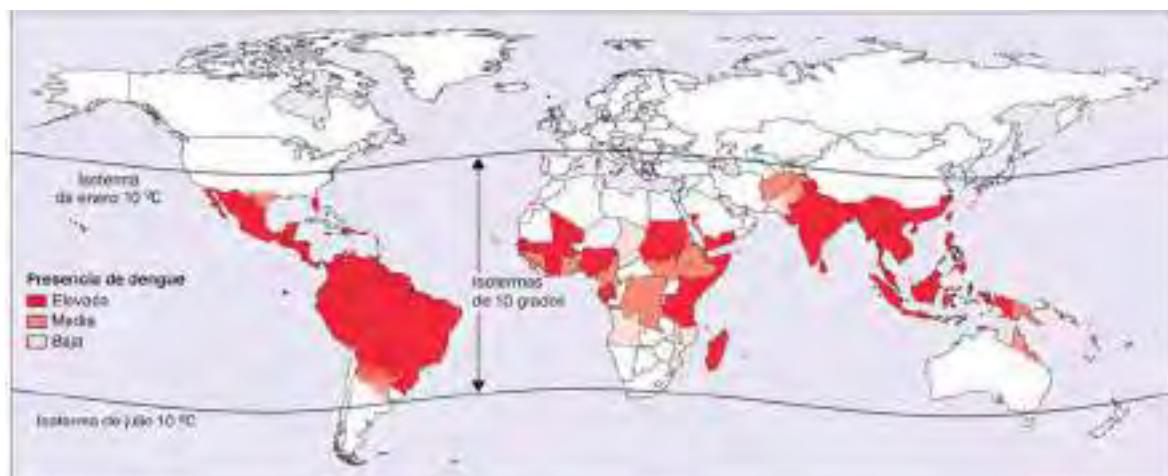


Fig. 295.1 Presencia de dengue a nivel mundial en 2014. (De Guzman MG, Harris E: Dengue, Lancet 385:453-462, 2015, Fig. 1.)

PATOGENIA

Aunque el conocimiento de la patogenia de la forma hemorrágica es incompleto, los estudios epidemiológicos suelen asociar este síndrome con segundas infecciones por los tipos 1-4 del virus del dengue o con lactantes nacidos de madres que han presentado dos o más infecciones de dengue a lo largo de su vida. Los estudios retrospectivos de sueros de madres cuyos hijos lactantes adquirieron la fiebre hemorrágica por dengue y los estudios prospectivos en niños que adquirieron infecciones secuenciales han demostrado que la circulación de anticuerpos potenciadores de la infección en el momento del contagio es el factor de riesgo principal para el desarrollo de enfermedad grave. La ausencia de anticuerpos neutralizantes con reactividad cruzada y la presencia de anticuerpos potenciadores por transferencia pasiva o producción activa son los factores que mejor se correlacionan con el riesgo de fiebre hemorrágica por dengue. Los monos con infección secundaria o que reciben pequeñas cantidades de anticuerpos potenciadores presentan una viremia más intensa. En seres humanos estudiados durante fases tempranas de infección secundaria por dengue, el nivel de viremia predijo directamente la gravedad de la enfermedad. Cuando los inmunocomplejos del virus del dengue se unen a los receptores Fc de monocitos/macrófagos, se envía una señal que suprime la inmunidad innata e incrementa la producción viral. En el continente americano, el dengue hemorrágico y el síndrome de shock por dengue se han asociado con cepas de dengue tipo 1-4 originadas recientemente en el Sudeste Asiático. Los brotes de fiebre hemorrágica por dengue en todo el mundo están correlacionados con infecciones secundarias de dengue, mientras que los brotes recientes en India, Pakistán y Bangladesh están relacionados con cepas importadas de dengue.

Al principio de la fase aguda de estas infecciones secundarias existe una activación rápida del sistema del complemento. Poco antes, o durante el shock, se encuentran concentraciones sanguíneas elevadas del receptor del factor de necrosis tumoral, interferón γ e interleucina 2. Los factores C1q, C3, C4 y C5-C8, y los proactivadores de C3, están disminuidos y las tasas de catabolismo de C3 son elevadas. La proteína viral no estructural 1 (NS1) circulante es una toxina viral que activa las células mieloídes para que liberan citocinas al unirse al receptor toll 4. También contribuye al aumento de la permeabilidad vascular mediante la activación del complemento, al interactuar y dañar la célula endotelial, e interactuando con los factores de la coagulación y las plaquetas. No se conoce el mecanismo de la hemorragia en la fiebre hemorrágica por dengue, pero es posible la actuación sinérgica de un grado leve de coagulación intravascular diseminada, lesión hepática y trombocitopenia. La lesión capilar permite la fuga de líquido, electrolitos, proteínas pequeñas y, en algunos casos, eritrocitos hacia los espacios extravasculares. Esta redistribución interna del líquido, junto con los déficits causados por el ayuno, la sed y los vómitos, origina hemoconcentración, hipovolemia, aumento del trabajo cardíaco, hipoxia tisular, acidosis metabólica e hiponatremia.

No suelen encontrarse lesiones anatomico-patológicas como causa de muerte. En casos raros, el fallecimiento puede deberse a hemorragias digestivas o intracraneales. Se observan hemorragias digestivas altas mínimas o moderadas y son comunes las hemorragias petequiales en el tabique interventricular del corazón, sobre el pericardio y en las superficies subserosas de las vísceras principales. Algunas veces se hallan hemorragias focales en los pulmones, el hígado, las suprarrenales y el espacio subaracnoidal. El hígado suele estar aumentado de tamaño, a menudo con lesiones de esteatosis. Existen derrames amarillentos, acuosos y a veces hemáticos en las cavidades serosas de alrededor del 75% de los pacientes en las autopsias.

Los virus del dengue no suelen estar presentes en los tejidos cuando se produce la muerte; se han aislado antígenos o ARN del virus en hepatocitos y en macrófagos en el hígado, el bazo y en los tejidos linfáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fiebre del dengue

El periodo de incubación es de 1-7 días. Las manifestaciones clínicas son variables y la edad del paciente influye en ellas. En los lactantes y los niños pequeños, la enfermedad puede ser inespecífica o caracterizarse por fiebre durante 1-5 días, inflamación faríngea, rinitis y tos leve. En la mayoría de los niños mayores y los adultos infectados se produce un comienzo súbito de fiebre, que alcanza con rapidez los 39,4-41,1 °C, por lo general acompañada de dolor frontal o retroorbital, sobre todo cuando se aplica presión sobre los ojos. En ocasiones la fiebre está precedida por un dolor de espalda intenso (fiebre de «espalda rota»). Durante las primeras 24-48 horas de este proceso febril se puede ver un exantema macular, generalizado y transitorio, que se blanquea al aplicar presión. La frecuencia del pulso puede ser baja en relación con la intensidad de la fiebre. Las mialgias y artralgias aparecen

poco después del comienzo y aumentan de intensidad. Entre los días 2 y 6 del estado febril son frecuentes las náuseas y los vómitos, y se pueden desarrollar linfadenopatías generalizadas, hiperestesia o hiperálgesia cutáneas, alteraciones del gusto y anorexia intensa.

Aproximadamente, 1-2 días después de la defervescencia aparece un exantema maculopapular morbiliforme generalizado, que respeta las palmas de las manos y las plantas de los pies, y desaparece en un plazo de 1-5 días; se puede producir descamación. Pocas veces existe edema palmoplantar. Más o menos cuando aparece este segundo exantema, la temperatura corporal, que se ha normalizado previamente, puede aumentar un poco y mostrar el característico patrón de fiebre bifásico.

Fiebre hemorrágica por dengue y síndrome del shock por dengue (FHD/SSD)

La diferenciación entre la fiebre del dengue y la fiebre hemorrágica por dengue es difícil al principio de la enfermedad. Una primera fase relativamente leve, con comienzo brusco de fiebre, malestar general, vómitos, cefalea, anorexia y tos, se sigue en un plazo de 2-5 días de un deterioro clínico rápido y shock. En esta segunda fase, las extremidades del paciente suelen aparecer frías y húmedas, el tronco caliente y la cara enrojecida, con diaforesis, inquietud, irritabilidad y dolor mesoepigástrico, con oliguria. Son frecuentes las petequias diseminadas por la frente y las extremidades; pueden aparecer equimosis espontáneas y desarrollo fácil de hematomas y hemorragias en los sitios de punción venosa. También es posible que surja un exantema macular o maculopapular, a veces con cianosis perioral y periférica. Las respiraciones son rápidas y con frecuencia dificultosas. El pulso es débil, rápido y filiforme, con sonidos cardíacos débiles. El hígado puede aumentar hasta 4-6 cm por debajo del borde costal, y suele ser firme con una ligera hipersensibilidad dolorosa. Alrededor del 20-30% de los casos de fiebre hemorrágica por dengue se complican con shock (síndrome de shock por dengue). El dengue puede ser sutil, apareciendo en pacientes completamente alerta, y se acompaña de aumento de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial diastólica. El shock no se debe a insuficiencia cardiaca congestiva, sino a estasis venosa. Al aumentar el compromiso cardiovascular, la presión diastólica aumenta hasta el valor de la sistólica y se estrecha la presión del pulso. Menos del 10% de los pacientes muestra equimosis grandes o hemorragia digestiva, por lo general después de un período de shock no corregido. Tras un plazo de 24-36 horas de crisis, la convalecencia es bastante rápida en los niños que se recuperan. La temperatura se puede normalizar antes de la fase de shock o durante esta. La bradicardia y las extrasístoles ventriculares son comunes durante la convalecencia.

Dengue con signos de alarma y dengue grave

En las zonas hiperendémicas, entre los niños asiáticos, la FHD/SSD continúa siendo el evento principal que constituye una amenaza para la vida, y siempre representa un reto para el médico a la hora de diagnosticarlo utilizando los criterios diagnósticos clásicos de la OMS. Cuando los cuatro virus del dengue se propagaron al hemisferio americano y al sur de Asia, se produjeron millones de infecciones primarias y secundarias de dengue, muchas de ellas en adultos de todas las edades. La enfermedad del dengue en estas áreas presentó un espectro clínico más amplio que derivó en un nuevo algoritmo diagnóstico y nuevas definiciones de caso (ver más adelante).

DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico clínico de fiebre del dengue se basa en un alto índice de sospecha y en el conocimiento de la distribución geográfica y de los ciclos medioambientales de los virus causantes (para causas distintas al dengue, ver cap. 294). Puesto que los signos clínicos varían y existen muchos microorganismos causales posibles, se debe usar el término *enfermedad similar al dengue* hasta que se establezca un diagnóstico específico. El diagnóstico se confirma por medio de aislamiento viral del antígeno o del genoma mediante análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y detección de anticuerpos IgM frente al dengue, añadiendo a un incremento de cuatro o más veces en los títulos de anticuerpo. Un caso probable corresponde a una enfermedad febril típica aguda con serología positiva en una región con presencia de casos confirmados.

Los criterios de la OMS para el diagnóstico de **fiebre hemorrágica por dengue** consisten en la presencia de fiebre (bifásica o de 2-7 días de duración) y manifestaciones hemorrágicas menores o mayores, incluyendo una prueba del torniquete positiva, trombocitopenia (igual o inferior a 100.000/mm³) y signos objetivos de permeabilidad capilar aumentada (hematócrito aumentado un 20% o más), derrame pleural o ascitis (visible por radiografía de tórax o ecografía) o hipalbuminemia. En los criterios para el diagnóstico del **síndrome de shock por dengue** se incluyen los de la fiebre hemorrágica



Fig. 295.2 Clasificación sugerida de los casos de dengue y niveles de gravedad. (De la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR): 2009 Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, Fig. 1.4. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44188/9789241547871_eng.pdf?sequence=1.)

del mismo nombre, hipotensión, taquicardia, presión del pulso estrecha (igual o inferior a 20 mmHg) y signos de hipoperfusión (frialdad de las extremidades).

En 2009, la OMS promulgó unas directrices nuevas para el diagnóstico probable de dengue, dengue con signos de alarma y una categoría denominada *dengue grave* (fig. 295.2). La presencia de signos de advertencia en un individuo con dengue probable alerta al médico sobre la posible necesidad de ingreso hospitalario. El dengue grave es una mezcla de síndromes asociados a infección por dengue y se caracteriza por FHD/SSD y, en raras ocasiones, encefalitis o encefalopatía, daño hepático o lesión miocárdica. El dengue grave también incluye dificultad respiratoria, que presagia un edema pulmonar secundario a sobrehidratación, y todo ello como resultado de un tratamiento inexperto (v. las secciones «Tratamiento» y «Complicaciones»).

El diagnóstico virológico se puede establecer mediante pruebas serológicas, por la detección de proteínas virales o ARN viral, o por aislamiento del virus a partir de leucocitos sanguíneos o del suero. Tras las infecciones tanto primarias como secundarias por dengue, aparecen anticuerpos IgM específicos antidengue, que desaparecen después de 6-12 semanas, un dato útil para establecer la cronología de la infección. En las infecciones por dengue secundarias, la mayoría de los anticuerpos pertenece a la clase IgG. El diagnóstico serológico se basa en un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos IgG en sueros emparejados, determinado por inhibición de hemaglutinación, fijación del complemento, inmunoanálisis enzimático o prueba de neutralización. Los inmunoanálisis enzimáticos de captura de IgM e IgG, cuidadosamente estandarizados, son muy usados en la actualidad para la identificación de anticuerpos de la fase aguda en pacientes con infecciones primarias o secundarias por dengue, con el empleo de muestras de suero únicas. De forma habitual, estas muestras se deben recoger no antes de 5 días ni después de 6 semanas tras el comienzo de la enfermedad clínica. Quizá no sea posible distinguir el virus infeccioso solo con métodos serológicos, en especial cuando ha existido una infección previa por otro miembro del mismo grupo de arbovirus. El virus se puede recuperar del suero tomado durante la fase aguda después de la inoculación de cultivo de tejido o de mosquitos vivos. El ARN viral se puede detectar en la sangre o en los tejidos con sondas de ARN complementarias específicas, o amplificándolo primero mediante la PCR o con PCR en tiempo real. Una proteína viral no estructural, la NS1, se libera a la circulación por las células infectadas y se puede detectar mediante anticuerpos monoclonales o policlonales. La detección de NS1 es la base de las pruebas comerciales, incluidas las pruebas rápidas de flujo lateral. Estas pruebas ofrecen un diagnóstico fiable de infección aguda por dengue sin tener que enviar la muestra al laboratorio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de la fiebre del dengue se incluyen enfermedades similares al dengue, infecciones víricas respiratorias y de tipo pseudogripal, las fases precoces del paludismo, la fiebre amarilla leve, el tifus de los matorrales, la hepatitis vírica y la leptospirosis.

Cuatro enfermedades arbovirales tienen una evolución similar a la del dengue, pero sin exantema: la fiebre por garrapatas de Colorado, la fiebre por jejenes, la fiebre del valle del Rift y la fiebre del río Ross (v. cap. 294). La causada por garrapatas de Colorado aparece de forma esporádica entre campistas y cazadores en el oeste de Estados Unidos; la debida a jejenes, en la región mediterránea, Oriente Medio, el sur de Rusia y ciertas partes del subcontinente indio; y la fiebre del valle del Rift, en el norte, el este, el centro y el sur de África. La del río Ross es endémica en gran parte del este de Australia, con extensión epidémica a las islas Fiyi. En los adultos, esta afección suele producir artralgias prolongadas e incapacitantes, con afectación de las articulaciones que soportan peso.

Otros trastornos como la meningococemia, la fiebre amarilla (v. cap. 296), otras fiebres hemorrágicas víricas (v. cap. 297), muchas enfermedades ricketsiósicas y otras afecciones graves causadas por diversos patógenos pueden producir un cuadro clínico similar al de la fiebre hemorrágica por dengue, de forma que el diagnóstico etiológico solo se debe establecer cuando los datos epidemiológicos o serológicos apunten a la posibilidad de una infección por dengue.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En la fiebre del dengue puede aparecer pancitopenia a los 3-4 días de la enfermedad. La neutropenia puede persistir o reaparecer durante la última fase y continuar en la convalecencia, con recuentos de leucocitos menores de $2.000/\text{mm}^3$. Las plaquetas pocas veces bajan de $100.000/\text{mm}^3$. Los tiempos de coagulación, hemorragia y protrombina, así como los valores de fibrinógeno en plasma, permanecen dentro de límites normales. La prueba del torniquete puede ser positiva. Es posible detectar acidosis leve, hemoconcentración, aumento de las concentraciones de transaminasas e hipoproteinemia durante algunas primoinfecciones por el virus del dengue. El electrocardiograma puede mostrar bradicardia sinusal, focos ectópicos ventriculares, ondas T aplazadas y prolongación del intervalo P-R.

Las anomalías hematológicas más comunes durante la fiebre hemorrágica por dengue y el síndrome de shock por dengue son la hemoconcentración, con un aumento superior al 20% del hematocrito, trombocitopenia, prolongación del tiempo de hemorragia y disminución moderada del nivel de protrombina, que pocas veces es inferior al 40% del control. Los niveles de fibrinógeno pueden estar por debajo de lo normal, y los productos de degradación de la fibrina hallarse elevados. Otras anomalías son una elevación moderada de los niveles séricos de transaminasas, consumo del complemento, acidosis metabólica leve con hiponatremia e hipocalemia ocasional, elevación ligera del nitrógeno ureico sérico e hipalbuminemia. Las radiografías de tórax muestran derrames pleurales (más en el lado derecho que en el izquierdo) en casi todos los pacientes con síndrome de shock por dengue. Puede usarse la ecografía para detectar derrames serosos del tórax o el abdomen. El engrosamiento de la pared de la vesícula biliar y la presencia de líquido perivesicular son signos característicos del aumento de la permeabilidad vascular.

TRATAMIENTO

En el caso de la fiebre del dengue sin complicaciones, el tratamiento consiste en medidas de soporte. Se aconseja reposo en cama durante el periodo febril. Se deben administrar antipiréticos para mantener la temperatura corporal por debajo de 40 °C y pueden precisarse analgésicos o sedación suave para controlar el dolor. El ácido acetilsalicílico está contraindicado y no se debe usar, debido a sus efectos sobre la hemostasia. La reposición de líquidos y electrolitos es necesaria para suplir el déficit causado por la sudoración, el ayuno, la sed, los vómitos y la diarrea.

Fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de shock por dengue

El síndrome de *shock* por dengue es una urgencia médica que puede darse en cualquier niño que vive en una zona tropical o que presenta un antecedente de viaje reciente a un destino de este tipo. El tratamiento comienza con la sospecha diagnóstica y sabiendo que el *shock* aparece a menudo durante la defervescencia. En las páginas de internet de Ginebra o Nueva Delhi de la OMS pueden encontrarse instrucciones detalladas para el tratamiento: http://www.who.int/csr/don/archive/disease/dengue_fever/dengue.pdf. El tratamiento de la fiebre hemorrágica por dengue y del síndrome de *shock* por dengue comprende la evaluación inmediata de las constantes vitales y de los grados de hemoconcentración, deshidratación y desequilibrio electrolítico. La vigilancia estrecha es esencial por lo menos durante 48 horas, puesto que el *shock* puede producirse o reaparecer con brusquedad, a menudo varios días después del inicio de la fiebre. Los pacientes con cianosis o disnea deben recibir oxígeno. La reposición intravenosa rápida de líquidos y electrolitos suele ser suficiente para el mantenimiento de los enfermos, hasta que se produce la recuperación espontánea. El suero salino fisiológico es más eficaz para tratar el *shock* que el suero salino de Ringer lactato, que, además, es más caro. Cuando la presión diferencial es de 10 mmHg o menor o cuando la elevación del hematocrito persiste después de la reposición de líquidos, están indicados los preparados de plasma o de coloides. La rehidratación oral de los niños que están siendo monitorizados es útil. Las transfusiones profilácticas de plaquetas no han demostrado reducir el riesgo de hemorragia o mejorar los recuentos plaquetarios bajos, y pueden estar asociadas con efectos adversos.

Se debe tener cuidado para evitar la hiperhidratación, que puede contribuir a la insuficiencia cardiaca. Las transfusiones de sangre fresca pueden ser necesarias para controlar la hemorragia; pero durante la hemoconcentración solo se pueden administrar después de la evaluación de los valores de hemoglobina o hematocrito. Los salicilatos están contraindicados debido a su efecto sobre la coagulación sanguínea.

La sedación puede ser necesaria en niños con gran agitación. El uso de vasopresores no ha proporcionado una reducción significativa de la mortalidad, en comparación con las medidas de soporte simple. La coagulación intravascular diseminada puede requerir tratamiento (v. cap. 510). Los corticoides no acortan la duración de la enfermedad ni mejoran el pronóstico en los niños que reciben un tratamiento de soporte adecuado.

COMPLICACIONES

La hipervolemia durante la fase de reabsorción de líquidos puede ser potencialmente mortal y viene presagiada por una disminución del hematocrito y una presión diferencial ancha. Puede ser necesaria la administración de digitálicos y de diuréticos.

Las primoinfecciones con fiebre del dengue y las enfermedades similares al dengue suelen ser autolimitadas y benignas. Las pérdidas de líquidos y electrolitos, la hiperpirexia y las convulsiones febriles son las complicaciones más frecuentes en los lactantes y los niños pequeños. La epistaxis, las petequias y las lesiones purpúricas no son comunes, pero pueden ocurrir en cualquier fase. La deglución de sangre procedente de las epistaxis, que después se vomita o se expulsa por el recto, puede interpretarse por error como hemorragia digestiva. En los adultos, y posiblemente en los niños, los trastornos subyacentes pueden causar una hemorragia clínicamente significativa. Pueden producirse crisis convulsivas durante la fase con fiebre alta. De forma excepcional, después de la fase febril, los niños pueden presentar astenia prolongada, depresión del nivel de conciencia, bradicardia y extrasistoles ventriculares.

En áreas endémicas, la fiebre hemorrágica por dengue se debe sospechar en niños que tengan una enfermedad febril con características de fiebre del dengue y que experimenten, además, hemoconcentración y trombocitopenia.

PRONÓSTICO

Fiebre del dengue

El pronóstico de la fiebre del dengue es bueno, pero debe evitarse la administración de fármacos que supriman la actividad plaquetaria.

Fiebre hemorrágica por dengue

El pronóstico de la fiebre hemorrágica por dengue empeora con la tardanza en el diagnóstico y el retraso en la instauración del tratamiento, o cuando este no es el más conveniente. Se ha descrito una mortalidad del 40-50% en pacientes con *shock*, pero la cifra debe ser inferior al 1% si se proporcionan cuidados intensivos adecuados. Algunas veces se produce daño cerebral residual, causado por un *shock* prolongado o, en ocasiones, por hemorragia intracranal. Muchos fallecimientos se deben a sobrehidratación.

PREVENCIÓN

Las vacunas contra el dengue se han estado desarrollando continuamente desde la década de 1970. Una de estas vacunas, la Dengvaxia, desarrollada por Sanofi Pasteur, es una mezcla de cuatro quimeras, genes estructurales del virus del dengue acoplados a genes no estructurales de la fiebre amarilla 17D. En 2015, la Dengvaxia completó la fase III de análisis por protocolo en 32.568 niños, vacunados y controles, de entre 2 y 16 años. Estos estudios revelaron una pobre protección de los seronegativos y una buena protección de los seropositivos con una reducción de la hospitalización y de la enfermedad grave en los niños vacunados de 9 años frente a los controles. A partir de estos datos, la OMS aprobó el uso de esta vacuna en niños de 9 años y mayores que viven en países altamente endémicos para el dengue; actualmente está autorizada para su uso en 14 países. Otras vacunas contra el dengue tipo 1-4 están siendo desarrolladas por los National Institutes of Health estadounidenses y por el Instituto Butantan de Sao Paulo, en Brasil, y la compañía Takeda. Los receptores seronegativos de la Dengvaxia que estaban protegidos de manera incompleta frente a la enfermedad aparentemente se sensibilizaron y pudieron experimentar una enfermedad más grave de dengue hospitalizado.

La profilaxis en ausencia de vacuna consiste en evitar las **picaduras de mosquitos** mediante el uso de insecticidas, repelentes y prendas de vestir, con la protección de las casas con malla fina y a través de la destrucción de los lugares de cría de *A. aegypti*. Si se debe acumular agua, una tapa con ajuste hermético o una capa fina de aceite pueden evitar la puesta o la eclosión de los huevos. Se puede añadir un larvicida, como el Abate (O,O'-[tiodi-p-fenileno] O,O,O,O'-tetrametilfosforato), disponible en forma granulada al 1% y eficaz a una concentración de 1 ppm, para mejorar la seguridad del agua potable. Los equipos de pulverización de volumen ultrabajo permiten dispensar de modo eficaz el malatión adulticida, desde camiones o aviones, para una intervención rápida en caso de epidemia. Solo los repelentes de mosquitos y las medidas personales antimosquitos son eficaces contra las picaduras de estos insectos en el campo, el bosque o la jungla.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 296

Fiebre amarilla

Scott B. Halstead

La fiebre amarilla es una infección aguda caracterizada en su forma más grave por fiebre, ictericia, proteinuria y hemorragia. El virus se transmite a través de mosquitos y se presenta en forma epidémica o endémica en Sudamérica y en África. Hasta 1900 se producían epidemias estacionales en ciudades de las áreas templadas de Europa y América; en la actualidad, estas epidemias persisten en África occidental, central y oriental.

ETIOLOGÍA

El virus de la fiebre amarilla es el prototipo del género *Flavivirus* de la familia Flaviviridae, formada por virus de ARN monocatenario, con envoltura y un diámetro de 35-50 nm.

La fiebre amarilla da lugar a zoonosis en forma de cinco genotipos: el tipo IA en África central y occidental, el tipo IB en Sudamérica, el tipo II en África occidental, el tipo III en África central y oriental y el tipo IV en África oriental. Los tipos IA y IB son capaces de transmitirse entre seres humanos de zonas urbanas por el vector *Aedes aegypti*. En algún momento del siglo XVII, ese virus fue llevado a los trópicos americanos por los esclavos procedentes de África. Más adelante, la fiebre amarilla causó enormes epidemias en las

zonas costeras y en las cuencas fluviales del Atlántico y el Caribe hasta el siglo XX, cuando fueron identificados el virus y los ciclos urbano y salvaje del mosquito, y se desarrolló una vacuna y medidas para la lucha contra estos vectores. Los genotipos de fiebre amarilla de África central/oriental y oriental no han entrado completamente en el ciclo urbano y nunca se han extendido a la costa oriental de África o a países asiáticos.

EPIDEMIOLOGÍA

El ser humano y los primates adquieren la infección por la picadura de mosquitos infectados. Después de un periodo de incubación de 3-6 días, los virus aparecen en la sangre y pueden actuar como fuente de infección para otros mosquitos. El virus se tiene que replicar en el intestino del mosquito y pasar a sus glándulas salivales para que este pueda transmitirlo. El virus de la fiebre amarilla se transmite en un ciclo urbano (ser humano-*A. aegypti*-ser humano) y un ciclo selvático (mono-mosquitos de la jungla-mono). Las epidemias clásicas de fiebre amarilla en Estados Unidos, Sudamérica, el Caribe y ciertas partes de Europa pertenecían a la variedad urbana. Desde el año 2000, en África occidental ha habido cinco epidemias urbanas, que han afectado a las capitales de Costa de Marfil (Abiyán), Guinea (Conakry) y Senegal (Dakar). En el periodo 2012-2013 se produjeron brotes importantes de fiebre amarilla central/oriental y oriental a lo largo de una zona amplia y predominantemente rural de Darfur asolada por la guerra en el sudeste de Sudán y en regiones próximas del norte de Uganda. A partir de 2015 y hasta mediados de 2016, se dieron fuertes brotes de fiebre amarilla en Ruanda, Angola y la República Democrática del Congo y sus alrededores, donde se registraron 7.000 casos y 500 muertes. Once casos fueron importados a China por trabajadores de Angola. En Sudamérica, los cerca de 200 casos declarados cada año son de fiebre amarilla de la jungla. A finales de 2016 y durante todo el año 2018, una zoonosis generalizada provocó unos 2.000 casos de fiebre amarilla en Brasil. En la época colonial, las tasas de ataque eran muy altas entre los adultos de raza blanca, lo que sugiere que las infecciones subclínicas son infrecuentes en ese grupo de edad. La fiebre amarilla puede ser menos grave en los niños, con una proporción de 2:1 o más entre infecciones subclínicas y casos clínicos. En las áreas donde son comunes los brotes epidémicos de fiebre amarilla urbana, la mayoría de los casos afecta a niños, debido a que muchos adultos están ya inmunizados. En África occidental la transmisión de la enfermedad es más intensa durante la estación lluviosa, desde julio hasta noviembre.

En los bosques tropicales, el virus de la fiebre amarilla se mantiene a través de un ciclo de transmisión en el que participan monos y mosquitos que crían en orificios de los árboles (*Haemagogus* en América Central y Sudamérica, y *Aedes africanus* en África). En América, la mayoría de los casos se observan en personas que trabajan en áreas forestales y están expuestas a mosquitos infectados, como turistas y excursionistas. En África, el virus en zoonosis es prevalente en la sabana húmeda y en las zonas de transición a esta, donde otros mosquitos *Aedes* que crían en los árboles transmiten el virus desde los monos hasta los humanos, y entre humanos.

PATOGENIA

Las alteraciones anatomopatológicas que se observan en el hígado consisten en: 1) necrosis por coagulación de hepatocitos en la zona media del lobulillo hepático, que respeta las células situadas alrededor de las áreas portales y de las venas centrales; 2) degeneración eosinófila de los hepatocitos (**cuerpos de Councilman**); 3) degeneración grasa microvacuolar, y 4) inflamación mínima. Los riñones muestran necrosis tubular aguda y en el corazón se observa degeneración de fibras miocárdicas e infiltración grasa. El encéfalo puede mostrar edema y hemorragias petequiales. La lesión vírica directa del hígado altera la capacidad del órgano para desempeñar sus funciones de biosíntesis y desintoxicación; ese es el fenómeno patogénico fundamental de la fiebre amarilla. Se cree que la hemorragia se origina por la disminución de la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y, en algunos casos, por coagulación intravascular diseminada. Sin embargo, debido a que la patogenia del *shock* en los pacientes con fiebre amarilla parece ser similar a la descrita en el síndrome de *shock* por dengue y en otras fiebres hemorrágicas víricas, el daño viral a las plaquetas y células endoteliales que provoca la liberación de factores hemorrágicos puede ser el mecanismo central de hemorragia en la fiebre amarilla. Las tasas de muerte y de enfermedades graves son más bajas en los africanos subsaharianos negros susceptibles que en otros grupos raciales, lo que sugiere la existencia de un gen de resistencia.

La insuficiencia renal se ha atribuido a factores hemodinámicos (insuficiencia prerrenal que progresó a necrosis tubular aguda).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En África son frecuentes las infecciones abortivas asintomáticas o clínicamente leves; algunos estudios sugieren que los niños experimentan una

enfermedad más leve que los adultos. Las infecciones abortivas, caracterizadas por fiebre y cefalea, pueden no diagnosticarse, salvo durante las epidemias.

En su forma clásica, la fiebre amarilla tiene un comienzo brusco, con fiebre, cefalea, migrañas, dolor lumbosacro, anorexia, náuseas y vómitos. Los signos físicos durante la fase inicial de la enfermedad, cuando el virus está presente en la sangre, consisten en postración, inyección conjuntival, rubefacción de la cara y del cuello, enrojecimiento de la punta y los bordes de la lengua y bradicardia relativa. Después de 2-3 días puede haber un periodo breve de remisión, seguido en un plazo de 6-24 horas por la reaparición de la fiebre, con vómitos, dolor epigástrico, ictericia, deshidratación, hemorragia digestiva y de otros tipos, albuminuria, hipotensión, insuficiencia renal, delirio, crisis convulsivas y coma. La muerte puede ocurrir a los 7-10 días, y la mortalidad de los casos graves se aproxima al 50%. Algunos pacientes que sobreviven a la fase aguda de la fiebre amarilla succumben más tarde por la insuficiencia renal o la lesión miocárdica. Entre las anomalías de laboratorio se pueden encontrar leucopenia, prolongación de los tiempos de coagulación, protrombina y tromboplastina parcial, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, aumento de las transaminasas séricas, albuminuria y uremia. Los casos graves pueden cursar con hipoglucemia. Se han descrito anomalías en el electrocardiograma, caracterizadas por bradicardia y alteraciones del intervalo ST y de la onda T.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de fiebre amarilla se debe sospechar ante un cuadro de fiebre, cefalea, vómitos, migrañas e ictericia que se presente en residentes de áreas endémicas o en visitantes no inmunizados que hayan viajado recientemente (en las 2 semanas previas al comienzo de los síntomas) a zonas endémicas. Existen similitudes clínicas entre la fiebre amarilla y la fiebre hemorrágica por dengue. A diferencia del comienzo gradual de la hepatitis vírica aguda, originada por los virus de las hepatitis A, B, C, D o E, la ictericia de la fiebre amarilla aparece después de 3-5 días con fiebre, y muchas veces conlleva una postración intensa. La fiebre amarilla leve es similar al dengue y no se puede distinguir de otras muchas infecciones. La combinación de fiebre e ictericia se puede encontrar en muchas otras enfermedades tropicales, entre ellas paludismo, hepatitis vírica, fiebre recurrente transmitida por piojos, leptospirosis, fiebre tifoidea, infecciones ricketsiósicas, ciertas infecciones bacterianas sistémicas, crisis drepanocítica, fiebre del valle del Rift, fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y otras fiebres hemorrágicas víricas. Los brotes de fiebre amarilla incluyen casi siempre casos con hemorragia digestiva grave.

El diagnóstico específico se basa en la detección de virus o antígenos víricos en muestras de sangre obtenidas durante la fase aguda o en los análisis de anticuerpos. El immunoanálisis enzimático para inmunoglobulina (Ig) M es especialmente útil. Los sueros obtenidos durante los 10 primeros días después del comienzo de los síntomas se deben mantener en un congelador a temperatura muy baja (-70 °C) y enviar en contenedores con hielo seco para su análisis. Las muestras de la fase de convalecencia que se emplean en los análisis de anticuerpos se procesan con medios convencionales. Durante la manipulación de las muestras de sangre de la fase aguda, el personal médico debe evitar la contaminación propia o de otras personas (personal de laboratorio y otros operarios) con los contenedores de evacuación. El diagnóstico *post mortem* se basa en el aislamiento del virus en el hígado o en la sangre, la identificación de cuerpos de Councilman en el tejido hepático o la detección de antígeno o de genoma del virus en este.

TRATAMIENTO

Existe la costumbre de mantener a los pacientes con fiebre amarilla en un área sin mosquitos, con el uso de mosquiteras si es necesario. Durante la fase febril de la enfermedad existe viremia. Aunque no se dispone de un tratamiento específico para la fiebre amarilla, el cuidado médico se dirige a la conservación del estado fisiológico mediante las siguientes medidas: 1) esponjas frías y paracetamol para reducir la fiebre; 2) reposición intensa de las pérdidas de líquidos originadas por el ayuno, la sed, los vómitos o la fuga de plasma; 3) corrección del desequilibrio acidobásico; 4) mantenimiento de la ingesta de nutrientes para disminuir la intensidad de la hipoglucemia, y 5) evitar los fármacos metabolizados por el hígado o que tengan toxicidad hepática, renal o para el sistema nervioso central.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la fiebre amarilla consisten en hemorragia grave, insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda. La hemorragia se debe controlar mediante transfusión de sangre total reciente o de plasma fresco con concentrados de plaquetas si se consideran necesarios. La insuficiencia renal puede requerir diálisis peritoneal o hemodiálisis.

PREVENCIÓN

La vacuna 17D contra la fiebre amarilla se elabora con virus vivos atenuados y tiene un largo historial de seguridad y eficacia. Se administra como una sola inyección subcutánea de 0,5 ml, por lo menos 10 días antes de la llegada a una zona endémica de fiebre amarilla. La YF-VAX, fabricada por Sanofi Pasteur, tiene licencia de uso en Estados Unidos. A excepción de los casos que se citan más adelante, se debe considerar la vacunación de todas las personas que viajen a zonas endémicas de Sudamérica y África, aunque la duración de la estancia, las áreas exactas que se van a visitar y la exposición medioambiental o laboral pueden determinar el riesgo específico y la necesidad individual de vacunación. Quienes viajen desde una zona endémica a países receptores de fiebre amarilla (p. ej., desde Sudamérica o África a India) pueden estar obligados a vacunarse contra la enfermedad. Es habitual que los países que exigen a los viajeros la inmunización contra esta enfermedad no proporcionen el visado sin un certificado de vacunación válido. La vacuna tiene 10 años de validez para obtener dicho certificado de cara a los viajes internacionales, aunque la inmunidad real dura por lo menos 40 años y, probablemente, toda la vida. Los anticuerpos de IgM circulan durante años después de la administración de la vacuna contra la fiebre amarilla.

Desde 1996 se han descrito varios casos de **enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna de la fiebre amarilla**, con un mayor riesgo en los ancianos vacunados y unos pocos casos entre personas sometidas a tinectomía con anterioridad. La vacuna no se debe administrar a personas con estados sintomáticos de inmunodeficiencia, ni a las que estén recibiendo fármacos inmunosupresores, tengan VIH o a las que se hayan sometido a una tinectomía. Un estudio reciente ha demostrado que los individuos en tratamiento con corticoides de mantenimiento pueden vacunarse satisfactoriamente. Aunque no se sabe si puede dañar al feto, no se aconseja su uso durante el embarazo. El virus vacunal podría haberse transmitido durante la lactancia. En los niños muy pequeños existe un leve riesgo de encefalitis y muerte después de administrar la vacuna 17D contra la fiebre amarilla, que no se debe usar en lactantes menores de 6 meses. La residencia o el viaje a zonas con actividad conocida o anticipada de fiebre amarilla (p. ej., selvas de la cuenca amazónica), que suponen un riesgo alto de contagio, justifican la inmunización de los lactantes de 6-8 meses. La vacunación de los niños a partir de esa edad se recomienda sistemáticamente antes de la entrada en áreas endémicas. En personas mayores de 60 años hay que sopesar su administración frente al riesgo de que desarrollen una fiebre amarilla salvaje en los trópicos americanos y una fiebre urbana o salvaje en África. Se debe evitar su administración en personas con alergia al huevo. Como alternativa, se puede realizar una prueba cutánea para aclarar si existe una alergia seria que impida la vacunación.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 297

Virus del Ébola y otras fiebres hemorrágicas víricas

Scott B. Halstead

Las fiebres hemorrágicas víricas constituyen un grupo no muy definido de síndromes clínicos en el que las manifestaciones hemorrágicas resultan comunes o muy destacadas en los casos graves. Tanto los patógenos etiológicos como las manifestaciones clínicas de los síndromes son diferentes, pero la coagulopatía puede ser una característica patogénica común.

ETIOLOGÍA

Los virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) (tabla 297.1) causan seis fiebres hemorrágicas. Cuatro se deben a togavirus de la familia **Flaviviridae**: enfermedad del bosque de Kyasanur, fiebre hemorrágica de Omsk, dengue (v. cap. 295) y fiebre amarilla (v. cap. 296). Existen tres originadas por componentes de la familia **Bunyaviridae**: los virus de la fiebre del Congo,

Tabla 297.1 Fiebres hemorrágicas víricas

MODO DE TRANSMISIÓN	ENFERMEDAD	VIRUS
Garrapatas	FH de Crimea-Congo* Enfermedad del bosque de Kyasanur FH de Omsk	Congo Enfermedad del bosque de Kyasanur Omsk
Mosquitos [†]	FH por dengue Fiebre del valle del Rift Fiebre amarilla	Dengue (cuatro tipos) Fiebre del valle del Rift Fiebre amarilla
Desde animales o materiales infectados al ser humano	FH argentina FH boliviana Fiebre de Lassa [*] Enfermedad de Marburg [*] FH del Ébola [*] FH con síndrome renal	Junín Machupo Lassa Marburg Ébola Hantaan

FH, fiebre hemorrágica.

*Los pacientes pueden ser contagiosos y resultan comunes las infecciones nosocomiales.

[†]El virus Chikungunya se asocia pocas veces con petequias y epistaxis. En algunos estudios se han comunicado manifestaciones hemorrágicas graves.

Hantaan y del valle del Rift. Otras cuatro son provocadas por virus de la familia **Arenaviridae**: fiebre de Junín, Machupo, Guanarito y Lassa. Dos patógenos forman parte de la familia **Filoviridae**: los virus Ébola y Marburg, que son virus de ARN filamentosos con envoltura, en ocasiones ramificados, a diferencia de cualquier otro virus conocido.

EPIDEMIOLOGÍA

Con algunas excepciones, los virus causantes de fiebres hemorrágicas se transmiten a los seres humanos a través de un vector no humano. El ecosistema específico requerido para la supervivencia del virus determina la distribución geográfica de la enfermedad. Aunque en general se cree que todas las fiebres hemorrágicas víricas son transmitidas por artrópodos, siete de ellas se pueden contagiar a través de la contaminación ambiental causada por animales o células de animales, o a partir de personas infectadas (v. tabla 297.1). Se han producido infecciones en laboratorios y hospitales por muchos de estos virus. La fiebre de Lassa y las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana parecen ser más leves en los niños que en los adultos.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

La infección humana esporádica por fiebre hemorrágica de Crimea-Congo en África permitió el aislamiento original del virus. Se conocen focos naturales en Bulgaria, oeste de Crimea y en las regiones de Rostov del Don y Astracán. También existe una enfermedad en Asia central, desde Kazajistán a Pakistán. Los casos índice dieron paso a la transmisión nosocomial en Pakistán y Afganistán en 1976, en la península arábiga en 1983 y en Sudáfrica en 1984. En la Federación Rusa, los vectores son *Hyalomma marginatum* y *Hyalomma anatomicum*, que, junto con las liebres y las aves, pueden actuar como reservorios víricos. La enfermedad se produce desde junio hasta septiembre, sobre todo en granjeros y en trabajadores de la industria láctea.

Enfermedad del bosque de Kyasanur

Los casos humanos aparecen sobre todo en adultos del área del estado de Mysore, India. Los vectores principales son dos garrapatas Ixodidae, *Haemaphysalis turturis* y *Haemaphysalis spinigera*. Los monos y los roedores arbóreos pueden ser huéspedes amplificadores. Las infecciones en laboratorio son comunes.

Fiebre hemorrágica de Omsk

La enfermedad se da en toda la zona sur y central de Rusia y en el norte de Rumanía. *Dermacentor pictus* y *Dermacentor marginatus* pueden actuar como vectores, pero parece demostrada la transmisión directa al ser humano desde topos y ratas almizcleras. La enfermedad humana sigue un patrón de primavera-verano-otoño, paralelo a la actividad de los vectores. La infección aparece con más frecuencia en personas que trabajan al aire libre. También son comunes las infecciones de laboratorio.

Fiebre del valle del Rift

El virus de la fiebre del valle del Rift causa epizootias que afectan a ovejas, vacas, búfalos, ciertos antílopes y roedores en las regiones del norte, centro,

este y sur de África. El virus se transmite a los animales domésticos a través de *Culex theileri* y varias especies *Aedes*. Los mosquitos pueden actuar como reservorios mediante transmisión transovárica. Una epizootia en Egipto durante 1977-1978 produjo miles de infecciones humanas, sobre todo entre veterinarios, granjeros y obreros agrícolas. Se produjeron brotes epidémicos menores en Senegal en 1987, en Madagascar en 1990 y en Arabia Saudí y Yemen entre 2000 y 2001. Las infecciones humanas suelen relacionarse con el sacrificio o el desollado de animales enfermos o muertos. Las infecciones en laboratorio son comunes.

Fiebre hemorrágica argentina

Antes de la introducción de la vacuna se producían cada año, desde abril hasta julio, cientos de miles de casos en la zona productora de maíz al noreste de Buenos Aires, que linda con el este de la provincia de Córdoba. El virus Junín se ha aislado en los roedores *Mus musculus*, *Akodon arenicola* y *Calomys laucha*. Infecta a temporeros que migran para cosechar el maíz y que habitan en cabañas contaminadas por los roedores.

Fiebre hemorrágica boliviana

El área endémica se encuentra en la poco poblada provincia del Beni, en la zona amazónica boliviana. Se producen casos esporádicos en familias de agricultores que cultivan maíz, arroz, yuca y judías. En la ciudad de San Joaquín, puede que un trastorno del ecosistema de los roedores domésticos ocasione un brote de infecciones domésticas, causadas por el virus Machupo, que se transmite por *Calomys callosus* (que suele ser un roedor del campo) infectados de forma crónica. La mortalidad es alta en los niños pequeños.

Fiebre hemorrágica venezolana

En 1989 se produjo una epidemia de enfermedad hemorrágica en la comunidad agrícola de Guanarito, Venezuela, a 320 kilómetros al sur de Caracas. Después, en 1990-1991, se declararon 104 casos con 26 fallecimientos debidos al virus Guanarito. Se ha implicado a las ratas del algodón (*Sigmodon alstoni*) y a las ratas de la caña (*Zygodontomys brevicauda*) como reservorios probables de esta fiebre.

Fiebre de Lassa

El virus Lassa tiene un potencial inusual para el contagio entre seres humanos y ha originado muchas epidemias pequeñas en Nigeria, Sierra Leona y Liberia. En 2012 se produjo un brote de más de 1.000 casos de fiebre de Lassa en la zona central y oriental de Nigeria. Trabajadores sanitarios en África y Estados Unidos también contrajeron la enfermedad. Algunos pacientes con fiebre de Lassa aguda han sido transportados en viajes internacionales por avión, lo que exige una gran vigilancia de los pasajeros y de los componentes de la tripulación. Es probable que el virus se mantenga en la naturaleza en una especie de roedor peridoméstico africano, *Mastomys natalensis*. Es muy posible que la transmisión entre

roedores y la infección de los humanos actúen a través de mecanismos establecidos para otros arenavirus.

Enfermedad de Marburg

Previamente, la experiencia mundial en infecciones humanas producidas por el virus de Marburg se limitaba a 26 casos primarios y 5 secundarios en Alemania y Yugoslavia en 1967, a pequeños brotes en Zimbabue en 1975, Kenia en 1980 y 1988 y Sudáfrica en 1983, pero en 1999 se produjo un gran brote en la República del Congo y otro aún mayor en la provincia de Uige, en Angola, con 252 casos y 227 fallecidos en 2005. En el laboratorio y en entornos clínicos, la transmisión se produce por contacto directo con tejidos del mono verde africano, o con sangre o semen humanos infectados. Se ha demostrado un reservorio en murciélagos. Parece que el virus se transmite por contacto cercano entre los murciélagos frugívoros y por aerosoles generados por estos hacia el ser humano.

Fiebre hemorrágica del Ébola

El virus del Ébola se aisló en 1976, durante una epidemia devastadora que afectó a pequeñas aldeas en el norte de Zaire y en el sur de Sudán. Después se han producido brotes menores. Estos brotes fueron inicialmente nosocomiales. Las tasas de ataque más altas se produjeron en niños desde el nacimiento hasta el primer año de vida y en personas de los 15 a los 50 años. Este virus perteneciente a la familia Filoviridae está íntimamente relacionado con el virus del género Marburg. El virus del Ébola produjo un brote epidémico en Kikwit, Zaire, en 1995, y otros posteriores diseminados en Uganda y África central y occidental. El virus se ha aislado en chimpancés y se han detectado anticuerpos en otros primates subhumanos, que aparentemente se infectan desde un reservorio zoonótico en murciélagos. Se cree que el reservorio natural del Ébola son los murciélagos de la fruta. El virus Reston, relacionado con el Ébola, se ha recuperado en monos de Filipinas y cerdos, y ha producido infecciones subclínicas en humanos trabajadores en colonias de monos en Estados Unidos.

En 2014, la zona occidental de África experimentó el mayor brote de enfermedad por el virus del Ébola (EVE) en la historia y la primera transmisión en un área urbana extensa (fig. 297.1). Los países más afectados fueron Liberia, Sierra Leona y Guinea, con casos importados en Nigeria, Mali y Senegal, así como en Europa y Estados Unidos. El brote fue causado por el virus del Ébola-Zaire (las especies del virus del Ébola son las de Zaire, Sudán, Bundibugyo, Reston y Tai Forest), que tiene una mortalidad de aproximadamente el 55-65%. Hasta el 8 de mayo de 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los respectivos gobiernos informaron de un total de 28.616 casos sospechosos y 11.310 muertes (39,5%), aunque la OMS cree que estos datos subestiman sustancialmente la magnitud del brote. El brote había disminuido en gran medida a finales de 2015. En 2018 se produjo un brote en la República Democrática del Congo que afectó a más de 500 personas (de 8 a 80 años), con una tasa de letalidad de aproximadamente el 50% (fig. 297.2).

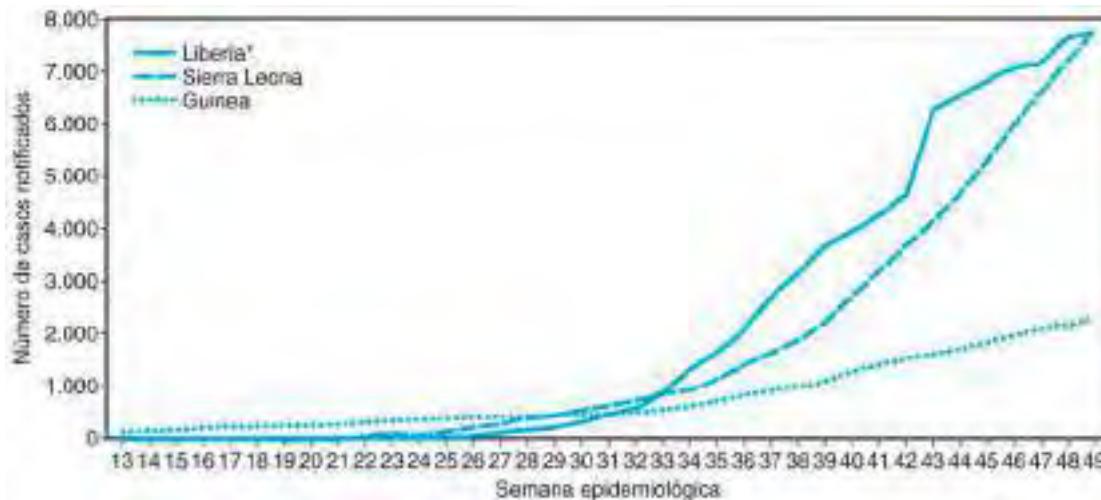


Fig. 297.1 Cifra acumulada de casos comunicados de enfermedad por el virus del Ébola en tres países de la zona occidental de África, a 13 de abril de 2016. Cifras de casos comunicados de Sierra Leona (14.124 casos) y Liberia (10.678), seguidos de Guinea (3.814). (Datos del número de casos y muertes en Guinea, Liberia y Sierra Leona durante el brote de Ébola de 2014-2016 en África occidental. Disponibles en: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/case-counts.html>.)

Tabla 297.2 Recomendaciones clínicas para la infección por el virus del Ébola

RECOMENDACIÓN	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN
1	Rehidratación oral	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
2	Administración parenteral de fluidos	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola que son incapaces de beber o que presentan una ingesta oral inadecuada
3	Monitorización sistemática y elaboración de gráficas de los signos vitales y del estado del volumen	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
4	Bioquímica sérica	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
5	Ratio de personal	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
6	Comunicación con la familia y los amigos	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola
7	Tratamiento analgésico	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola que presenten dolor
8	Antibioterapia	Pacientes con sospecha, probabilidad o confirmación de enfermedad del virus del Ébola con alta gravedad de la enfermedad

*La confianza se basa en la calidad de la evidencia para la variable principal.

Modificada de Lamontagne F, Fowler RA, Adhikari NK, et al: Evidence-based guidelines for supportive care of patients with Ebola virus disease, *Lancet* 391:700-708, 2018, Table 2.

La EVE puede aparecer tras la exposición a murciélagos frugívoros o su caza, pero lo más frecuente es que se presente tras la exposición a líquidos corporales de individuos infectados (sangre, saliva, sudor, vómitos, diarrea y, con menos frecuencia, a leche humana o semen) (tabla 297.2). La infección persistente después de la recuperación de la EVE aguda ha sido bien documentada, con partículas de virus presentes en los fluidos corporales como el semen durante muchos meses en los supervivientes aparentemente sanos. Los pacientes se vuelven contagiosos una vez que desarrollan síntomas; el periodo de incubación es de 2-12 días (media, 11 días). La media de edad en la epidemia de África occidental fue amplia, pero la mayoría de los pacientes tenían entre 15 y 44 años.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

El área endémica de la fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), denominada también *fiebre hemorrágica epidémica* y *fiebre hemorrágica coreana*, abarca Japón, Corea, la zona más oriental de Siberia, el norte y el centro de China, regiones europeas y asiáticas de Rusia, Escandinavia, Checoslovaquia, Rumanía, Bulgaria, Yugoslavia y Grecia. Aunque la incidencia y la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas y la tasa de mortalidad son menores en Europa que en el noreste de Asia, la lesión renal es la misma. En Escandinavia, esta enfermedad se denomina *nefropatía epidémica*, y está causada por un virus distinto, aunque con relación antigenica, el virus Puumala, que se asocia con el topillo rojo *Clethrionomys glareolus*. Los casos ocurren sobre todo en primavera y verano. No parece existir un factor de edad en la susceptibilidad, pero, debido a los riesgos laborales, los hombres adultos jóvenes suelen ser los más atacados. Las plagas de roedores y las pruebas de infestación por su causa han acompañado a la endemias y a las epidemias. El virus Hantaan se ha detectado en el tejido pulmonar y en las deyecciones de *Apodemus agrarius coreae*. Se han identificado agentes con relación antigenica en ratas de laboratorio y en poblaciones urbanas de estas por todo el mundo. Entre estos ejemplos se encuentran el virus Prospect Hill del roedor salvaje *Microtus pennsylvanicus*, en Norteamérica, y el virus Sin Nombre del ratón de patas blancas en el sur y el sudoeste de Estados Unidos; estos virus provocan el síndrome pulmonar por hantavirus (v. cap. 299). Se supone que la transmisión entre roedores y de roedor al ser humano se produce por vía respiratoria.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre hemorrágica por dengue (v. cap. 295) y la fiebre amarilla (v. cap. 296) causan síndromes similares en los niños de áreas endémicas.

Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

El periodo de incubación es de 3-12 días, seguido de una fase febril durante 5-12 días y de una convalecencia prolongada. La enfermedad comienza de forma brusca, con fiebre, cefalea intensa, mialgias, dolor abdominal,



Fig. 297.2 Mapa de las zonas afectadas por Ébola en la República Democrática del Congo, 2018. (Por cortesía de los Centers for Disease Control and Prevention, 2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/drc/drc-map.html>.)

anorexia, náuseas y vómitos. Después de 1-2 días, la fiebre puede ceder, hasta que el paciente muestra rubefacción de la cara o del tronco e inyección conjuntival. A continuación se desarrolla un segundo periodo febril, durante 2-6 días, con enantema hemorrágico en el paladar plano y un exantema petequial fino en el tórax y el abdomen. Con menor frecuencia aparecen grandes áreas de púrpura y hemorragias en las encías, la nariz, el intestino, los pulmones o el útero. La hematuria y la proteinuria son relativamente infrecuentes. Durante la fase hemorrágica suele producirse taquicardia, con disminución de los tonos cardíacos y, en ocasiones, hipotensión. Suele haber hepatomegalia, pero no hay ictericia. En los casos prolongados pueden presentarse signos del sistema nervioso central, como delirio, somnolencia y disminución progresiva del nivel de conciencia. En las fases iniciales se observan leucopenia con linfocitosis relativa, trombocitopenia progresiva y anemia cada vez más intensa. En la convalecencia puede existir hipoacusia y amnesia. La mortalidad es del 2-50%.

Enfermedad del bosque de Kyasanur y fiebre hemorrágica de Omsk

Después de un periodo de incubación de 3-8 días, ambas enfermedades comienzan de forma brusca con fiebre y cefalea. La enfermedad del bosque de Kyasanur se caracteriza por mialgias intensas, postración y afectación bronquiolar; suele presentarse sin hemorragia, pero en ocasiones esta puede localizarse en el aparato digestivo y ser intensa. En la fiebre hemorrágica de Omsk se producen epistaxis moderada, hematemesis y un enantema hemorrágico, pero sin hemorragias profusas; la bronconeumonía es frecuente. En ambas afecciones se encuentran leucopenia y trombocitopenia intensas, dilatación vascular, aumento de la permeabilidad vascular, hemorragias digestivas y también hemorragias petequiales subserosas e intersticiales. La enfermedad del bosque de Kyasanur se puede complicar con degeneración aguda de los túbulos renales y daño hepático focal. En muchos pacientes se origina un cuadro febril recurrente tras un periodo afebril de 7-15 días. Esta segunda fase adopta la forma de una meningoencefalitis.

Fiebre del valle del Rift

La mayoría de las infecciones ha aparecido en adultos con signos y síntomas similares a los de la fiebre del dengue (v. cap. 295). El comienzo es agudo, con fiebre, cefalea, postración, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos, conjuntivitis y linfadenopatías. La fiebre dura 3-6 días y a menudo es bifásica. La convalecencia suele ser prolongada. En la epidemia de 1977-1978, muchos pacientes fallecieron después de mostrar signos como púrpura, epistaxis, hematemesis y melena. Esta enfermedad afecta a la tibia y a la capa coriorretiniana posterior, y se produce cicatrización macular, oclusión vascular y atrofia óptica, lo que culmina en pérdida visual permanente en una alta proporción de pacientes que tienen la forma leve o grave de la enfermedad. En la autopsia de un paciente se observó degeneración eosinófila extensa de las células parenquimatosas del hígado.

Fiebres hemorrágicas argentina, venezolana y boliviana, y fiebre de Lassa

El periodo de incubación de todas ellas suele oscilar entre 7 y 14 días; la enfermedad aguda dura 2-4 semanas. El cuadro clínico varía desde la fiebre indiferenciada hasta la enfermedad grave característica. La **fiebre de Lassa** suele ser clínicamente grave en personas de raza blanca. El comienzo a menudo es gradual, con fiebre progresiva, cefalea, mialgias difusas y anorexia (tabla 297.3). Durante la primera semana, entre los signos se encuentran con frecuencia dolor faríngeo, disfagia, tos, úlceras orofaríngeas, náuseas, vómitos, diarrea y dolor torácico y abdominal. El dolor pleurítico puede persistir 2-3 semanas. En las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana, y con menos frecuencia en la fiebre de Lassa, aparece un enantema petequial en el paladar blando, 3-5 días después del comienzo, y más o menos al mismo tiempo en el tronco. La prueba del torniquete puede ser positiva. El curso clínico de la fiebre hemorrágica venezolana no ha sido bien descrito.

En el 35-50% de todos los pacientes, estas afecciones pueden agravarse con fiebre persistente, toxicidad progresiva, hinchazón de la cara o el cuello, hematuria microscópica y hemorragias francas en el estómago, el intestino, la nariz, las encías y el útero. El síndrome de **shock hipovolémico** se acompaña de derrame pleural e insuficiencia renal. Se puede producir **dificultad respiratoria** por obstrucción de las vías respiratorias, derrame pleural o insuficiencia cardiaca congestiva. Un total de un 10-20% de los pacientes experimenta una afectación neurológica tardía, caracterizada por un temblor intencional de la lengua y anomalías asociadas del habla. En los casos graves pueden presentarse temblor intencional de las extremidades, crisis comiciales y delirio. El líquido cefalorraquídeo es normal. En la fiebre de Lassa se

Tabla 297.3 Estadios clínicos de la fiebre de Lassa	
ESTADIO	SÍNTOMAS
1 (días 1-3)	Debilidad y malestar general. Fiebre elevada >39 °C, constante con picos de 40-41 °C
2 (días 4-7)	Dolor faríngeo (con placas exudativas blancas) muy frecuente; cefalea; dolor de espalda, torácico, del costado o abdominal; conjuntivitis; náuseas y vómitos; diarrea; tos productiva; proteinuria; hipotensión arterial (sistólica <100 mmHg); anemia
3 (después de 7 días)	Edema facial; crisis comiciales; hemorragias mucosas (boca, nariz, ojos); hemorragias internas; confusión o desorientación
4 (después de 14 días)	Coma y fallecimiento

De Richmond JK, Baglole DJ: Lassa fever: epidemiology, clinical features, and social consequences, Br Med J 327:1271-1275, 2003.

observa hipoacusia neurosensorial al principio de la convalecencia en el 25% de los casos. En la convalecencia prolongada se produce alopecia, y en las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana se aprecian signos de labilidad del sistema nervioso autónomo, como hipotensión postural, enrojecimiento o blanqueamiento espontáneos de la piel y diaforesis intermitente.

Las **pruebas de laboratorio** revelan leucopenia marcada, trombocitopenia leve o moderada, proteinuria y, en la fiebre hemorrágica argentina, anomalías moderadas de la coagulación sanguínea, disminución del fibrinógeno, aumento de los productos de degradación de este y elevación de las transaminasas séricas. Desde el punto de vista anatopatológico, existe necrosis eosinófila focal, a menudo extensa, del parénquima hepático, neumonitis intersticial focal, necrosis focal de los túbulos distales y colectores, y sustitución parcial de los folículos esplénicos por material eosinófilo amorfo. La hemorragia se suele producir por diapédesis, con escasa reacción inflamatoria. La mortalidad es del 10-40%.

Enfermedad de Marburg y fiebre hemorrágica del Ébola

Después de un periodo de incubación de 4-7 días, la enfermedad comienza bruscamente, con cefalea frontal intensa, malestar general, somnolencia, mialgia lumbar, vómitos, náuseas y diarrea. Una erupción **maculopapular** comienza 5-7 días más tarde en el tronco y la parte superior de los brazos. El exantema se convierte en generalizado, con frecuencia hemorrágico, y se exfolia durante la convalecencia. Se acompaña de enantema rojo oscuro del paladar duro, conjuntivitis y edema del escroto o los labios mayores. El agravamiento de la enfermedad se acompaña de hemorragia digestiva. En la fase tardía pueden aparecer depresión, con llanto fácil, e hiperalgesia marcada a los estímulos táctiles. En los casos mortales se produce hipotensión, inquietud, confusión y coma. Durante la convalecencia se pueden observar alopecia y parestesias en la espalda y en el resto del tronco. Existe una leucopenia marcada con necrosis de granulocitos. Los trastornos de hemorragia y coagulación y la trombocitopenia aparecen en todos los pacientes y se correlacionan con la gravedad de la afección; se observan anomalías moderadas de las proteínas de la coagulación, con aumento de las concentraciones séricas de transaminasas y amilasa. Las mujeres embarazadas y los niños pequeños muestran un riesgo alto de enfermedad grave con resultado mortal. La mortalidad de la enfermedad de Marburg es del 25-85%, y la de la fiebre hemorrágica del Ébola del 50-90%. La presencia de una carga viral alta en las muestras sanguíneas obtenidas en la fase aguda implica un mal pronóstico. El ARN viral persiste en los tejidos mucho después de que los síntomas desaparezcan, y el virus ha sido excretado en el semen más de 1 año después de la recuperación.

Las manifestaciones de la EVE pueden presentarse por etapas, pero la mayoría comienza con la aparición brusca de fiebre acompañada de fatiga, debilidad, mialgias, cefalea y dolor de garganta. Estos síntomas se siguen de afectación digestiva con anorexia, náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea. La hemorragia (definida por cualquier signo de sangrado) se aprecia en más del 50%, y constituye una fase posterior grave acompañada a menudo de fugas vasculares, fracaso multiorgánico y muerte. Los que sobreviven mejoran en unos 6-11 días. Se ha informado de una recidiva tardía que produjo meningoencefalitis.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal

En la mayoría de los casos, la FHSR se caracteriza por fiebre, petequias, fenómenos hemorrágicos leves y proteinuria también leve, que preceden a una recuperación relativamente sin incidentes de mención. En el 20% de los casos identificados, la enfermedad puede progresar en cuatro fases diferenciadas. La fase febril empieza con fiebre, malestar general y rubefacción de la cara y el tronco. Dura 3-8 días y termina con trombocitopenia, petequias y proteinuria. La fase de hipotensión dura 1-3 días y es posterior a la defervescencia. La pérdida de líquido del compartimento intravascular puede causar una hemoconcentración marcada y aumentan la proteinuria y las equimosis. La fase oligúrica, que suele durar 3-5 días, se caracteriza por oliguria con una orina rica en proteínas, un aumento progresivo de la retención de nitrógeno, náuseas, vómitos y deshidratación. Son comunes la confusión, la inquietud extrema y la hipertensión. La fase diurética, que puede durar días o semanas, suele marcar el inicio de la mejoría clínica. Los riñones muestran poca capacidad de concentración, y la pérdida rápida de líquido puede causar deshidratación grave y *shock*. La pérdida de potasio y sodio puede ser intensa. Los casos mortales cursan con abundante edema retroperitoneal rico en proteínas y con necrosis hemorrágica marcada de la médula renal. La mortalidad es del 5-10%.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estas fiebres hemorrágicas virales depende de un alto índice de sospecha en las áreas endémicas. En las no endémicas, el antecedente de un viaje reciente, la exposición en el laboratorio o el contacto con un caso previo deben hacer pensar en una fiebre hemorrágica vírica.

En todas estas fiebres, el virus circula en la sangre, al menos de forma transitoria, durante la fase febril precoz. Los togavirus y los bunyavirus se pueden recuperar del suero tomado durante la fase aguda, por inoculación en cultivo de tejido o en mosquitos vivos. Los virus de las fiebres hemorrágicas argentina, boliviana y venezolana se pueden aislar en muestras de sangre de la fase aguda o de lavados faríngeos mediante inoculación intracerebral en cobayas, hámsteres lactantes o ratones lactantes. El virus de Lassa se puede recuperar en la sangre de la fase aguda o en los lavados faríngeos, por inoculación en cultivos tisulares. Para la enfermedad de Marburg y la fiebre hemorrágica del Ébola, los lavados faríngeos, la sangre y la orina de la fase aguda se pueden inocular en cultivo tisular, cobayas o monos. Los virus se identifican con facilidad mediante microscopía electrónica y muestran una estructura filamentosa que los diferencia del resto de los patógenos conocidos. Durante la convalecencia aparecen anticuerpos específicos fijadores del complemento e inmunofluorescentes. El virus de la FHSR se recupera a partir del suero o de la orina de la fase aguda por inoculación en cultivo tisular. Se está empezando a disponer de varias pruebas de anticuerpos que utilizan subunidades víricas. El diagnóstico serológico se basa en la demostración de seroconversión o en un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos IgG, entre los sueros de la fase aguda y de la convalecencia, tomados con un intervalo de 3-4 semanas. El ARN vírico también se puede detectar en la sangre o en los tejidos, con el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa.

El diagnóstico de la EVE se confirma mediante la determinación de IgM con análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que puede tener que repetirse en caso de que sea negativa al principio. Entre los criterios que facilitan el diagnóstico están: la fiebre de más de 38,6 °C sintomática, haber tenido relación con un paciente afectado, con sus fluidos corporales o haber estado en el funeral, residencia o viajes a una región endémica o antecedente de manipulación de murciélagos, roedores o primates de una zona endémica.

La manipulación de la sangre y de otras muestras biológicas es peligrosa, y debe realizarla el personal especialmente entrenado. La sangre y las muestras de autopsia se deben colocar en contenedores metálicos herméticamente sellados, envueltos en material absorbente dentro de una bolsa de plástico sellada y transportados en hielo seco a laboratorios con instalaciones de seguridad de nivel 4 para biocontención. Incluso las pruebas hematológicas y bioquímicas rutinarias se deben realizar con gran precaución.

Diagnóstico diferencial

Los casos leves de fiebre hemorrágica se pueden confundir con casi cualquier infección bacteriana o vírica sistémica autolimitada. Los casos más graves pueden sugerir una fiebre tifoidea, tifus epidémico, murino o de los matorrales, leptospirosis o una de las fiebres maculosa rickettsiosicas, para las que se dispone de fármacos eficaces. Muchas de estas infecciones se pueden adquirir en zonas geográficas o ecológicas endémicas para una fiebre hemorrágica vírica.

El diagnóstico diferencial se realiza con el paludismo, la fiebre tifoidea, la fiebre de Lassa, la gripe y la meningococemia.

TRATAMIENTO

La ribavirina intravenosa es eficaz para reducir la mortalidad de la fiebre de Lassa y la FHSR. Se puede solicitar más información y consejos sobre el tratamiento, las medidas de control, el diagnóstico y la recogida de muestras biopeligrosas a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), National Center for Infectious Diseases, Special Pathogens Branch, Atlanta, Georgia 30333 (470-312-0094).

El tratamiento de estas enfermedades, sobre todo la FHSR, se basa en revertir la deshidratación, la hemoconcentración, la insuficiencia renal y las pérdidas de proteínas, electrolítos y sangre (v. tabla 297.2). Se desconoce la contribución de la coagulopatía intravascular diseminada en las manifestaciones hemorrágicas, y el control de la hemorragia se debe individualizar. Muchas veces se administran transfusiones de sangre fresca y plaquetas. Se han comunicado buenos resultados en algunos pacientes tras la administración de concentrados de factores de la coagulación. No se ha demostrado la eficacia de los corticoides, el ácido ε-aminocaproico, las aminas presoras o los bloqueantes α-adrenérgicos. Los sedantes se deben seleccionar teniendo en cuenta la posibilidad de producir daño renal o hepático. El tratamiento satisfactorio de la FHSR puede requerir diálisis renal.

Las transfusiones de sangre total de donantes inmunes al virus del Ébola y la administración de anticuerpos monoclonales frente al Ébola han mostrado ser efectivas en la disminución de las tasas de mortalidad.

Los pacientes con sospecha de fiebre de Lassa, fiebre del Ébola, fiebre de Marburg o fiebre hemorrágica de Crimea-Congo deben aislarse en una habitación individual con precauciones estándar de contacto y para gotitas respiratorias. Los cuidadores deben adoptar las precauciones de barrera pertinentes para evitar la exposición de piel y mucosas. Todas las personas que entran a la habitación deben llevar guantes, batas y mascarillas o escudos faciales. Antes de abandonar la habitación, los cuidadores deben deshacerse con cuidado de toda la vestimenta de protección y limpiar y desinfectar su calzado. Los protocolos exigen que los equipos asistenciales estén compuestos de dos personas, un observador y un cuidador (v. página de los CDC: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola>).

El tratamiento de la EVE exige a menudo el ingreso en una unidad de cuidados intensivos y el tratamiento de la disfunción multiorgánica, con corrección de la hipovolemia, hiponatremia, hipopotasemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia e hipoxia, a menudo junto con terapia renal sustitutiva, así como soporte respiratorio (tabla 297.2). En estudios experimentales se han empleado el suero de la convalecencia y anticuerpos monoclonales. Es obligatorio el aislamiento estricto y la adopción de medidas de barrera apropiadas para todos los profesionales sanitarios. Se ha demostrado que varias vacunas son inmunogénicas, y una utilizada en las últimas etapas de la epidemia fue protectora. Se han usado medidas de control de epidemias, aislamientos y cuarentenas para tratar de disminuir la propagación de la epidemia de la zona occidental de África.

PREVENCIÓN

La vacuna de virus vivos atenuados (Candid-I) para la fiebre hemorrágica argentina (virus Junín) es muy eficaz. Se ha notificado que una forma de vacuna inactivada de encéfalo murino es eficaz para prevenir la fiebre hemorrágica de Omsk. Las vacunas inactivadas contra la fiebre del valle del Rift se usan mucho para la protección de los animales domésticos y los trabajadores de laboratorio. Otra vacuna inactivada contra la FHSR está autorizada en Corea, y en China se hace una amplia utilización de las vacunas de virus muertos y vivos atenuados. Una vacuna glucoproteica en vector vaccinia protege contra la fiebre de Lassa en los monos. Una sola dosis de la vacuna recombinante del virus de la estomatitis vesicular o de la vacuna del adenovirus tipo 3 que contenga glucoproteínas de superficie de los virus del Ébola y de Marburg ha demostrado proteger a los monos frente a estos dos virus. La vacuna contra el Ébola administrada junto con la recombinante del virus de la estomatitis vesicular como vector ha mostrado ser eficaz para prevenir los casos de Ébola en una prueba de vacunación en anillo en Guinea y se ha utilizado ampliamente en el brote del Congo de 2018.

La prevención de las **infecciones transmitidas por mosquitos** y por **garrapatas** consiste en el uso de repelentes y de ropa ajustadas que cubran totalmente las extremidades, así como en el examen cuidadoso de la piel después de la exposición, con eliminación de cualquier vector que se encuentre. Las enfermedades transmitidas desde un entorno infectado por roedores se pueden prevenir con métodos de control de dichos roedores; la eliminación de los desperdicios y de los sitios de crianza es particularmente eficaz en áreas urbanas y suburbanas.

Los pacientes deben permanecer aislados hasta que estén libres de virus, o durante 3 semanas después de la enfermedad. Se debe desinfectar la orina,

los esputos, la sangre, las prendas y la ropa de cama del paciente. Hay que usar jeringuillas y agujas desechables, y la aplicación rápida y estricta de protecciones de barrera puede salvar vidas. La mortalidad entre los trabajadores médicos que contraen estas enfermedades es del 50%. Algunas infecciones por el virus del Ébola totalmente asintomáticas motivan una producción intensa de anticuerpos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 298

Virus de la coriomeningitis linfocítica

Daniel J. Bonthius

El virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) es un patógeno humano frecuente y una causa destacada de meningitis en niños y adultos. Este virus cruza la placenta e infecta al feto. Además, también es una causa relevante de defectos neurológicos congénitos y encefalopatía en el recién nacido.

ETIOLOGÍA

El VCML pertenece a la familia Arenaviridae, que consta de virus de ARN monocatenario de sentido negativo con envoltura. El nombre de los arenavirus se deriva del latín *arenosus*, debido a los gránulos finos observados dentro del virión mediante microscopía electrónica de cortes ultrafinos.

EPIDEMIOLOGÍA

Como todos los arenavirus, el VCML tiene como reservorio a los roedores. El ratón doméstico común, *Mus musculus*, es tanto el huésped natural como el reservorio primario para el virus, que se transfiere de una generación de ratones a la siguiente mediante infección intrauterina. Los hámsteres y las cobayas también son reservorios potenciales. Aunque estén muy infectados por VCML, los roedores que adquieren el virus de forma transplacentaria suelen permanecer asintomáticos debido a que la infección congénita les proporciona cierta tolerancia inmunológica. Los roedores infectados por el virus excretan durante toda su vida grandes cantidades de este en secreciones nasales, orina, heces, saliva y leche.

Los seres humanos suelen adquirir el VCML al exponerse a fómites contaminados con el virus o por su inhalación en aerosol. La mayoría de las infecciones en personas se produce durante el otoño y el invierno, coincidiendo con la llegada de los ratones a los hábitats humanos. Los seres humanos también pueden contraer el virus mediante un trasplante de órganos. La infección congénita por VCML se produce cuando una mujer adquiere la primoinfección durante el embarazo. El virus atraviesa la placenta durante la viremia materna. El feto también puede contraer el virus durante su paso por el canal de parto debido a la exposición a secreciones vaginales infectadas. Aparte del trasplante de órganos y la transmisión vertical durante el embarazo, no se han descrito casos de transmisión interpersonal del VCML.

El VCML se encuentra presente en el entorno, tiene una gran variedad geográfica e infecta a muchas personas. El virus se encuentra en regiones templadas de todo el mundo y es probable que aparezca en todos los lugares donde se haya introducido el género *Mus* (todos los continentes excepto la Antártida). De acuerdo con un estudio epidemiológico, el 9% de los ratones domésticos está infectado, y se dan agrupamientos considerables en los que la prevalencia es mayor. Los estudios serológicos han demostrado que alrededor del 5% de los adultos posee anticuerpos frente al VCML, lo que indica una exposición e infección previas.

PATOGENIA

El VCML no es un virus citolítico. Por tanto, a diferencia de muchos otros patógenos del sistema nervioso que lesionan directamente el encéfalo al destruir las células cerebrales del huésped, el VCML implica otros mecanismos subyacentes. Además, estos mecanismos patogénicos difieren

entre la infección posnatal (adquirida) y la infección prenatal (congénita). Una diferencia crítica en la patogenia de la infección posnatal y prenatal se debe a que el virus infecta el parénquima cerebral en caso de infección prenatal, pero se limita a las meninges y el plexo coroideo en casos posnatales.

En las infecciones posnatales, el VCML se replica en gran medida en el plexo coroideo y las meninges. El antígeno viral en estos tejidos se convierte en el objetivo de una infiltración aguda por células mononucleares dirigida por linfocitos T CD8⁺. La presencia de grandes cantidades de linfocitos en las meninges y el líquido cefalorraquídeo (LCR) produce los síntomas de meningitis que caracterizan la infección adquirida por VCML. A medida que los linfocitos eliminan el virus de las meninges y el LCR, disminuye la densidad celular y los síntomas de meningitis. En definitiva, la sintomatología de la infección adquirida por VCML (posnatal) está mediada por mecanismos inmunitarios y se debe a la presencia de grandes cantidades de linfocitos.

La infección prenatal también inflama los tejidos que rodean el parénquima cerebral; esta inflamación causa algunos de los signos de VCML congénita. En especial, dentro del sistema ventricular, la infección congénita por VCML a menudo provoca inflamación ependimaria, que puede bloquear la salida de LCR al acueducto cerebral y causar hidrocefalia. Sin embargo, a diferencia de los casos posnatales, la infección prenatal por VCML incluye la infección del tejido cerebral y no solo de las meninges o ependimaria. Esta infección del parénquima cerebral produce cambios neuropatológicos que suelen acompañar a la infección congénita. En concreto, el VCML infecta los neuroblastos con actividad mitótica de las regiones periventriculares. A través de un mecanismo desconocido la presencia viral destruye estas células, lo que provoca calcificaciones (característica radiológica de este trastorno). En el cerebro fetal, la infección por VCML de las neuronas y las células gliales también altera la migración neuronal, lo que da lugar a patrones anómalos de las circunvoluciones e interfere con la mitosis, de modo que causa microcefalia e hipoplasia cerebelosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por VCML dependen de si la infección es prenatal o posnatal. La infección congénita por VCML es singular, ya que implica la infección posnatal de una mujer embarazada y la infección prenatal del feto.

Infección adquirida por VCML (posnatal)

La infección posnatal por VCML (durante la infancia o la edad adulta) suele consistir en una enfermedad febril breve de la que el paciente se recupera por completo. La enfermedad clásica consta de dos fases clínicas. En la primera, los síntomas simulan un síndrome viral inespecífico y consisten en fiebre, mialgia, malestar general, náuseas, anorexia y vómitos. Estos síntomas suelen resolverse después de varios días y se siguen de una segunda fase, con afectación del sistema nervioso central (SNC). Los síntomas de esta segunda fase corresponden a una meningitis aséptica, con cefalea, fiebre, rigidez de nuca, fotofobia y vómitos. El curso de la enfermedad es bifásico, con una duración típica de 1-3 semanas.

La infección por VCML tiene un espectro clínico amplio. Un tercio de las infecciones posnatales son asintomáticas. Algunos pacientes presentan una enfermedad extraneuronal que se extiende más allá de los síntomas habituales y pueden tener orquitis, neumonitis, miocarditis, parotiditis, dermatitis, alopecia y faringitis. En otros casos, la enfermedad neurológica puede ser considerablemente más grave y provocar mielitis transversa, síndrome similar al de Guillain-Barré, hidrocefalia y encefalitis. La recuperación de la infección adquirida por VCML suele ser completa, con algún fallecimiento esporádico.

Las infecciones por VCML contraídas tras un trasplante de órgano sólido siempre inducen una enfermedad grave. Varias semanas después del trasplante, los receptores de órganos infectados presentan fiebre, leucopenia y letargo. Tras estos síntomas inespecíficos, el curso de la enfermedad progresiona rápidamente a shock e insuficiencia multiorgánica. Estos casos son casi siempre mortales.

Infección congénita por VCML

La infección por VCML durante el embarazo puede provocar muerte fetal y aborto espontáneo. Entre los fetos supervivientes, las dos características clínicas típicas de esta infección son los trastornos visuales y la disfunción cerebral.

Los trastornos visuales en la infección congénita por VCML se producen por **coriorretinitis** y cicatrices coriorretinianas. La formación de cicatrices suele ser bilateral y predomina en la periferia del fondo de ojo, con participación ocasional de la mácula.

A pesar de que las lesiones retinianas debidas a la infección congénita por VCML suelen ser graves, son los defectos cerebrales los que causan mayor discapacidad. La infección prenatal por VCML causa, a menudo, macrocefalia o microcefalia. La **macrocefalia** en estos casos se debe casi siempre a hidrocefalia no comunicante por la inflamación del sistema ventricular. La **microcefalia** se produce por interferencia viral en el crecimiento cerebral. Además de las alteraciones del tamaño de la cabeza, las calcificaciones periventriculares también son elementos básicos de la infección congénita por VCML.

Aunque las calcificaciones periventriculares, la hidrocefalia y la microencefalía son, con gran diferencia, las anomalías encefálicas más comunes en la infección congénita por VCML, pueden aparecer, ya sea de forma aislada o en combinación, otras formas de neuropatología, como quistes periventriculares, quistes porencefálicos, encefalomalacia, calcificaciones intraparenquimatosas, hipoplasia cerebelosa y trastornos de la migración neuronal.

Los lactantes con infección congénita por VCML suelen presentar ya durante el periodo neonatal evidencias de alteración neurológica. Los signos más frecuentes son letargo, crisis comiciales, irritabilidad y agitación.

El VCML muestra un tropismo cerebral específico en el feto. Por tanto, a diferencia de otras muchas infecciones congénitas, este virus no suele causar manifestaciones sistémicas. El peso al nacer suele ser adecuado para la edad gestacional. Los exantemas y la trombocitopenia son inusuales en la infección congénita, y la hepatoesplenomegalia se observa solo en raras ocasiones, mientras que los niveles de las enzimas hepáticas a menudo son normales. Los déficits auditivos también son infrecuentes.

PRUEBAS DE LABORATORIO

En la infección adquirida por VCML (posnatal), el hallazgo típico de laboratorio es la pleocitosis en el LCR, que se produce durante la segunda fase de la enfermedad (afectación del SNC). El LCR suele contener de cientos a miles de leucocitos, que son casi todos linfocitos. Sin embargo, también puede aparecer eosinofilia en el LCR. Es frecuente observar una hiperproteinorraquia discreta e hipoglucorraquia.

En la infección congénita por VCML, los hallazgos de laboratorio en el recién nacido dependen de la existencia de infección activa. Si el lactante todavía presenta infección, el estudio del LCR puede mostrar una pleocitosis linfocítica. A diferencia de muchas otras infecciones congénitas, el VCML no suele causar una elevación de las enzimas hepáticas, trombocitopenia o anemia. En muchos casos, los hallazgos más concluyentes se obtienen mediante TC craneal, que a menudo muestra una combinación de microencefalía, hidrocefalia y calcificaciones periventriculares (fig. 298.1).

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las infecciones agudas por VCML pueden diagnosticarse mediante aislamiento viral en el LCR. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) también se ha utilizado para detectar ARN del VCML en pacientes con infecciones activas. Sin embargo, un bebé infectado de forma prenatal puede que ya no tenga el virus al nacer. Por tanto, la infección congénita por VCML se diagnostica con más frecuencia mediante pruebas serológicas. El análisis de anticuerpos inmunofluorescentes detecta inmunoglobulina (Ig) M e IgG y tiene una mayor sensibilidad que los métodos de fijación del complemento, que están más disponibles. Los análisis de anticuerpos inmunofluorescentes están disponibles comercialmente, y su sensibilidad y especificidad los convierten en una herramienta de diagnóstico aceptable. Una prueba más sensible para detectar la infección congénita por VCML es el análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), que mide los títulos de IgG e IgM para el VCML y se realiza en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

La infección contraída por VCML (posnatal) debe diferenciarse de otras causas de meningitis, como bacterias, hongos, virus y otros patógenos. Las causas virales más comunes de meningitis son los enterovirus, incluidos los virus coxsackie y los echovirus, y los arbovirus, incluidos los virus de la encefalitis de La Crosse y de la encefalitis equina. La infección por VCML es más común en invierno, mientras que los enterovirus y arbovirus suelen adquirirse en verano y principios del otoño.

En el diagnóstico diferencial de la infección congénita por VCML, los principales cuadros que se deben descartar son los demás patógenos capaces de atravesar la placenta y lesionar al feto en desarrollo, como los componentes del acrónimo TORCHS, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, citomegalovirus, virus del herpes simple y *Treponema pallidum*. La toxoplasmosis, la infección por virus Zika y las infecciones por citomegalovirus son especialmente difíciles de diferenciar de la infección por VCML, porque las tres pueden producir microcefalia, calcificaciones intracerebrales y corio-



Fig. 298.1 TC craneal de un lactante microcefálico de 2 meses con infección congénita por el virus de la coriomeningitis linfocítica. La TC muestra un aumento del tamaño de los ventrículos laterales (VL) y calcificaciones periventriculares (flechas).

rretinitis. Aunque los datos clínicos pueden ayudar a distinguir el patógeno causal, será necesario identificarlo mediante datos de laboratorio con estudios serológicos y cultivos.

COMPLICACIONES

Las complicaciones en niños con infección congénita por VCML son inespecíficas y engloban los problemas médicos que suelen aparecer en el contexto de las derivaciones ventriculoperitoneales, trastornos comiciales graves y encefalopatía estática. Estas complicaciones incluyen las obstrucciones o infección de las derivaciones, neumonías por aspiración, lesiones causadas por caídas y contracturas articulares.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la infección congénita o adquirida por VCML. Aún no se ha desarrollado una terapia antiviral eficaz. La ribavirina es activa *in vitro* contra el VCML y otros arenavirus, pero su utilidad *in vivo* no está demostrada. Si el paciente recibe un tratamiento inmunosupresor, debe reducirse su dosis.

Tratamiento de soporte

Los niños con hidrocefalia secundaria a infección congénita por VCML suelen requerir durante la lactancia la colocación de una derivación ventriculoperitoneal para tratar dicha hidrocefalia. Las crisis comiciales a menudo comienzan durante los primeros años de vida, suelen ser difíciles de controlar y precisan la administración de múltiples anticomiciales. El retraso mental por la infección congénita suele ser intenso. En la mayoría de los casos, los niños afectados deberían ser remitidos a centros de atención temprana. La espasticidad que acompaña a la infección congénita por VCML suele ser grave. Aunque la fisioterapia puede ayudar a mantener el rango de movimiento y minimizar las contracturas y espasmos dolorosos, la implantación de una bomba de baclofeno puede ser útil.

PRONÓSTICO

La gran mayoría de los pacientes con infección adquirida (posnatal) por VCML tiene una recuperación completa sin secuelas permanentes. Pocas veces las infecciones posnatales inducen hidrocefalia, con necesidad de derivación. Más raro aún es que la infección posnatal por VCML sea mortal.

A diferencia de la evolución a menudo benigna de las infecciones posnatales, las formas prenatales suelen provocar una discapacidad grave y permanente. En niños con infección congénita por VCML, la función cerebral casi siempre se ve perjudicada, y la coriorretinitis está presente de forma invariable. El retraso mental, la parálisis cerebral, la ataxia, la epilepsia y la ceguera son secuelas neurológicas habituales. Sin embargo, los niños con infección congénita por VCML tienen una evolución dispar. Aquellos

que combinan microcefalia y calcificaciones periventriculares tienen un deterioro neurológico profundo. La ceguera, la epilepsia refractaria a fármacos, la tetraparesia espástica y el retraso mental son típicos de este grupo. No obstante, los que no tienen microcefalia y calcificaciones periventriculares suelen presentar una evolución más favorable, con afectación motriz, mental y visual menos grave. Los niños con hipoplasia cerebelosa aislada pueden tener ataxia, pero mostrar solo un retraso mental leve o moderado y pérdida visual.

PREVENCIÓN

No existe ninguna vacuna para prevenir la infección por VCML. Sin embargo, se pueden tomar medidas para reducir el riesgo de infección. Debido a que los roedores, sobre todo los ratones domésticos, son el principal reservorio de VCML, se puede reducir el riesgo de contraer la infección disminuyendo su exposición a secreciones y excreciones de estos animales. Esto se puede lograr eficazmente evitando la cohabitación con ratones. La infección congénita por VCML no se produce a menos que una mujer contraiga una primoinfección durante el embarazo. Por ello, las mujeres deben ser especialmente cuidadosas para evitar el contacto o cohabitación con ratones durante la gestación. Las mujeres embarazadas también deben evitar el contacto con otros roedores usados como mascotas, como los hámsteres y ratones. Esta información debe recalcarse durante las visitas médicas prenatales.

La adquisición del VCML por un trasplante de órganos sólidos representa un riesgo sustancial para los receptores. Los posibles donantes con meningitis o encefalitis previa por VCML suponen un claro riesgo de infección mortal en el receptor. Los profesionales sanitarios, los centros de trasplante y las organizaciones que participan en el sistema de donaciones deben conocer los riesgos derivados de la infección por VCML, y han de pensar en ella en cualquier donante potencial con signos de meningitis aséptica sin patógeno infeccioso identificado. Deben considerarse con cuidado los riesgos y beneficios de ofrecer y recibir órganos de donantes con posible infección por VCML.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

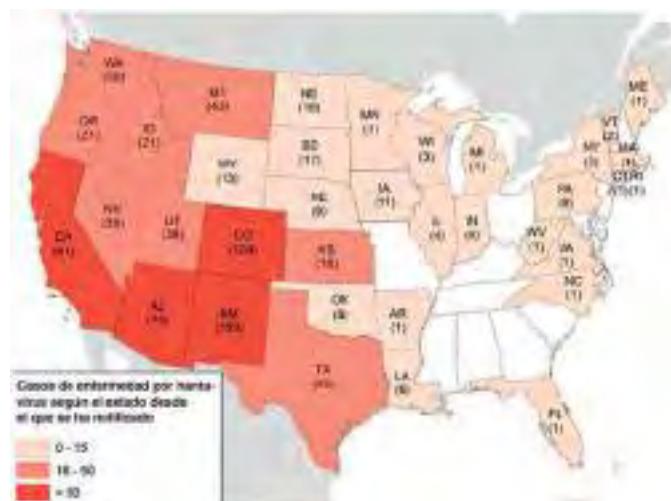


Fig. 299.1 Número total de casos confirmados de síndrome pulmonar por hantavirus, según el estado donde se notificó (Estados Unidos, 1993-2016). Hasta enero de 2017 ($n = 728$). (De los Viral Special Pathogens Branch, Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://cdc.gov/hantavirus/surveillance/reporting-state.html>.)

virus de Seúl, que provoca una variante moderada del mismo trastorno y se transmite de manera predominante en Asia por ratas urbanas y en todo el mundo por ratas de laboratorio. No se conocen enfermedades humanas causadas por el virus Prospect Hill, un hantavirus ampliamente diseminado en los campañoles (ratones de pradera) en Estados Unidos. Cada vez son más numerosos los casos de hantavirus europeos causantes de SPH.

El SPH se asocia con el virus Sin Nombre, aislado en Nuevo México en el ratón ciervo, *Peromyscus maniculatus*. Los múltiples agentes causales de cuadros semejantes al SPH aislados hasta la fecha pertenecen a un solo grupo genético de hantavirus y se relacionan con roedores de la familia Muridae, subfamilia Sigmodontinae. Estas especies de roedores solo se encuentran en América, lo que sugiere que el SPH puede ser una enfermedad del hemisferio occidental.

EPIDEMIOLÓGIA

EPIDEMIOLOGÍA
Las personas con SPH suelen tener antecedentes de estancias recientes al aire libre o de residencia en un área con grandes poblaciones de ratón ciervo. Se han producido grupos de casos entre personas que habían limpiado casas infestadas por roedores. *P. maniculatus* es uno de los mamíferos más comunes en Norteamérica y, allí donde se encuentre, suele ser el miembro dominante de la comunidad de roedores. Alrededor de la mitad de los casos se presentan entre mayo y julio. Los pacientes pertenecen casi en exclusiva al grupo de edad de 12-70 años; el 60% de ellos tiene 20-39 años. Se han comunicado casos esporádicos en niños menores de 12 años. Dos tercios de los afectados son varones, lo que probablemente refleja que realizan más actividades al aire libre. No se sabe si la ausencia casi completa de enfermedad en niños pequeños se debe a una resistencia innata o simplemente a una falta de exposición. Se han obtenido pruebas de transmisión entre humanos en brotes argentinos.

Los hantavirus no causan una enfermedad sintomática en sus huéspedes reservorios, que permanecen infectados y sin síntomas durante toda la vida. Estos roedores infectados diseminan el virus con la saliva, la orina y las heces durante muchas semanas, aunque se desconocen la duración de este proceso y el periodo de máxima infectividad. La presencia de virus infecciosos en la saliva, la sensibilidad de estos animales a la inoculación parenteral de hantavirus y las observaciones de campo de los roedores infectados indican que la mordedura es relevante para la transmisión entre estos animales. Los aerosoles producidos a partir de saliva infecciosa o de los excrementos de los roedores se han implicado en la transmisión de hantavirus al ser humano. Algunos visitantes de áreas con roedores infectados se han contagiado tras una exposición de tan solo 5 minutos. Es posible que los hantavirus se diseminen a través de alimentos contaminados y de fisuras en la piel o en las mucosas; algunas personas se han contagiado por mordeduras de roedores. La transmisión interpersonal es muy infrecuente, pero se ha documentado en Argentina.

Capítulo 299

Síndrome pulmonar por hantavirus

Scott B. Halstead

El síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) está causado por múltiples hantavirus íntimamente relacionados, que se han identificado en el oeste de Estados Unidos, con casos esporádicos en el este (v. [fig. 299.1](#)), Canadá y en focos extensos en varios países de Sudamérica. El SPH se caracteriza por un prólogo febril seguido por la aparición rápida de edema pulmonar no cardiogénico e hipotensión o *shock*. Los casos esporádicos en Estados Unidos provocados por virus relacionados pueden presentar afectación renal. En Argentina y Chile, el cuadro a veces incluye hemorragia digestiva. La transmisión nosocomial solo se ha documentado en esta región geográfica.

ETIOLOGÍA

Los hantavirus son un género de la familia Bunyaviridae, formada por virus con envoltura de lípidos y un genoma de ARN monocatenario de sentido negativo, compuesto por tres segmentos únicos. Se han identificado varios virus patógenos dentro del género, como el virus Hantaan, que causa la variante más grave de fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), vista sobre todo en Asia continental (v. cap. 297); el virus Dobrava, que produce la forma más grave de FHSR, observada principalmente en los Balcanes; el virus Puumala, responsable de una forma más leve de FHSR, con una alta proporción de infecciones subclínicas, común en el norte de Europa, y el

PATOGENIA

El SPH se caracteriza por un edema pulmonar brusco y muy grave, que causa anoxia e insuficiencia cardiaca aguda. El virus está presente en los capilares pulmonares, lo que sugiere que el edema pulmonar es una consecuencia del ataque de los linfocitos T a los capilares infectados por él. La gravedad de la enfermedad se relaciona directamente con el título de viremia durante la fase aguda. Existe un modelo de SPH en hámster.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SPH se caracteriza por un pródromo y una fase cardiopulmonar. La duración media desde el comienzo de los síntomas prodrómicos hasta la hospitalización es de 5,4 días, y desde que aparecen los síntomas hasta la muerte es de 8 días (mediana de 7 días, con un intervalo de 2-16 días). Los **síntomas prodrómicos** más comunes son la fiebre y las mialgias (100%), la tos o la disnea (76%), los síntomas digestivos, como vómitos, diarrea y dolor periumbilical (76%), y cefalea (71%). La **fase cardiopulmonar** comienza con tos progresiva y disnea. Los signos físicos iniciales más frecuentes son taquipneea (100%), taquicardia (94%) e hipotensión (50%). En los casos más graves se producen edema pulmonar agudo rápidamente progresivo, hipoxia y *shock*. La permeabilidad vascular pulmonar se complica con *shock* cardiogénico asociado a un aumento de la resistencia vascular. La evolución clínica en los pacientes que fallecen se caracteriza por edema pulmonar acompañado de hipotensión intensa, que suele culminar en bradicardia sinusal, disociación electromecánica y taquicardia o fibrilación ventricular. La hipotensión puede ser progresiva, incluso con una oxigenación adecuada. El virus se excreta en la orina durante la fase aguda de la enfermedad; los supervivientes pueden mostrar signos de lesión renal crónica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SPH se debe considerar en un paciente previamente sano que se presente con un pródromo febril, dificultad respiratoria aguda y trombocitopenia después de exposición al aire libre durante los meses de primavera y verano. El diagnóstico específico de este trastorno se establece por pruebas serológicas que detectan anticuerpos IgM contra los hantavirus. La aparición precoz de anticuerpos IgG apunta hacia una probable recuperación. El antígeno de hantavirus se puede detectar en los tejidos mediante inmunohistoquímica y por amplificación de las secuencias de nucleótidos de hantavirus, detectadas por la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa. Se debe consultar con el departamento de sanidad estatal o con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades para obtener ayuda en el diagnóstico, la investigación epidemiológica y el control de los brotes.

Pruebas de laboratorio

Se observan leucocitosis (mediana, 26.000 células/ μ l), aumento del hematocrito (como consecuencia de la hemoconcentración), trombocitopenia (mediana, 64.000 células/ μ l), prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, aumento de las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa, disminución de las proteínas séricas, proteinuria y hematuria microscópica. Los pacientes que fallecen suelen presentar coagulación intravascular diseminada, con hemorragia franca y, de forma excepcional, leucocitosis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial engloba el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, peste neumónica, psitacosis, neumonía grave por micoplasmas, gripe, leptospirosis, carbunclo por inhalación, infecciones ricketsiósicas, tularemia pulmonar, neumonías víricas y bacterianas atípicas, legionelosis, meningococemia y otros síndromes de sepsis. El factor clave para el diagnóstico del SPH es la trombocitopenia.

TRATAMIENTO

Los pacientes con infección por hantavirus necesitan que se mantenga una oxigenación adecuada, junto con una vigilancia cuidadosa y el soporte de la función cardiovascular. La fisiopatología del SPH recuerda a la del síndrome de *shock* por dengue (v. cap. 295). Se deben administrar fármacos presores o inotrópicos (como la dobutamina), en combinación con una reposición adecuada de volumen para tratar la hipotensión sintomática o el *shock*, pero sin agravar el edema pulmonar. Se ha demostrado que la ribavirina intravenosa carece de utilidad en el SPH, aunque puede salvar la vida si se administra en las fases tempranas de la FHSR y resulta eficaz para prevenir el fallecimiento en el modelo de hámster.

Se puede solicitar más información y consejos sobre el tratamiento, las medidas de control, el diagnóstico y la recogida de muestras biopeligrosas

a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, National Center for Infectious Diseases, Viral Special Pathogens Branch, Atlanta, Georgia 30333 (470-312-0094).

PRONÓSTICO

En algunas áreas geográficas, la mortalidad es de alrededor del 50%. Las anomalías graves del hematocrito, el recuento de leucocitos, la lactato deshidrogenasa, el tiempo de tromboplastina parcial y una carga viral elevada predicen la mortalidad con una especificidad y sensibilidad altas. La aparición precoz de anticuerpos IgG puede apuntar hacia un pronóstico esperanzador.

PREVENCIÓN

La evitación del contacto con los roedores es la única estrategia preventiva, y es fundamental el control de estos animales en el hogar y alrededores. Se recomiendan prevenciones de barrera para la atención sanitaria, así como centros y prácticas de bioseguridad de nivel 3 para la manipulación en el laboratorio de sangre, líquidos corporales y tejidos de pacientes o de roedores que puedan tener la enfermedad, puesto que los virus pueden ser aerosolizados.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 300

Rabia

Rodney E. Willoughby, Jr.

El patógeno de la rabia es un virus de ARN monocatenario de sentido negativo, dotado de envoltura y con forma de bala, que pertenece a la familia Rhabdoviridae, género *Lyssavirus*. En la actualidad se conocen 14 especies de *Lyssavirus*. El virus clásico (genotipo 1) de la rabia se distribuye por todo el mundo e infecta de forma natural a una gran variedad de animales. Los otros genotipos tienen una distribución geográfica más restringida y no se han aislado en el continente americano. Siete genotipos de *Lyssavirus* se han asociado con un cuadro clínico de rabia en el ser humano, aunque el tipo 1 es el responsable de la inmensa mayoría de los casos. En el genotipo 1 se han definido diversas variantes genéticas, cada una de las cuales es específica de un reservorio animal concreto, aunque puede haber transmisión cruzada entre especies.

EPIDEMIOLOGÍA

La rabia está presente en todos los continentes, excepto en la Antártida. Afecta de forma predominante a poblaciones jóvenes pobres y geográficamente aisladas. Cada año se producen alrededor de 59.000 casos de rabia en seres humanos en África y Asia. En teoría, este virus puede infectar a cualquier mamífero, que a continuación puede transmitir la enfermedad al ser humano, pero los verdaderos reservorios que mantienen la presencia del virus en la población están limitados a los carnívoros terrestres y a los murciélagos. En todo el mundo, la transmisión de origen canino supone más del 90% de los casos humanos. En África y Asia, otros animales actúan como reservorios destacados, como los chacales, las mangostas y los perros mapache. En los países industrializados, la rabia canina se ha controlado en gran medida mediante la inmunización sistemática de las mascotas. En Estados Unidos, los mapaches son el animal que se infecta con más frecuencia a lo largo de la costa oriental. Tres formas filogenéticas de rabia de mofeta son endémicas en el Medio Oeste (norte y sur) y en California, el zorro gris es el portador de rabia en Arizona y Texas, el zorro rojo y el zorro ártico son portadores de la rabia en Alaska, al tiempo que las mangostas portan la rabia en Puerto Rico. También hay casos infrecuentes de rabia en el ganado. Entre las mascotas domésticas de Estados Unidos, el número de gatos infectados es mayor que el de perros, tal vez porque los gatos suelen merodear sin vigilancia y no reciben de modo uniforme la vacuna. La rabia es infrecuente en los pequeños mamíferos, como los ratones, ardillas y

conejos; hasta el momento no se han documentado casos de contagio de estos animales al ser humano.

La epidemiología de la rabia humana en Estados Unidos está dominada por la rabia criptogénica del murciélagos. Estos migran en primavera y otoño. Se han identificado murciélagos con rabia en todos los estados de Estados Unidos, salvo en Hawái. En un estudio, la mayor proporción de casos de rabia humana se infectaron por una sola variante de murciélagos, y en casi todos los casos de rabia humana asociada a murciélagos no había antecedente de mordedura de dicho animal. En los habitantes de la zona amazónica peruana con exposición a murciélagos infectados por la rabia, hay algunos que poseen anticuerpos neutralizadores del virus de la rabia y han sobrevivido. Los pacientes con anticuerpos positivos recuerdan haber sido mordidos por los murciélagos, pero no recuerdan haber tenido síntomas de la rabia.

En Estados Unidos se producen 30.000 episodios anuales de profilaxis postexposición (PPE) de rabia. Entre uno y tres casos humanos se diagnostican anualmente, la mitad de ellos en la autopsia. Se han producido cinco brotes de rabia asociada con trasplantes de órganos sólidos y de córnea.

TRANSMISIÓN

El virus de la rabia se encuentra en grandes cantidades en la saliva de los animales infectados, y la transmisión se produce casi exclusivamente mediante la inoculación de la saliva infectada a través de una mordedura o arañazo provocado por un mamífero con rabia. Alrededor del 35-50% de las personas que son mordidas por un animal con infección rágica conocida y que no reciben PPE contra la rabia contraen la enfermedad. La tasa de transmisión aumenta si la víctima ha sufrido múltiples mordeduras y si la inoculación se produce en áreas corporales muy inervadas, como la cara y las manos. La infección no se produce tras la exposición de la piel intacta a secreciones infectadas, pero el virus puede entrar en el cuerpo a través de las mucosas intactas. Las afirmaciones de que los espeleólogos pueden contraer la rabia después de inhalar las deyecciones de murciélagos cuando exploran cuevas con una alta densidad de población de estos animales se han puesto en entredicho, aunque la exposición inhalatoria puede producirse en accidentes de laboratorio.

No se han descrito casos de transmisión nosocomial a profesionales sanitarios sanos, pero los cuidadores de un paciente con rabia deben utilizar precauciones de barrera. El virus se inactiva rápidamente en el medio ambiente, y la contaminación de fómites no supone un mecanismo de propagación.

PATOGENIA

Después de la inoculación, el virus de la rabia se replica con lentitud y en bajo número en el músculo o la piel. Es probable que este paso inicial lento explique el largo periodo de incubación de la enfermedad. A continuación, el virus penetra en el nervio motor periférico, para lo que utiliza el receptor nicotínico de la acetilcolina y posiblemente otros receptores. Una vez en el nervio, el virus viaja por transporte axonal rápido, cruzando las sinapsis aproximadamente cada 12 horas. Se produce una diseminación rápida en el cerebro y la médula espinal antes de que aparezcan los síntomas. La infección de los ganglios dorsales es aparentemente inocua, a pesar de que produce una radiculitis característica. La infección se concentra en el tronco del encéfalo, lo que explica la disfunción neurovegetativa y el respeto relativo de la función cognitiva. A pesar de la grave alteración neurológica de la rabia, la histopatología muestra una lesión limitada, ligera inflamación o escasa apoptosis. El rasgo anatómopatológico característico de la rabia lo constituyen los cuerpos de Negri, que están compuestos por nucleocápsides virales agrupadas que crean unas inclusiones citoplasmáticas en la histología convencional. Sin embargo, los cuerpos de Negri pueden faltar en casos documentados de infección por este virus. La rabia puede caracterizarse por un trastorno metabólico de la neurotransmisión; la deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH_4) provoca graves deficiencias del metabolismo de dopamina, nor-epinefrina y serotonina.

Después de la infección del sistema nervioso central, el virus viaja en sentido anterógrado a través del sistema nervioso periférico hasta casi todos los órganos inervados, agravando aún más la disautonomía. A través de esta vía, el virus infecta las glándulas salivales. Muchas víctimas del virus acaban falleciendo por una arritmia cardíaca no controlada.

La deficiencia de BH_4 , un cofactor esencial para la óxido nítrico sintasa neuronal, provoca el espasmo de las arterias basílicas. El inicio del vasospasmo se ha confirmado en algunos pacientes en los primeros 5-8 días de hospitalización, coincidiendo con la aparición del coma. El aumento de la presión intracranal se mide regularmente en la fase inicial de la rabia

asociado a una elevación del N-acetil aspartato en el líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque rara vez se aprecia en la radiología. Los metabolitos en el LCR compatibles con cetogénesis se asocian a abortos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de la rabia es de 1-3 meses; en las heridas craneales graves, los primeros síntomas pueden aparecer en los primeros 5 días tras la exposición, aunque en ocasiones el periodo de incubación puede prolongarse hasta 8 años. La rabia tiene dos formas clínicas principales. La **rabia encefálica o «furiosa»** comienza con síntomas inespecíficos, como fiebre, dolor faríngeo, malestar general, cefalea, náuseas, vómitos y debilidad. Estos síntomas se suelen acompañar de parestesias y prurito en el sitio de la mordedura o sus alrededores, con extensión a lo largo de la extremidad afectada. Poco después, el paciente comienza a presentar los síntomas típicos de una encefalitis grave, con agitación, alteraciones del sueño o depresión del nivel de conciencia. De forma característica, los pacientes con encefalitis por rabia alternan al principio períodos de lucidez intermitente con otros de encefalopatía profunda. La hidrofobia y la aerofobia son los signos cardinales de la rabia; son específicos del ser humano, pero no universales. Los espasmos fóbicos se manifiestan por agitación y miedo que aparecen al intentar beber y al abanicar aire en la cara, ya que ello provoca asfixia y aspiración debido a espasmos de faringe, cuello y diafragma. Las convulsiones son poco frecuentes y deben apuntar a un diagnóstico alternativo; las discinesias orofaciales y la mioclonia pueden confundirse con las convulsiones. El trastorno es inexorablemente progresivo. Existe una disociación de la actividad electrofisiológica o encefalográfica con los hallazgos de coma troncoencefálico causado por denervación anterógrada. La muerte suele producirse en 1-2 días de hospitalización en los países en vías de desarrollo y tras 18 días de hospitalización en caso de iniciar cuidados intensivos.

Una segunda forma, denominada **rabia paralítica o «muda»**, se observa con mucha menos frecuencia y se caracteriza sobre todo por fiebre y debilidad motora ascendente que afecta tanto a las extremidades como a los pares craneales. La mayoría de los pacientes con esta forma de rabia también tiene algún componente de encefalopatía a medida que la enfermedad progresa de forma subaguda.

Algunos casos clínicos sugieren la posibilidad de que haya formas de encefalitis por rabia más leves, y se conoce la existencia de 28 supervivientes. La posibilidad de rabia debe considerarse pronto y con más frecuencia que en la práctica clínica para mejorar los resultados.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la encefalitis por rabia debe tener en cuenta todas las formas de infecciones cerebrales graves, el tétanos y algunas intoxicaciones y envenenamientos. La rabia puede confundirse con una encefalitis autoinmunitaria (receptor anti-N-metil-D-aspartato, NMDAR), otras encefalitis infecciosas, enfermedades psiquiátricas, el consumo de drogas y los trastornos de conversión. La rabia paralítica se confunde con el síndrome de Guillain-Barré. El diagnóstico suele retrasarse en los países occidentales, debido a la poca familiaridad del personal médico con la infección. Estas consideraciones subrayan la necesidad de investigar los antecedentes de contacto con un animal que pertenezca a uno de los reservorios conocidos para la rabia, o de determinar si ha habido viajes a regiones endémicas para la rabia.

DIAGNÓSTICO

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) requieren un número mínimo de pruebas para confirmar un caso clínicamente sospechoso de rabia. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) es el análisis más sensible para el diagnóstico de rabia si se realiza de forma repetida. El virus de ARN de la rabia se ha detectado en saliva, piel y cerebro por la RT-PCR. El virus puede crecer tanto en cultivo celular como después de la inyección en animales, pero ambos métodos requieren un tiempo prolongado. El antígeno de la rabia se detecta por inmunofluorescencia de la saliva o en biopsias de piel pilosa o del cerebro. No se recomiendan las impresiones corneales. El anticuerpo específico de la rabia puede detectarse en el suero o en muestras de LCR, pero la mayoría de los pacientes fallecen siendo seronegativos. Los anticuerpos antirrábicos se hallan en el suero de pacientes que han recibido de forma incompleta la vacuna contra la rabia e impiden una interpretación significativa en este contexto. El tratamiento reciente con inmunoglobulina intravenosa puede dar como resultado un falso positivo en el análisis de anticuerpos. Pocas veces se detectan anticuerpos en el LCR después de la vacunación, y su presencia se considera diagnóstica de rabia, con independencia del estado vacunal. Las anomalías de proteínas, glucosa

y células en el LCR son mínimas y no son diagnósticas. Los hallazgos en la RM cerebral son tardíos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La rabia suele ser mortal. Los cuidados críticos convencionales lograron salvar a 6 pacientes de 79 intentos desde 1990. Sobrevivieron 17 de los 80 pacientes con la aplicación del protocolo de Milwaukee (PM) (www.mcw.edu/rabies). El pronóstico neurológico no es bueno en la mitad de los pacientes. Ni la inmunoglobulina antirrábica (IGAR) ni la vacuna alteran la evolución de la enfermedad una vez que aparecen los síntomas. De los 10 supervivientes de rabia tras el uso de productos biológicos, 7 tuvieron resultados neurológicos deficientes. De los 7 supervivientes sin exposición a la vacuna, 2 tuvieron resultados deficientes. Los tratamientos antivirales no han sido eficaces; el favipiravir ha sido administrado a cuatro pacientes como uso compasivo. La ribavirina y la IGAR retrasan la respuesta inmunitaria y deben evitarse. Por el contrario, la aparición de la respuesta normal de anticuerpos a los 7-10 días de evolución se asocia con la eliminación de la carga viral en la saliva y con supervivencia.

PREVENCIÓN

La prevención primaria de la infección consiste en la vacunación de todos los animales domésticos y en la educación para evitar animales salvajes, vagabundos o que muestren un comportamiento inusual.

Vacunación y control de la fecundidad en reservorios animales

La introducción de la inmunización sistemática antirrábica de las mascotas domésticas en Estados Unidos y Europa a mediados del siglo XX eliminó casi por completo la infección en perros. Desde la década de 1990, los esfuerzos en Europa y Estados Unidos se han dirigido a la inmunización de los reservorios salvajes de la rabia donde esta ha reaparecido. Estos programas han empleado cebos impregnados con la vacuna atenuada de la rabia o glucoproteínas de superficie recombinantes de la rabia insertadas en vaccinia, que se han distribuido por el aire o de forma manual en las áreas habitadas por los animales con rabia. Los contactos humanos con cebos impregnados con la vacuna han sido infrecuentes. Los acontecimientos adversos debidos a dicho contacto han sido escasos, pero el vector vaccinia supone una amenaza para la misma población de riesgo para la propia vaccinia, como las mujeres embarazadas, las personas immunodeprimidas y los pacientes que tienen dermatitis atópica. El sacrificio masivo de reservorios animales con enfermedad endémica nunca ha funcionado; la vacunación y el control de la fecundidad sí permiten evitar los brotes. Los murciélagos son ubicuos y fundamentales para el control de insectos. Menos del 1% de los murciélagos libres están infectados, pero este porcentaje es mayor del 8% en los murciélagos derribados o en los que habitan en viviendas.

Profilaxis postexposición

La relevancia de la rabia en la mayoría de los centros pediátricos que evalúan una exposición animal exige la aplicación de PPE (tabla 300.1). No se ha documentado ningún caso de rabia en personas que hayan recibido la pauta

completa recomendada de PPE desde la introducción de las vacunas celulares modernas en la década de 1970.

Dado el tiempo de incubación de la rabia, la PPE es una urgencia médica y no una emergencia. Se han diseñado algoritmos para ayudar a los médicos a decidir cuándo debe iniciarse la PPE antirrábica (fig. 300.1). La decisión de continuar depende en última instancia de la epidemiología local de la rabia animal, determinada por los programas de vigilancia activa, información que puede obtenerse de los departamentos sanitarios estatales y locales. *Por lo general, los murciélagos, los mapaches, las mofetas, los coyotes y los zorros deberían considerarse infectados por la rabia hasta que se demuestre lo contrario después de sacrificarlos y analizar el tejido encefálico*, mientras que las mordeduras de herbívoros pequeños (ardillas, hámsteres, jirbos, ardillas listadas, ratas, ratones y conejos) pueden descartarse. La respuesta a las mordeduras de mascotas, sobre todo de perros, gatos y hurones, depende de las estadísticas de vigilancia locales y de si el animal está vacunado y disponible para su observación.

La estrategia frente a la exposición a murciélagos que no implique mordeduras es controvertida. En respuesta a la observación de que la mayoría de los casos recientes de rabia en Estados Unidos han sido causados por variantes de murciélagos y de que la mayoría de estos pacientes no tenía antecedentes de mordedura del animal, los CDC han recomendado que se considere la PPE antirrábica tras cualquier contacto físico con murciélagos y cuando un murciélagos está en la misma habitación que las personas que no puedan referir con precisión una mordedura, asumiendo que no puede recuperarse el animal para su análisis. Entre estas personas se incluyen los niños pequeños, aquellas con discapacidad mental y las que sufren alguna intoxicación. Otros contactos sin mordedura (p. ej., manipulación de una res muerta, exposición a un animal que juega con reses muertas o contacto con sangre o deyecciones de animales potencialmente rabiosos) no suelen requerir PPE.

En todos los casos de exposición documentada debería intentarse recuperar el animal para someterlo a cuarentena y observarlo, o para analizar el encéfalo después de sacrificarlo. Las pruebas disminuyen la necesidad de PPE más de la mitad de las veces. En la mayoría de los casos, la PPE puede aplazarse hasta finalizar la observación o conocer la histología cerebral. En los perros, gatos y hurones, los síntomas de la rabia siempre aparecen a los pocos días de la diseminación viral, por lo que en estos animales un periodo de observación de 10 días es suficiente para descartar la posibilidad de la rabia.

Ningún lapso de tiempo entre la exposición y el inicio de los síntomas debería excluir la profilaxis antirrábica. La PPE contra la rabia es más eficaz cuando se aplica enseguida, y debería iniciarse en las personas asintomáticas lo antes posible, con independencia del periodo que haya pasado desde la mordedura. *La vacuna y la IGAR están contraindicadas cuando se inician los síntomas*.

El primer paso en la PPE contra la rabia consiste en la **limpieza exhaustiva de la herida**. Es probable que baste un lavado con agua y jabón al tratarse de un virus con envoltura, y su eficacia está contrastada con una amplia experiencia; pero otros desinfectantes utilizados habitualmente, como los preparados yodados, son viricidas y deberían usarse además del jabón cuando se disponga de ellos. Es probable que el aspecto fundamental de este componente sea que la herida se limpie con un gran volumen de desinfectante y **no se recomienda su cierre primario**. Los antibióticos y la

Tabla 300.1 Guía de profilaxis postexposición contra la rabia

TIPO DE ANIMAL	EVALUACIÓN Y CONDUCTA DEL ANIMAL	RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN
Perros, gatos y hurones	Sano y disponible para observarlo durante 10 días Rabioso o sospechoso de tener rabia [†] Desconocido (escapó)	Profilaxis solo si el animal desarrolla signos de rabia* Inmunización e IGAR inmediatas Consultar con las autoridades sanitarias para obtener consejo
Murciélagos, mofetas, mapaches, zorros y la mayoría de los demás carnívoros; marmotas	Debe considerarse rabioso a menos que se sepa que la zona geográfica está libre de rabia o hasta que las pruebas de laboratorio demuestren que el animal es negativo para la infección [†]	Inmunización e IGAR inmediatas
Ganado, roedores y lagomorfos (conejos, liebres y pikas)	Debe considerarse de forma individual	Consultar con los responsables de salud pública. Las mordeduras de ardillas, hámsteres, cobayas, jirbos, ardillas listadas, ratas, ratones y otros roedores, conejos, liebres y pikas casi nunca requieren tratamiento antirrábico

*Durante el periodo de 10 días de observación, al primer signo de rabia en el perro, gato o hurón causante de la mordedura debe iniciarse el tratamiento de la persona expuesta con IGAR (humana) y la vacuna. El animal debería sacrificarse de inmediato y analizarse.

[†]El animal debería sacrificarse y analizarse lo antes posible. No se recomienda mantener la observación. La inmunización se interrumpe si la prueba de inmunofluorescencia en el animal es negativa.

IGAR, inmunoglobulina antirrábica.

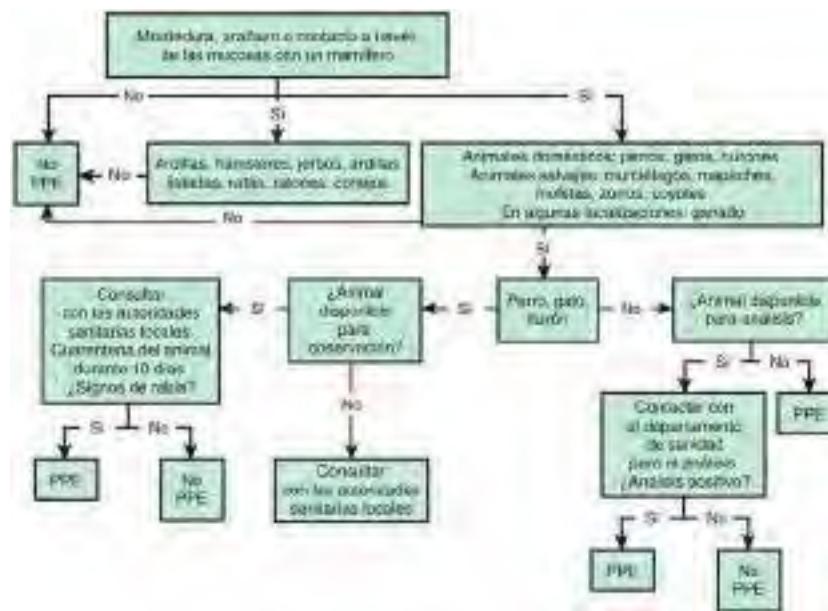


Fig. 300.1 Algoritmo para evaluar a un niño con vistas a la aplicación de profilaxis postexposición (PPE). Este algoritmo o cualquier otro deben usarse de forma conjunta con la información epidemiológica referente a la incidencia de rabia animal en cualquier zona concreta.

profilaxis antitetánica (v. cap. 238) deberían aplicarse utilizando los criterios habituales de cuidados de las heridas.

El segundo componente de la PPE antirrábica consiste en la inmunización pasiva con la IGAR. La mayoría de los fallos de la PPE se atribuyen a no haber administrado IGAR. En los países industrializados se emplea la IGAR humana, que se administra en una dosis de 20 UI/kg. **Se debe infundir la mayor cantidad posible de la dosis alrededor de la herida**, y el resto se inyecta por vía intramuscular en una extremidad alejada de aquella en la que se ha aplicado la vacuna muerta. Al igual que otras inmunoglobulinas, la IGAR interfiere con la toma de vacunas virales vivas al menos durante 4 meses tras recibir la dosis de IGAR. La IGAR humana no está disponible en muchas partes del mundo en vías de desarrollo. La IGAR equina sirve como sustituta de la preparación humana en algunas áreas. Los preparados modernos de IGAR equina se asocian con menos efectos secundarios que los productos previos, compuestos por suero equino en bruto. Por desgracia, una gran proporción de la población mundial no dispone de ningún producto de inmunización pasiva. Diversos productos de anticuerpos monoclonales que podrían subsanar este problema están en la fase de ensayos clínicos.

El tercer componente de la PPE antirrábica es la inmunización con la vacuna inactivada. En la mayor parte del mundo, las vacunas basadas en células han sustituido a las preparaciones previas. En la actualidad, en Estados Unidos se dispone de dos formulaciones: RabAvert (Chiron Behring Vaccines, Maharashtra, India), que es una vacuna purificada cultivada en células de embrión de pollo, e Imovax Rabies (Aventis Pasteur, Bridgewater, NJ), cultivada en células diploides humanas. Tanto en niños como en adultos, ambas vacunas se administran por vía intramuscular en un volumen de 1 ml en el deltoides o en la cara anterolateral del muslo en los días 0, 3, 7 y 14 tras la presentación. La inyección en el área glútea se ha asociado a una menor respuesta de anticuerpos, por lo que no debería utilizarse. Las vacunas de la rabia pueden administrarse con seguridad durante el embarazo. En la mayoría de las personas, la vacuna se tolera bien y los efectos secundarios se relacionan con las dosis de refuerzo. Es frecuente que aparezcan dolor y eritema en el sitio de inyección, y en el 10-20% de los casos se observan adenopatías locales, cefalea y mialgias. En alrededor del 5% de las personas que reciben la vacuna de células diploides humanas se produce una reacción alérgica mediada por inmunocomplejos, con exantema, edema y artralgias, varios días después de una dosis de refuerzo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha aprobado calendarios basados en el uso de pequeñas cantidades de vacuna intradérmica, dado que también resulta inmunogénica y confiere protección (http://www.who.int/rabies/human/post_exp_prophylaxis/en/), pero ninguno de estos calendarios ha sido aún aprobado para su uso en Estados Unidos. Otras vacunas de rabia derivadas de cultivos celulares están disponibles en los países en vías de desarrollo. Algunas naciones todavía producen vacunas derivadas de tejido nervioso; estos preparados son poco inmunógenos y pueden presentar reactividad cruzada con tejido nervioso humano y producir síntomas neurológicos graves, incluso en ausencia de rabia.

Profilaxis preexposición

La vacuna antirrábica de virus muertos puede administrarse para prevenir la rabia en personas con alto riesgo de exposición al virus de tipo salvaje, como el personal de laboratorio que trabaja con el virus de la rabia, los veterinarios y otras personas con probabilidad de exposición a animales rabiosos como parte de su trabajo. La profilaxis preexposición debería considerarse en aquellas personas que vayan a viajar a una región endémica para la rabia, donde existe un riesgo cierto de mordedura o arañazo por parte de un animal infectado por la rabia, sobre todo si es probable que exista escasez de IGAR o de vacuna basada en cultivo celular (v. cap. 200). La inclusión de la vacuna de la rabia en el calendario vacunal está siendo estudiada en algunos países. La pauta de la profilaxis preexposición consta de tres inyecciones intramusculares los días 0, 7 y 21 o 28. La PPE en pacientes que hayan recibido profilaxis preexposición o una pauta completa de PPE consiste en dos dosis de vacuna (días 0 y 3) y no se requiere IGAR. La inmunidad obtenida con la profilaxis preexposición desaparece tras varios años y requiere dosis de refuerzo si reaparece la posibilidad de exposición a animales rabiosos.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 301

Poliomavirus

Gregory A. Storch

Los poliomavirus son virus pequeños (45 nm), sin envoltura, circulares, con ADN bicatenario y un genoma de unos 5.000 pares de bases. Dada la asociación de los poliomavirus animales con tumores en los animales a los que infectan, se ha suscitado la preocupación de que existiese una relación con neoplasias en seres humanos; sin embargo, existen pruebas sólidas de un papel etiológico en neoplasias tan solo en el poliomavirus de la célula de Merkel (v. más adelante). Entre los demás poliomavirus, los patógenos humanos tradicionales son los virus JC y BK. Se ha ampliado de manera espectacular el número de poliomavirus humanos y se han descubierto hasta 12 virus adicionales. Dos de los poliomavirus, denominados virus KI y virus WU, pueden detectarse en muestras respiratorias de niños; la

función de estos virus como patógenos está todavía bajo investigación. El poliomavirus de células de Merkel se asocia al carcinoma de células de Merkel, un tumor neuroectodérmico inusual de la piel que aparece sobre todo en personas inmunodeprimidas y ancianos. La integración clonal del ADN del poliomavirus de la célula de Merkel está presente en las células del carcinoma de la célula de Merkel, lo que avala el papel etiológico del virus en el desarrollo del tumor. Otro poliomavirus humano se ha aislado de pacientes con **tricodisplasia espinulosa**, una enfermedad cutánea. El nuevo virus se ha denominado provisionalmente poliomavirus asociado a la tricodisplasia espinulosa. La tricodisplasia espinulosa es una alteración cutánea que aparece en pacientes inmunodeprimidos y que consiste en el desarrollo de pápulas foliculares y espinas de queratina. Sigue afectar a la cara. Otros dos virus, designados poliomavirus humanos 6 y 7, también se han recuperado de muestras cutáneas humanas. Se ha observado su implicación en exantemas cutáneos pruriginosos en individuos inmunocomprometidos. El poliomavirus humano 9 fue detectado en suero de un receptor de trasplante renal. Otros virus descubiertos más recientemente, el virus de Malawi y el virus de San Luis, se detectaron por primera vez en muestras de heces, pero hasta la fecha no se ha establecido su papel etiológico en enfermedades digestivas o de otro tipo.

Los virus JC y BK tienen tropismo por el epitelio renal; el virus JC también infecta a los oligodendrocitos cerebrales y es el patógeno etiológico de la **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**, una enfermedad desmielinizante infrecuente y a menudo mortal que afecta a personas inmunodeprimidas, sobre todo a aquellas con SIDA. La LMP se ha descrito en un pequeño número de pacientes que reciben tratamiento con los inmunomoduladores natalizumab (utilizado para tratar la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn), efalizumab (empleado para tratar la psoriasis), el anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab (Rituxan) y con el anticuerpo monoclonal anti-CD52 alemtuzumab (Campath), así como otros múltiples fármacos inmunomoduladores. El virus BK es causa de **nefropatía postrasplante** en receptores de trasplante renal y de cistitis hemorrágica en receptores de trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas y de médula ósea. Varios millones de personas en Estados Unidos fueron expuestas al virus simio 40 (SV40) (poliomavirus oncogénico de macacos asiáticos) por vacunas contaminadas de poliomavirus administradas durante los años 1955-1963. No hubo secuelas reconocidas ni mayor riesgo demostrable de cáncer.

Estudios serológicos y epidemiológicos han demostrado que la infección con todos los poliomavirus humanos parece ser generalizada durante la infancia. La primoinfección no se detecta clínicamente. En Estados Unidos, alrededor de la mitad de los niños están infectados por virus BK a los 3-4 años y por virus JC a los 10-14 años; del mismo modo el 60-80% de los adultos son seropositivos para uno o ambos virus. Se cree que la infección por poliomavirus persiste a lo largo de la vida, los virus JC y BK se mantienen en estado latente en el epitelio renal, oligodendrocitos y células mononucleares de sangre periférica. El sitio de latencia del resto de poliomavirus humanos se desconoce en la actualidad. Alrededor del 30-50% de las personas sanas tiene virus BK o JC detectables en tejido renal en la necropsia. La reactivación y la viruria ocurren con mayor frecuencia con el paso de los años, y son más habituales en personas inmunodeprimidas. Basándose en los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la viruria BK y JC se produce en el 2,6 y el 13,2%, respectivamente, de las personas menores de 30 años, y en alrededor del 9 y el 50%, respectivamente, de las personas mayores de 60 años.

En caso de viruria asintomática, la **reactivación** de los virus BK y JC se da en el 10-50% de los receptores de trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas y de médula ósea, así como en el 30% de los receptores de trasplante renal. De los receptores de trasplante renal que presentan viruria para BK, alrededor de un tercio tienen también viremia plasmática. Los receptores con viremia plasmática corren el riesgo de desarrollar nefropatía, cuya expresión clínica puede simular el rechazo del aloinjerto y occasionar el fracaso de este. La reducción de la inmunosupresión ha sido eficaz en la prevención de la progresión de viremia a nefropatía, por lo que se debe realizar el seguimiento de la carga viral postrasplante mediante PCR, tanto en orina como en plasma. Es esencial distinguir la nefropatía por BK del rechazo, dado que los tratamientos son diferentes: aumento de inmunosupresión en el rechazo y disminución de esta en la nefropatía por BK.

La PCR es el método de elección para detectar los virus BK y JC. La alta seroprevalencia en la población general y la falta de relación clara con la enfermedad clínica limitan la utilidad de las pruebas serológicas, aunque estudios recientes sugieren que los altos niveles de anticuerpos anti-BK en los donantes de trasplantes renales están asociados con un mayor riesgo de enfermedad de la BK en el receptor. No hay tratamientos antivirales con eficacia probada para la infección por virus BK o JC, aunque el cidofovir

puede ser eficaz en algunos casos de nefropatía postrasplante relacionada con BK. El tratamiento antirretroviral eficaz del SIDA puede evitar la progresión de la LMP. Los linfocitos T alogénicos específicos del virus BK son un tratamiento potencialmente beneficioso para la LMP.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 302

Virus de la inmunodeficiencia humana y síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Ericka V. Hayes

Los recientes avances en la investigación y las mejoras significativas en el tratamiento y el control de la infección por el VIH han permitido una disminución sustancial de la incidencia de casos nuevos de infección por este virus y de SIDA entre los niños. En conjunto, desde el año 2000 al año 2015, se calcula que se ha producido una disminución del 70% en nuevas infecciones en niños entre los 0 y los 14 años, fundamentalmente como consecuencia del tratamiento antirretroviral (TAR) de las mujeres embarazadas infectadas por el VIH para prevenir la transmisión vertical de madres a hijos. El 70% de los adultos y de los niños con infección por el VIH vive en los países del África subsahariana, donde la enfermedad sigue teniendo un impacto devastador (fig. 302.1). La infección por el VIH progresa con más rapidez en los pacientes pediátricos que en los adultos, y hasta la mitad de los niños sin tratamiento fallece en los primeros 2 años de vida. Esta progresión rápida se correlaciona con una carga viral más alta y con una depleción más rápida de linfocitos CD4 infectados en los lactantes y en los niños que en los adultos. Las pruebas diagnósticas precisas y la rápida instauración de fármacos potentes para inhibir la replicación del VIH han aumentado de forma drástica la capacidad para prevenir y controlar esta enfermedad devastadora.

ETIOLOGÍA

El VIH-1 y el VIH-2 pertenecen a la familia Retroviridae y al género *Lentivirus*, que contiene virus citopáticos causantes de diversas enfermedades en varias especies animales. El genoma del VIH-1 está formado por dos copias de ARN monocatenario y tiene 9,2 kb de tamaño. En ambos extremos del genoma existen regiones idénticas, llamadas **repeticiones terminales largas**, que contienen los genes de la regulación y la expresión del VIH. El resto del genoma comprende tres secciones principales: la región **GAG**, que codifica las proteínas del núcleo vírico (p. ej., p24 [cápside proteica: CA], p17 [matriz proteica: MA], p9 y p6, derivadas del precursor p55), la región **POL**, que codifica las enzimas víricas (es decir, la transcriptasa inversa [p51], la proteasa [p10] y la integrasa [p32]) y la región **ENV**, que codifica las proteínas de la envoltura vírica (es decir, la gp120 y la gp41, derivadas del precursor gp160). Otras proteínas reguladoras, como la transactivadora de la transcripción (tat: p14), la reguladora del virión (rev: p19), el factor regulador negativo (nef: p27), la proteína viral u (vpu en VIH-1: P16) y la proteína viral x (vpx en VIH-2: P15), participan en la transactivación, la expresión del ARNm vírico, la replicación del virus, la inducción de la parada del ciclo celular, la promoción de la importación nuclear de los complejos de transcripción inversa vírica, la inhibición de los receptores CD4 y el complejo principal de histocompatibilidad de clase I, la síntesis de ADN provírico y la liberación e infectividad del virus (fig. 302.2).

El tropismo del VIH por la célula diana está determinado por su envoltura glucoproteica (Env), que consta de dos componentes: una subunidad de

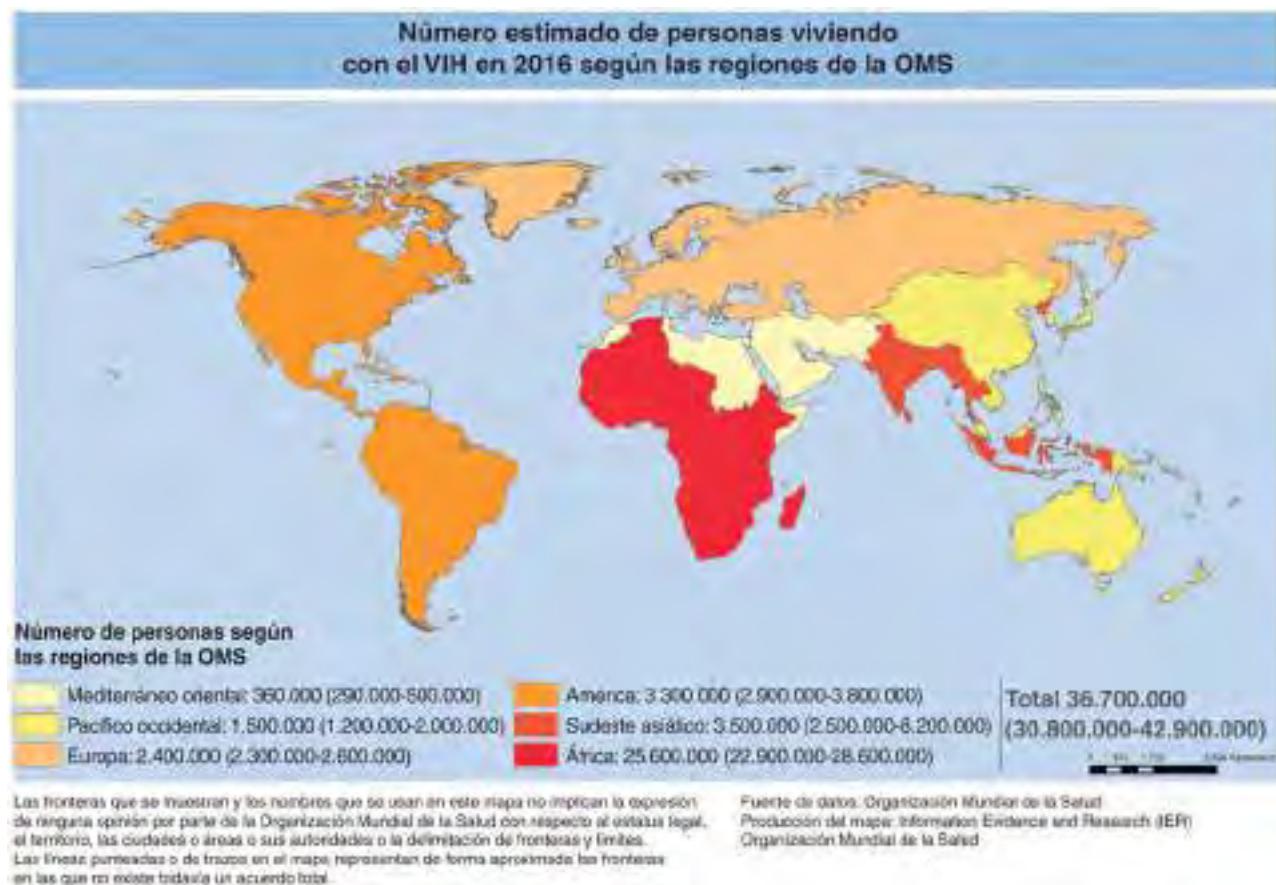


Fig. 302.1 Número estimado de personas que viven con el VIH en 2016 por regiones de la OMS. Datos del informe de la OMS en 2017. (Por cortesía de la World Health Organization, 2017. Global Health Observatory (GHO) data. Disponible en: http://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/cases_all/en/.)

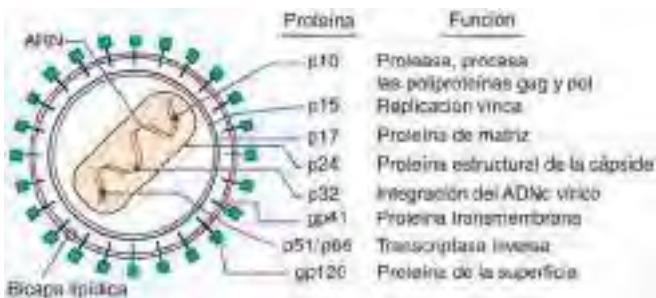


Fig. 302.2 Virus de la inmunodeficiencia humana, proteínas asociadas y sus funciones.

superficie intensamente glucosilada, gp120, y la subunidad glucoproteína transmembrana gp41. Ambas son producidas a partir de la proteína precursora gp160. La glucoproteína gp41 es sumamente inmunógena y se usa para detectar anticuerpos contra el VIH-1 en análisis diagnósticos; la gp120 es una molécula compleja que incluye el **asa V3**, muy variable. Esta región es inmunodominante para los anticuerpos neutralizantes. La heterogeneidad de la gp120 plantea obstáculos fundamentales para la obtención de una vacuna eficaz contra el VIH. También contiene el sitio de unión para la molécula CD4, que es el receptor de la superficie de la célula huésped más común de los linfocitos T. Este tropismo por los linfocitos T CD4⁺ es beneficioso para el virus, porque reduce la eficacia del sistema inmunitario del huésped. Otras células que tienen CD4 son los macrófagos y las células de la microglía. El hecho de que las células CD4⁺ también estén infectadas por el VIH y que algunos linfocitos T CD4⁺ sean resistentes a tales infecciones sugiere que se requieren otros lugares de conexión celular para la interacción entre el VIH y las células humanas. Varias quimiocinas actúan como correceptores para las glucoproteínas de la envoltura, lo que permite la fusión de la membrana y la entrada en la célula. La mayoría de las cepas de VIH muestran un tropismo

específico por una de las quimiocinas, incluida la molécula inductora de la fusión CXCR-4, que se ha demostrado que actúa como correceptor para la unión del VIH a los linfocitos, y CCR-5, un receptor de quimiocina β que facilita la entrada del VIH en los macrófagos. Se ha comprobado *in vitro* que otros receptores de quimiocinas (p. ej., CCR-3) también actúan como correceptores del virus. Otros mecanismos de adherencia del VIH a las células usan anticuerpos no neutralizantes y receptores del complemento. La porción Fab de esos anticuerpos se une a la superficie del virus, y la porción Fc se une a las células que expresan receptores Fc (macrófagos y fibroblastos), lo que facilita la transferencia del virus a la célula. Otros receptores de la superficie celular, como la proteína de unión a manosa en los macrófagos y la lectina de tipo C específica de DC (DC-SIGN) sobre las células dendríticas, también se unen a la glucoproteína de la envoltura del VIH-1 y aumentan la infectividad del virus. La transferencia intercelular del VIH sin formación de partículas completamente formadas es un mecanismo más rápido de propagación que la infección celular directa por el virus.

Después de la unión vírica, la gp120 y la molécula CD4 experimentan cambios conformacionales y la gp41 interacciona con el receptor de fusión sobre la superficie celular (fig. 302.3). La fusión del virus con la membrana celular permite la entrada de ARN vírico en el citoplasma celular, proceso que implica a las proteínas virales accesorias (nef, vif) y la unión de la ciclofilina A (una proteína celular del huésped) a la proteína de la cápside (p24). La proteína p24 está implicada en desvestir al virus, el reconocimiento por factores de restricción y la importación e integración nuclear de ADN viral recién creado. A continuación, las copias de ADN viral se transcriben a partir del ARN del virión mediante la actividad de la enzima transcriptasa inversa, que da lugar a la primera hebra de ADN a partir del ARN viral y posteriormente destruye este último y origina la segunda hebra de ADN viral para producir el ADN circular bicatenario. La transcriptasa inversa del VIH-1 es propensa a errores y carece de mecanismos correctores de estos. Así pues, se pueden producir muchas mutaciones, lo que crea una variación genética amplia en las cepas del VIH-1, incluso en un único paciente. Muchos de los fármacos utilizados para combatir la infección por el VIH están diseñados para bloquear la acción de la transcriptasa inversa. El ADN circular se transporta al núcleo celular usando proteínas

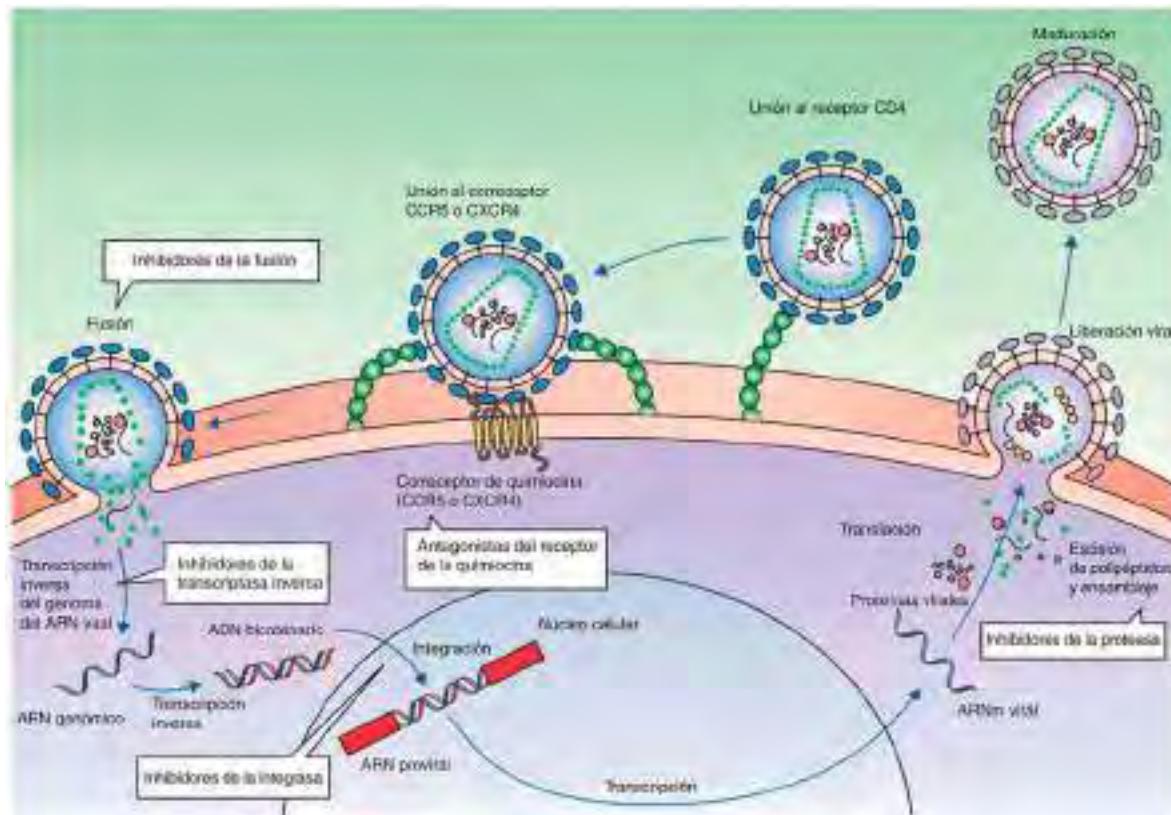


Fig. 302.3 Ciclo replicativo del VIH en el que se muestran los lugares de acción y las diferentes clases de antirretrovirales. (Adaptada de Walker BN, Colledge NR, Ralston SH, Penman I, editors: Davidson's principles and practice of medicine, ed 22, London, 2014, Churchill Livingstone.)

accesorias virales como vpr, donde se integra (con la ayuda de la integrasa viral) en el ADN cromosómico del huésped y se denomina *provirus*. Este puede permanecer latente durante períodos prolongados, dificultando su erradicación. Los linfocitos T CD4⁺ infectados que sobreviven lo suficiente como para revertir el estado de memoria en reposo se convierten en el reservorio latente del VIH, donde el virus persiste indefinidamente, incluso en pacientes que responden favorablemente al tratamiento antirretroviral de gran actividad. Los mecanismos moleculares de dicha latencia son complejos y poseen propiedades biológicas singulares del provirus latente (p. ej., ausencia de tat, cambios epigenéticos que inhiben la expresión génica del VIH) y la naturaleza de la célula huésped (p. ej., ausencia de factores de transcripción como el factor nuclear kB). La integración suele producirse cerca de genes activos, lo que permite un alto nivel de producción viral en respuesta a varios factores externos, como el aumento de las citocinas inflamatorias (por la infección con otros patógenos) y la activación celular. Se han diseñado fármacos anti-VIH que bloquean la actividad de la integrasa. Según la expresión relativa de los genes reguladores víricos (tat, rev, nef), el ADN provírico puede codificar la producción del genoma ARN del virus, lo que a su vez conduce a la producción de proteínas virales necesarias para el ensamblaje del virus.

La transcripción del VIH-1 da paso a la traducción. Una poliproteína de la cápside se escinde para producir, entre otros compuestos, la proteasa específica del virus (p10). Esta enzima es crítica para el ensamblaje del VIH-1, ya que escinde las poliproteínas largas en piezas funcionales. Se han desarrollado varios fármacos contra la proteasa del VIH-1 dirigidos a la sensibilidad aumentada de la proteasa vírica, que difiere de las proteasas celulares. La proteína reguladora vif es activa en el ensamblaje del virus y en procesamiento Gag. El genoma de ARN se incorpora después en la cápside vírica recién formada, proceso que requiere dominios de dedo de zinc (p7) y la proteína de matriz (p17). La matriz proteica forma un revestimiento en la superficie interna de la membrana viral, esencial para la gemación de virus nuevos a partir de la superficie de la célula huésped. A medida que el nuevo virus se forma, este experimenta una gemación a través de áreas especializadas de la membrana celular (denominadas *balsas*

lipídicas) y se libera. La liberación del virus está facilitada por la viroporina vpu, que induce una degradación rápida de moléculas de CD4 de nueva síntesis que impiden la gemación viral. Además, la vpu contrarresta la inmunidad innata del huésped (p. ej., obstaculizando la actividad de los linfocitos T natural killer).

La secuenciación completa del genoma del VIH-1 ha permitido demostrar tres grupos (M [main], O [outlier], N [no M, no O]) probablemente debidos a múltiples infecciones zoonóticas de los primates en diferentes regiones geográficas. La misma técnica permitió identificar ocho grupos en cepas de VIH-2. El grupo M se ha diversificado en nueve subtipos (o clados A-D, F-H, J y K). En cada región del mundo, predominan ciertos clados; por ejemplo, el A en África central, el B en Estados Unidos y Sudamérica, el C en Sudáfrica, el E en Tailandia y el F en Brasil. Mientras que en el grupo O se han identificado algunos subtipos, no se ha observado ninguno en los grupos del VIH-2. Los clados se pueden mezclar en algunos pacientes debido a la recombinación del VIH, de modo que se ha descrito algún cruce entre grupos (p. ej., M y O).

El VIH-2 tiene un ciclo replicativo similar al del VIH-1 y se sabe que infecta a varias especies de monos. Los subtipos A y B son las principales causas de infección en seres humanos, pero pocas veces infectan a niños. El VIH-2 difiere del VIH-1 en sus genes accesorios (p. ej., no tiene ningún gen *vpu*, pero contiene el gen *vpx*, ausente en el VIH-1). Es más frecuente en África occidental, pero se ha descrito un número creciente de casos en Europa y Asia meridional. El diagnóstico de infección por el VIH-2 es más difícil debido a diferencias en las secuencias genéticas entre el VIH-1 y el VIH-2. Por tanto, varios de los análisis estándar para la confirmación diagnóstica (inmunoanálisis), que son específicos del VIH-1, pueden dar resultados indeterminados ante la infección por el VIH-2. Si se sospecha una infección por el VIH-2 debe utilizarse una combinación de pruebas que detecte anticuerpos frente a péptidos del VIH-1 y del VIH-2. Además, las pruebas de detección rápida del VIH han sido menos fiables en pacientes con sospecha de infección simultánea con VIH-1 y VIH-2, debido a la menor concentración de anticuerpos contra el VIH-2. Las cargas virales del VIH-2 también tienen una disponibilidad limitada. Principalmente, la

infección por el VIH-2 demuestra una etapa asintomática más larga de la infección y disminuciones más lentas de los recuentos de linfocitos T CD4⁺ que el VIH-1, y también se transmite de manera menos eficiente de madre a hijo, lo que probablemente esté relacionado con niveles más bajos de viremia propios del VIH-2.

EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimaba que, en 2015, 1,8 millones de niños menores de 15 años en todo el mundo estaban infectados por el VIH-1; las 150.000 nuevas infecciones anuales en niños supusieron una reducción del 70% desde el año 2000. Aproximadamente, el 80% de las nuevas infecciones en este grupo de edad se produjeron en el África subsahariana. Estas tendencias reflejan la lenta pero constante expansión de medidas de prevención para la transmisión perinatal del VIH a los lactantes. Pero hay que destacar que todavía se producen 110.000 muertes de niños menores de 15 años con VIH en el mundo. Desafortunadamente, a lo largo de 2016 se calculó que unos 16,5 millones de niños se quedaron huérfanos por el SIDA (uno o ambos progenitores fallecidos por la enfermedad).

De manera global, la amplia mayoría de las infecciones por el VIH en la infancia se deben a **transmisión vertical** desde una madre infectada por el virus. En Estados Unidos, cerca de 11.700 niños, adolescentes o adultos jóvenes vivían con infección por el VIH adquirida perinatalmente en 2014. El número de niños estadounidenses con SIDA aumentó cada año desde 1984 a 1992, y luego se redujo en más del 95% a menos de 100 casos anuales en 2003, lo que se debe en gran parte al éxito del cribado prenatal y al tratamiento antirretroviral perinatal de madres y lactantes infectados por el VIH. Entre 2009 y 2013 nacieron 497 lactantes con infección por el VIH adquirida de forma perinatal en Puerto Rico y Estados Unidos. Los niños de minorías raciales y étnicas suponen un grupo desproporcionadamente sobrerepresentado, en especial en afroamericanos no hispanos y en hispanos. La raza y el origen étnico no son factores de riesgo de infección por el VIH, pero probablemente reflejan otros factores que pueden ser predictivos de un mayor riesgo de infección por el VIH, como la falta de oportunidades educativas y económicas. A partir del 2014, en Nueva York, Florida, Texas, Georgia, Illinois y California se encuentran la mayoría de los casos de VIH adquiridos perinatalmente en Estados Unidos.

Los adolescentes (13-24 años) constituyen una población creciente de personas con infección reciente; en 2015, el 22% de todas las infecciones nuevas por VIH en Estados Unidos se dieron en este grupo de edad, y un 81% de los casos en hombres jóvenes que tenían sexo con hombres (HSH); también se produjeron en este grupo de edad el 8% de los casos de SIDA. Los esfuerzos dirigidos han disminuido los nuevos casos en un 18% entre los jóvenes HSH de 2008 a 2014. Se estima que el 50% de los jóvenes con VIH positivo refería desconocer su diagnóstico, el dato más alto de cualquier grupo. Teniendo en cuenta el largo período de latencia entre el momento de la infección y el desarrollo de los síntomas clínicos, es probable que los datos de vigilancia epidemiológica según la definición de caso de SIDA subestimen el impacto de la enfermedad en los adolescentes. Basándose en un período de incubación con un promedio de 8-12 años, se ha estimado que el 15-20% de todos los casos de SIDA fueron adquiridos entre los 13 y 19 años de edad.

Los factores de riesgo de infección por el VIH varían según el sexo del adolescente. Por ejemplo, el 91-93% de los varones entre 13-24 años con VIH adquiere la infección por relaciones homosexuales. En contraste, el 91-93% de las mujeres adolescentes con VIH se infecta por contacto heterosexual. Los adolescentes que pertenecen a minorías raciales y étnicas están sobrerepresentados, en especial entre las mujeres.

Transmisión

La transmisión del VIH-1 se produce por contacto sexual, exposición parenteral a la sangre o transmisión vertical de madre a hijo, por exposición a las secreciones vaginales durante el parto o por la lactancia. La ruta principal de infección en la población pediátrica (menores de 15 años) es esta última, que provoca casi todos los casos nuevos. Las tasas de transmisión del VIH de madre a hijo varían en función de los recursos económicos de cada país; los estudios en Estados Unidos y Europa han documentado tasas de transmisión del 12-30% en las mujeres no tratadas. Estas tasas son más altas en África y Haití (25-52%), probablemente porque la enfermedad materna esté más avanzada y por la presencia de coinfecciones. *El tratamiento perinatal de las madres infectadas por el VIH con fármacos antirretrovirales ha disminuido de forma espectacular las tasas a menos del 2%.*

La **transmisión vertical** del VIH puede ocurrir antes del parto (**intráutero**), durante este (**intraparto**) o después de él (**posparto** a través de la **lactancia materna**). La transmisión intrauterina se ha sugerido por la identificación del VIH mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en

tejidos fetales, ya a las 10 semanas de gestación, pero los datos de modelos estadísticos sugieren que la mayoría de las transmisiones intrauterinas se producen con toda probabilidad al final de la gestación, cuando se debilita la integridad de la placenta y se producen microtransfusiones a través de la circulación fetomaterna. En general, se acepta que el 20-30% de los recién nacidos con la infección la contrajeron intraútero, puesto que ese porcentaje de lactantes presenta datos analíticos de infección (resultado positivo del cultivo o la PCR) en la 1.^a semana de vida. Algunos estudios han comprobado que la detección del virus poco después del nacimiento también se correlaciona con un comienzo precoz de los síntomas y una progresión rápida al SIDA, lo que concuerda con una infección más prolongada durante la gestación.

El porcentaje más alto de niños infectados por el VIH adquiere el virus durante el parto, como demuestra el hecho de que en el 70-80% de los lactantes infectados no existe virus detectable antes de la semana de edad. El mecanismo de transmisión parece ser la exposición a sangre y a secreciones cervicovaginales infectadas en el canal del parto, y las contracciones intrauterinas durante el trabajo de parto y el alumbramiento podrían aumentar el riesgo de microtransfusiones tardías. La vía menos común de transmisión vertical en los países con altos ingresos es la lactancia materna; sin embargo, supone hasta el 40% de las infecciones perinatales en los países en vías de desarrollo. Se han detectado virus, tanto libres como asociados con células, en la leche de mujeres infectadas por el VIH. El riesgo de transmisión a través de la lactancia materna en mujeres con infección crónica por el VIH antes del embarazo es del 9-16%, en comparación con el 29-53% en mujeres que adquirieron el virus después de nacer el hijo. Esto sugiere que la viremia experimentada por la madre durante la primoinfección al menos triplica el riesgo de transmisión. Cuando se dispone de una alternativa fácil y segura a la lactancia materna, parece razonable emplear el biberón en vez de la lactancia si se sabe que la mujer está infectada por el VIH o si existe riesgo continuado de exposición sexual o parenteral al virus. Sin embargo, la OMS recomienda que, en los países en vías de desarrollo, donde otras enfermedades (p. ej., diarrea, neumonía y desnutrición) contribuyen sustancialmente a una alta mortalidad en lactantes, el beneficio de la lactancia materna supera al riesgo de transmisión del VIH, y las mujeres infectadas por el virus deben exclusivamente amamantar a sus hijos durante los primeros 6 meses de vida (v. la sección de «Prevención» más adelante).

Varios factores de riesgo influyen en la frecuencia de transmisión vertical: la carga viral materna en el momento del parto, el parto prematuro (con menos de 34 semanas de gestación) y un recuento de CD4 prenatal materno bajo. La variable más decisiva parece ser el grado de viremia materna; las probabilidades de transmisión pueden duplicarse por cada log₁₀ de aumento en la carga viral en el momento del parto. La cesárea programada disminuye la transmisión en un 87% si se asocia al tratamiento con zidovudina (ZDV) de la madre y el hijo. No obstante, puesto que estos datos son anteriores a la introducción del **tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)**, es probable que el beneficio adicional de la cesárea sea inapreciable si la carga viral de la madre es menor de 1.000 copias/ml. Es preciso señalar que la transmisión es poco frecuente (0,1% o menos), con viremias de la madre menores de 50 copias/ml.

Las **transfusiones de sangre** o de hemoderivados **infectados** han sido responsables del 3-6% de todos los casos pediátricos de SIDA. El período de mayor riesgo fue el comprendido entre 1978 y 1985, cuando no se disponía de hemoderivados sometidos a detección de anticuerpos anti-VIH. Mientras que la prevalencia de infección por el VIH en las personas con hemofilia tratadas antes de 1985 llegó a ser de hasta el 70%, el tratamiento térmico del concentrado de factor VIII y la detección de anticuerpos anti-VIH en los donantes han eliminado casi del todo la transmisión del virus en esa población. El cribado de los donantes de sangre ha reducido drásticamente el riesgo de infección relacionada con las transfusiones, aunque no lo ha eliminado; el análisis mediante amplificación de ácido nucleico en **minipools** (grupos de 16-24 donaciones) realizado en donaciones de sangre sin reactividad de anticuerpos (para identificar donaciones realizadas durante el período de ventana previo a la seroconversión) redujo el riesgo residual de transmisión transfusional del VIH-1 a alrededor de 1 de cada 2 millones de unidades de sangre. Sin embargo, en muchos países con recursos limitados, el cribado sanguíneo no es uniforme, y el riesgo de transmisión transfusional de la infección sigue siendo sustancial en estas localizaciones.

Aunque el VIH puede aislar poca veces en la saliva, se encuentra en títulos muy bajos (menos de 1 partícula infecciosa/ml) y no se ha considerado que sea un vehículo de transmisión. Los estudios de cientos de contactos domésticos de personas con el VIH han hallado que el riesgo de transmisión del virus de este modo es casi nulo. Solo se han comunicado algunos casos en los que la orina o las heces (posiblemente carentes de sangre visible) se

han propuesto como un posible vehículo de transmisión del virus, aunque estos casos no han sido verificados por completo.

En la población pediátrica, la transmisión sexual es infrecuente, pero se ha publicado un pequeño número de casos debidos a abusos sexuales. El contacto sexual es una vía fundamental de transmisión en la población adolescente, en la que es responsable de la mayoría de los casos.

PATOGENIA

La infección por VIH afecta a la mayor parte del sistema inmunitario y altera su homeostasis (fig. 302.3). En la mayor parte de los casos, la infección inicial está causada por cantidades bajas de un solo virus. Por tanto, la enfermedad puede evitarse mediante fármacos profilácticos o vacunación. Cuando la mucosa actúa como puerta de entrada para el VIH, las primeras células en infectarse son las dendríticas. Estas se encargan de recoger y procesar los antígenos introducidos desde la periferia y de transportarlos al tejido linfóide. El VIH no infecta la célula dendrítica, pero se une a la molécula DC-SIGN de su superficie, lo que permite al virus sobrevivir hasta que alcanza el tejido linfático (lámina propia, ganglios linfáticos). Una vez en el ganglio linfático, el virus se une selectivamente a las células que expresan moléculas CD4 sobre su superficie, sobre todo los linfocitos T colaboradores (linfocitos CD4⁺) y las células de la estirpe de los monocitos-macrófagos. Otras células portadoras de CD4, como las de microglía, los astrocitos y las de oligodendroglía, y el tejido placentario que contiene células vellosas de Hofbauer, también pueden infectarse por el VIH. Otros factores (correceptores) son necesarios para la fusión del VIH y su entrada en las células, como las quimiocinas CXCR4 (fusión) y CCR5. Otras quimiocinas (CCR1, CCR3) pueden ser necesarias para la fusión de algunas cepas del VIH. Varios determinantes genéticos del huésped influyen en la susceptibilidad a la infección, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Estas variantes genéticas se ven modificadas en las distintas poblaciones. Una delección protectora contra la infección por el VIH en el gen CCR5 (CCR5Δ32) es relativamente común en personas de raza blanca, pero es rara en individuos de ascendencia africana. Se ha visto que otros genes que regulan receptores de quimiocinas, ligandos, complejo de histocompatibilidad y receptores de citocinas también influyen en el desarrollo de la infección por el VIH. Por lo general, los linfocitos CD4⁺ migran a tejidos linfáticos en respuesta a antígenos virales, y después se activan y proliferan, haciéndolos muy susceptibles a la infección por el virus. Esta migración y acumulación de linfocitos CD4 dirigida por antígeno en el tejido linfóide pueden contribuir a la linfadenopatía generalizada característica del síndrome retroviral agudo en los adultos y los adolescentes. El VIH infecta de forma preferente a las mismas células que responden a él (es decir, las células CD4 de memoria, específicas para el VIH), lo que explica la pérdida progresiva de dichas células y la pérdida subsiguiente de control de la replicación del virus. La continua destrucción de células CD4⁺ de memoria en el sistema gastrointestinal (en el tejido linfático asociado a mucosas GALT) reduce la integridad del epitelio digestivo, lo que facilita el paso de partículas bacterianas al torrente sanguíneo y una mayor respuesta inflamatoria con mayor pérdida de linfocitos CD4⁺. Cuando esta replicación del virus alcanza un umbral (por lo general, 3-6 semanas después del contagio), se produce una viremia plasmática explosiva. Esta viremia intensa causa infecciones por el VIH agudas, conocidas como **síndrome retroviral agudo**, que se puede presentar de forma similar a cuadros **pseudogripales o pseudomononucleósicos** (es decir, fiebre, exantema, faringitis, malestar linfadenopatía, artralgias, fatiga y enzimas hepáticas elevadas) en el 50-70% de los adultos infectados. Se establece una respuesta inmunitaria celular y humoral en los 2-4 meses siguientes, con lo que la carga viral en la sangre disminuye de modo sustancial y los pacientes entran en una fase caracterizada por una falta de síntomas y un retorno de los linfocitos CD4 a niveles solo moderadamente bajos. Normalmente, los pacientes adultos que no son tratados eventualmente progresan para alcanzar un punto virológico (estado estable), generalmente entre 10.000-100.000 durante esta latencia clínica. Esto contrasta con los bebés no tratados con el VIH adquirido verticalmente, que pueden alcanzar cargas virales mucho más altas, lo que conduce a una disminución más rápida del recuento de CD4 y a un inicio más temprano de una inmunodeficiencia significativa. El VIH responde rápidamente a la presión del sistema inmunitario desarrollando una población compleja desde el punto de vista genético (cuasiespecies) que consigue evadirlo con éxito. Además, la utilización inadecuada del tratamiento antiviral aumenta la capacidad del virus para desviarse aún más seleccionando mutaciones con ventajas en la resistencia en presencia de fármacos a niveles subterapéuticos. La replicación precoz del VIH-1 en los niños es aparentemente asintomática. Tanto si se analiza mediante el aislamiento del virus como por PCR para secuencias de ácido nucleico vírico, menos del 40% de los lactantes infectados por el VIH-1 presenta pruebas de infección vírica al nacer. La carga viral aumenta entre el 1.^{er}-4.^º mes,

y básicamente todos los lactantes infectados perinatalmente por el virus presentan VIH-1 detectable en la sangre periférica a los 4 meses de edad, excepto aquellos que adquieran la infección a través de la lactancia materna.

En los adultos, el largo periodo de latencia clínica (hasta 8-12 años) no es indicativo de latencia vírica. De hecho, existe un recambio muy alto de virus y linfocitos CD4 (más de mil millones de células diarias), que causa un deterioro gradual del sistema inmunitario, que se evidencia sobre todo por la depleción de linfocitos CD4. Estos pueden destruirse por múltiples mecanismos en niños y adultos: destrucción de células aisladas mediada por el VIH, formación de células gigantes multinucleadas a partir de linfocitos CD4 infectados y no infectados (**formación de sincitios**), respuestas inmunitarias específicas del virus (linfocitos *natural killer*, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), activación de los linfocitos T mediada por superantígenos (que los convierte en más susceptibles a la infección por el VIH), autoinmunidad y muerte celular programada (apoptosis). La carga viral en los órganos linfoides es mayor que en la sangre periférica durante el periodo asintomático. A medida que los viriones del VIH y sus inmunocomplejos emigran a través de los ganglios linfáticos son atrapados por la red de células foliculares dendríticas. Como la capacidad del VIH para replicarse en los linfocitos T depende del estado de activación de dichas células, la activación inmunitaria que tiene lugar dentro del microentorno de los ganglios linfáticos en la enfermedad por el VIH favorece la infección de nuevos linfocitos CD4, así como la subsiguiente replicación vírica dentro de esas células. Los monocitos y los macrófagos pueden verse infectados por el VIH, pero resisten al efecto citopático del virus y, gracias a su larga vida, explican su función como reservorios del VIH y como efectores de la lesión tisular en órganos como el cerebro. Además, residen en reservorios virales anatómicos en los que son menos eficaces los fármacos disponibles actualmente.

El sistema inmunitario innato responde de manera casi inmediata tras la infección por el VIH al reconocer los ácidos nucleicos virales, una vez que el virus se fusiona en la célula infectada, por el receptor tipo Toll 7. Este vínculo conduce a la activación de citocinas proinflamatorias y del interferón (IFN- α), que bloquea la replicación y la propagación viral. El virus utiliza su propia proteína Nef para disminuir la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y de los ligandos diferentes de dicho complejo para disminuir la actividad anti-VIH mediada por los linfocitos *natural killer* (NK). También modula la diferenciación y la maduración de los NK, desregula la producción de citocinas y aumenta la apoptosis. Aunque no se comprende a fondo el mecanismo mediante el cual el sistema innato desencadena las respuestas inmunitarias adaptativas, las respuestas humorales y celulares se producen en una fase temprana de la infección. Los linfocitos T CD8 desempeñan un papel significativo en la contención de la infección y producen varios ligandos (MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES) que suprimen la replicación del VIH mediante el bloqueo de la unión del virus a los correceptores (CCR5). Se desarrollan linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos para el VIH contra las proteínas víricas tanto estructurales (ENV, POL, GAG) como reguladoras (tat). Los LTC aparecen al final de la infección aguda, cuando la replicación del virus se está controlando por destrucción de las células infectadas por el VIH antes de que se produzcan nuevos virus y por secreción de potentes factores antivirales que compiten con el virus por sus receptores (CCR5). Los anticuerpos neutralizantes aparecen en un momento más tardío de la infección y parecen ayudar a la supresión continuada de la replicación viral durante la latencia clínica. Existen por lo menos dos mecanismos posibles para controlar el nivel de carga viral del estado estacionario durante la latencia clínica crónica. Uno de ellos puede ser la disponibilidad limitada de linfocitos CD4 activados, lo que impide un mayor aumento de la carga viral. El otro mecanismo es el desarrollo de una respuesta inmunitaria activa, que se ve influida por la cantidad de antígeno vírico y limita la replicación del virus a un estado estacionario. No existe un consenso general sobre cuál de esos dos mecanismos es más relevante. La limitación de los linfocitos CD4 explica el efecto de la terapia antirretroviral, mientras que la respuesta inmunitaria resalta la función del tratamiento inmunomodulador (citocinas, vacunas) para aumentar la eficacia del control mediante la respuesta inmunitaria. Un grupo de citocinas que engloba el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el TNF- β , la interleucina 1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos y el factor estimulador de las colonias de macrófagos tiene una función integral en la estimulación de la expresión del VIH, desde un estado de infección quiescente hasta la replicación vírica activa. Otras citocinas, como el interferón γ (IFN- γ), IFN- β y la IL-13, ejercen un efecto supresor sobre la replicación del VIH. Algunas citocinas (IL-4, IL-10, IFN- γ , factor de crecimiento transformador β [TGF- β]) reducen o potencian la replicación viral según el tipo celular infectado. Las interacciones entre estas citocinas influyen en

la concentración de partículas víricas en los tejidos. No es necesario que las concentraciones plasmáticas de citocinas estén elevadas para que causen sus efectos, puesto que se producen y actúan localmente en los tejidos. La activación de prácticamente todos los componentes celulares del sistema inmunitario (es decir, linfocitos T y B, NK y monocitos) desempeña un papel importante en los aspectos patológicos de la infección por el VIH. Un conocimiento más detallado de las interacciones durante la infección ampliará nuestras opciones terapéuticas. El VIH aislado habitualmente durante el periodo de latencia clínica suele crecer con lentitud en cultivo y produce títulos bajos de transcriptasa inversa. Estas cepas de la primera fase de latencia clínica usan el CCR5 como coreceptor. En las fases tardías de la latencia clínica, el virus aislado tiene un fenotipo distinto. Crece con rapidez hasta alcanzar títulos altos en cultivo y usa el CXCR4 como coreceptor. El cambio de CCR5-receptor a CXCR4-receptor aumenta la capacidad del virus para replicarse, infectar a una gama más amplia de células diana (el CXCR4 se expresa con más amplitud en las células inmunitarias, tanto en reposo como activadas) y destruir los linfocitos T con más rapidez y eficacia. Como resultado, la fase de latencia clínica termina y se aprecia una progresión hacia el SIDA. Esta **progresión de la enfermedad** tiene una relación cronológica con la alteración gradual de la arquitectura de los ganglios linfáticos y la degeneración de la red de células dendríticas foliculares, con una pérdida de su capacidad para atrapar las partículas de VIH. De este modo, el virus queda libre para volver a circular, con lo que se producen niveles altos de viremia y aumenta la desaparición de linfocitos T CD4 durante las fases avanzadas de la enfermedad.

La evolución clínica de la infección por el VIH muestra gran heterogeneidad. Esta variación viene determinada por factores del huésped y del virus. Los virus VIH que utilizan CXCR4 como coreceptor durante el transcurso de la infección se asocian a un deterioro acelerado del sistema inmunitario y a una progresión más rápida del SIDA. Además, varios determinantes genéticos conocidos del huésped (p. ej., variantes en la región del antígeno leucocitario humano, polimorfismos en la región CCR5 como CCR5Δ32) modificaban la evolución de la enfermedad. Es probable que también haya factores virales y del huésped adicionales aún por identificar que contribuyan al curso variable de la infección del VIH en los individuos. Se describen **tres patrones distintos de enfermedad** en los niños. Alrededor del 15-25% de los recién nacidos con VIH en los países desarrollados presenta un **curso de progresión rápida**, con comienzo de los síntomas y evolución al SIDA durante los primeros meses de vida y una mediana de supervivencia sin tratamiento de 6-9 meses. En los países con pocos recursos, la mayoría de los recién nacidos infectados por el virus sufrirá esta enfermedad rápidamente progresiva. Se ha sugerido que si la infección intrauterina coincide con el periodo de expansión rápida de los linfocitos CD4 en el feto, el virus podría afectar a la mayoría de las células inmunocompetentes del organismo. La migración normal de esas células hasta la médula ósea, el bazo y el timo occasionaría un transporte sistémico eficaz del VIH, que no sería controlado por el sistema inmunitario inmaduro del feto. De ese modo, la infección se establecería antes del desarrollo ontogénico normal del sistema inmunitario y causaría una alteración más grave de la inmunidad. La mayoría de los niños de este grupo presenta virus detectable en plasma (mediana, 11.000 copias/ml) durante las primeras 48 horas de vida. Esta primera prueba de presencia vírica sugiere que el recién nacido fue infectado intraútero. La carga viral aumenta con rapidez y es máxima a los 2-3 meses de edad (mediana, 750.000 copias/ml), y permanece alta durante, por lo menos, los primeros 2 años de vida.

La mayoría de los recién nacidos con infección perinatal (60-80%) en los países desarrollados presenta un segundo patrón, caracterizado por una **progresión mucho más lenta** de la enfermedad, con una mediana del tiempo de supervivencia de 6 años correspondiente al segundo patrón de enfermedad. Muchos pacientes de este grupo muestran resultados negativos de la PCR durante la primera semana de vida, por lo que se considera que se han infectado durante el parto. En el caso típico, la carga viral aumenta con rapidez y es máxima a los 2-3 meses de edad (mediana, 100.000 copias/ml), y después disminuye de forma lenta durante 24 meses. La reducción lenta de la carga viral contrasta con el descenso rápido que se observa en los adultos después de la primoinfección. Esta diferencia solo se puede explicar en parte por la inmadurez del sistema inmunitario en los recién nacidos y los lactantes.

El tercer patrón de enfermedad aparece en un pequeño porcentaje (menos del 5%) de niños infectados de forma perinatal denominados **supervivientes a largo plazo (SLP)** o **no progresores a largo plazo** que muestran una progresión mínima o nula de la enfermedad, con recuentos de CD4 relativamente normales y cargas virales muy bajas durante más de 8 años. Los mecanismos que explican la demora de la progresión de la enfermedad son unas respuestas eficaces de inmunidad humorar y/o de LTC, los factores genéticos del huésped (p. ej., perfil HLA) y la infección con virus atenuados

(gen defectuoso). Un subgrupo de SLP denominados «supervivientes de élite o supresores de élite» no tiene virus detectables en la sangre y pueden reflejar mecanismos diferentes o más eficaces de protección contra la progresión de la enfermedad. Obsérvese que ambos grupos requieren un seguimiento cercano a largo plazo porque más adelante pueden comenzar a progresar con su enfermedad.

Los niños infectados por el VIH experimentan cambios en el sistema inmunitario similares a los observados en los adultos con la misma infección. La depleción absoluta de linfocitos CD4 puede ser menos drástica debido a que los lactantes suelen tener una linfocitosis relativa. Por tanto, un valor de 750 linfocitos CD4/mm³ en los niños menores de 1 año, por ejemplo, indica una depleción grave de linfocitos CD4 y resulta comparable a menos de 200 linfocitos CD4/mm³ en los adultos. La linfopenia es relativamente infrecuente en los pacientes pediátricos con infección perinatal y solo se suele ver en niños mayores o en los que tienen una enfermedad terminal. Aunque la anergia cutánea es común durante la infección, también se ve con frecuencia en niños sanos menores de 1 año y, por tanto, su interpretación es difícil en los lactantes infectados. La depleción de linfocitos CD4 también disminuye la respuesta a los抗ígenos solubles, como sucede *in vitro* ante los mitógenos fitohemaglutinina y concanavalina A.

La activación policlonal de linfocitos B ocurre en la mayoría de los niños al principio de la infección, como lo evidencia la elevación de inmunoglobulinas IgA, IgM, IgE y, especialmente, IgG (**hipergammaglobulinemia**), con títulos altos de anticuerpos anti-VIH-1. Esta respuesta puede reflejar una dis regulación de la supresión por parte de los linfocitos T de la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B, así como una potenciación activa mediante los linfocitos CD4 de la respuesta humorar de los linfocitos B. Como resultado, la respuesta inmunitaria a la vacunación infantil puede ser inadecuada. La dis regulación de los linfocitos B precede a la depleción de CD4 en muchos niños y puede servir como marcador alternativo de la infección por el VIH en niños asintomáticos para quienes no se disponga de pruebas diagnósticas específicas (PCR, cultivo) o estas sean muy caras. A pesar del aumento de las concentraciones de inmunoglobulinas, algunos niños carecen de anticuerpos específicos o que confieren protección. La hipogammaglobulinemia es muy infrecuente (menos del 1%).

La afectación del **sistema nervioso central (SNC)** resulta más común en pacientes pediátricos que en adultos. Los macrófagos y la microglía tienen una función significativa en la neuropatogenia del VIH, y los datos disponibles sugieren que también pueden participar los astrocitos. Aunque todavía no están claros los mecanismos específicos de la encefalopatía en los niños, el encéfalo en desarrollo de los lactantes de corta edad se ve afectado al menos por dos mecanismos. El propio virus puede infectar directamente varias células cerebrales o causar una lesión indirecta del SNC por la liberación de citocinas (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , IL-2) o radicales de oxígeno por parte de los linfocitos o los macrófagos infectados por el VIH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH varían mucho entre los lactantes, los niños y los adolescentes. En la mayoría de los lactantes, la exploración física es normal al nacer. Los síntomas iniciales pueden ser sutiles, como linfadenopatía y hepatosplenomegalia, o inespecíficos, como retraso del crecimiento, diarrea crónica o recidivante, síntomas respiratorios o candidiasis oral, y quizás solo se distingan por su persistencia. Aunque los hallazgos sistémicos y pulmonares son frecuentes en Estados Unidos y Europa, la diarrea crónica, la emaciación y la desnutrición grave predominan en África. Los síntomas más comunes que se presentan más en los niños que en los adultos con infección por el VIH son infecciones bacterianas recidivantes, tumefacción parotidea crónica, neumonitis intersticial linfoide (NIL) y comienzo precoz de un deterioro neurológico progresivo. Hay que tener en cuenta que la hinchazón crónica de la parótida y la NIL están asociadas con una progresión más lenta de la enfermedad.

El CDC Surveillance Case Definition para la infección por el VIH se basa en el recuento de linfocitos T CD4 $^{+}$ específico para la edad o en el porcentaje de linfocitos T CD4 $^{+}$ del total de linfocitos (tabla 302.1), salvo cuando se trata de infecciones oportunistas, que definen el estadio 3 (tabla 302.2), invalidan los datos de CD4. Es preciso ajustar el recuento absoluto de CD4 a la edad, ya que los recuentos que son relativamente altos en lactantes normales disminuyen de manera sostenida hasta los 6 años, cuando alcanzan los valores del adulto. El recuento de CD4 antecede al del porcentaje de linfocitos T CD4, y este porcentaje solo se considera si no se dispone de recuento.

Infecciones

Alrededor del 20% de las enfermedades que definen el SIDA en los niños son infecciones bacterianas recidivantes, causadas sobre todo por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* y *Salmonella*, por

Tabla 302.1

Estadio de la infección por el VIH^{*} basado en el recuento de linfocitos T CD4⁺ específico de cada edad o del porcentaje de linfocitos T CD4⁺ con respecto al total de linfocitos

EDAD EN LA FECHA DE LA PRUEBA DE LINFOCITOS T CD4 ⁺						
ESTADIO	<1 año		1-5 años		≥6 años	
	CÉLULAS/ μ l	%	CÉLULAS/ μ l	%	CÉLULAS/ μ l	%
1	≥1.500	≥34	≥1.000	≥30	≥500	≥26
2	750-1.499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

*El estadio se basa, sobre todo, en el recuento de linfocitos T CD4⁺. El recuento de linfocitos T CD4⁺ tiene preferencia sobre el porcentaje de linfocitos T CD4⁺, y este último solo se tiene en cuenta cuando no se dispone del recuento.

De los Centers for Disease Control and Prevention: Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014, MMWR 63(No RR-3):1-10, 2014.

Tabla 302.2

Estadio 3: infecciones oportunistas definidas en la infección por el VIH

Cáncer de cuello uterino, invasivo [†]
Candidiasis de los bronquios, la tráquea o los pulmones
Candidiasis del esófago
Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
Complejo <i>Mycobacterium avium</i> o <i>Mycobacterium kansasii</i> , diseminado o extrapulmonar
Cryptococcosis, extrapulmonar
Cryptosporidiosis, intestinal crónica (duración >1 mes)
Encefalopatía atribuida al VIH [‡]
Enfermedad por citomegalovirus (diferente del hígado, el bazo o los ganglios), edad de inicio >1 mes
Herpes simple: úlceras crónicas (duración >1 mes) o bronquitis, neumonitis o esofagitis (edad de inicio >1 mes)
Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar
Infecciones bacterianas, múltiples o recurrentes*
Isosporiasis, intestinal crónica (duración >1 mes)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Linfoma, Burkitt (o término equivalente)
Linfoma, inmunoblastico (o término equivalente)
Linfoma, primario, del cerebro
<i>Mycobacterium</i> , otras especies o especies no identificadas, diseminado o extrapulmonar
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> en cualquier foco, pulmonar [†] , diseminado o extrapulmonar
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (conocido anteriormente como <i>Pneumocystis carinii</i>)
Neumonía, recurrente [†]
Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de visión)
Sarcoma de Kaposi
Septicemia por <i>Salmonella</i> , recurrente
Síndrome de emaciación achacable al VIH [‡]
Toxoplasmosis del cerebro, edad de inicio >1 mes

*Solo en niños menores de 6 años.

[†]Solo en adultos, adolescentes y niños de 6 años o más.

[‡]Los criterios diagnósticos sugeridos para estas enfermedades, que podrían ser particularmente importantes para la encefalopatía por el VIH y el síndrome de emaciación por el VIH, se describen en las referencias siguientes: Centers for Disease Control and Prevention: 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age, MMWR 43(No RR-12), 1994; Centers for Disease Control and Prevention: 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults, MMWR 41(No RR-17), 1992.

De los Centers for Disease Control and Prevention: Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014, MMWR 63(No RR-3): 1-10, 2014.

alteraciones de la inmunidad humoral. Se pueden ver otros patógenos, como *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* y otros grampositivos y gramnegativos. Las infecciones graves más comunes en los niños infectados por el VIH son la bacteriemia, la sepsis y la neumonía bacteriana, que representan más del 50% del total de infecciones en estos pacientes. La meningitis, las infecciones del sistema urinario, los abscesos profundos y las infecciones óseas y articulares aparecen con menos frecuencia. Las infecciones recidivantes más leves, como la otitis media, la sinusitis y las infecciones de la piel y partes blandas,

se producen muy a menudo y pueden tener una evolución crónica y presentaciones atípicas.

Las **infecciones oportunistas (IO)** se suelen ver en niños con depresión grave del recuento de linfocitos CD4. En los adultos, suelen representar la reactivación de una infección latente adquirida en fases tempranas de la vida. En contraste, los niños pequeños suelen tener una primoinfección y a menudo muestran una evolución más fulminante de la enfermedad debido a un déficit de inmunidad previa. Además, los bebés de menos de 1 año tienen una mayor incidencia de infecciones oportunistas definitorias del estadio 3 y, por tanto, tasas de mortalidad más elevadas en comparación con los niños mayores y los adultos, incluso con recuentos de CD4 más altos, lo que refleja que el recuento de CD4 puede predecir en exceso la competencia inmunológica de los bebés pequeños. Este principio se aprecia mejor en el caso de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antiguo *Pneumocystis carinii*), la infección oportunista más común en la población pediátrica (v. cap. 271). La incidencia máxima de esta neumonía se produce entre los 3 y los 6 meses de edad, en el contexto de una enfermedad adquirida en el periodo perinatal y no diagnosticada, y la mortalidad más alta corresponde a niños menores de 1 año. Las pautas terapéuticas intensivas han mejorado sustancialmente el pronóstico. Aunque la incidencia global de las IO ha disminuido considerablemente desde la época de la terapia antirretroviral combinada, aún ocurren en pacientes con inmunodepleción grave como resultado de la replicación viral no controlada que acompaña a menudo a pacientes con un cumplimiento terapéutico deficiente.

La presentación clínica clásica de la neumonía por *Pneumocystis* cursa con un comienzo agudo de fiebre, taquipnea, disnea e hipoxemia marcada; en algunos niños, el desarrollo más indolente de hipoxemia puede preceder a otras manifestaciones clínicas o radiográficas. En algunos casos, la fiebre puede estar ausente o ser baja, particularmente en los casos más indolentes. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen consistir en infiltrados intersticiales o enfermedad alveolar difusa, que progresa con rapidez. La radiografía de tórax en algunos casos puede tener hallazgos muy sutiles y puede imitar la apariencia radiológica de la bronquiolitis viral. En ocasiones se ven lesiones nodulares, infiltrados lineales o lobulares o derrames pleurales. El diagnóstico se establece mediante demostración de la presencia de *P. jirovecii* con una tinción apropiada del líquido de lavado broncoalveolar; pocas veces es necesaria una biopsia pulmonar abierta. El lavado broncoalveolar y la biopsia de pulmón abierto han mejorado significativamente la sensibilidad (75-95%) para la prueba de *Pneumocystis* respecto al esputo inducido (20-40%), de forma que, si un esputo inducido es negativo, no excluye el diagnóstico. La prueba de PCR en muestras respiratorias también está disponible y es más sensible que la microscopía, pero también tiene menos especificidad; además, no está ampliamente disponible.

El tratamiento de primera línea para la neumonía por *Pneumocystis* es la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) (15-20 mg/kg/día i.v. de TMP cada 6 horas), con corticoides asociados en enfermedades moderadas y graves, normalmente definido si la PaO₂ es menor de 70 mmHg cuando se respira aire ambiente. Después de la mejoría, el tratamiento con TMP-SMX oral se debe continuar durante un total de 21 días, mientras se disminuye la dosis de corticoides. Un tratamiento alternativo para la neumonía por *Pneumocystis* consiste en la administración intravenosa de pentamidina (4 mg/kg/día). Otras pautas, como la TMP más dapsona, la clindamicina más primaquina o la atovacauna, se emplean como alternativas en los adultos, pero hasta la fecha han sido poco usadas en niños.

Las **micobacterias atípicas (MNT)**, sobre todo el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), pueden causar una enfermedad

diseminada en los niños con VIH que sufren inmunosupresión grave. La incidencia de infección por el MAC en niños mayores de 6 años con menos de 100 linfocitos CD4/ μ l que no han recibido tratamiento antirretroviral se ha estimado hasta en un 10%, pero las terapias combinadas antirretrovirales eficaces, que causan la supresión del virus, han hecho que las infecciones por el MAC sean infrecuentes. La enfermedad diseminada por el MAC se caracteriza por fiebre, malestar general, pérdida de peso y sudoración nocturna; también puede haber diarrea, dolor abdominal y, pocas veces, perforación intestinal o ictericia (debida a la obstrucción de la vía biliar por adenopatías). Los laboratorios pueden identificar anemias significativas. El diagnóstico se establece mediante el aislamiento del MAC en la sangre, la médula ósea o los tejidos; la presencia del MAC solo en las heces no confirma el diagnóstico de infección diseminada. El tratamiento puede reducir los síntomas y prolongar la vida, pero solo es capaz de suprimir la infección si persiste una depleción intensa de linfocitos CD4. El tratamiento debe contener por lo menos dos fármacos: claritromicina (o azitromicina) y etambutol. Un tercer fármaco (rifabutina, rifampicina, ciprofloxacino, levofloxacino o amikacina) se suele añadir para disminuir la aparición de cepas farmacorresistentes. Es necesaria una consideración cuidadosa de las posibles interacciones entre fármacos con los antirretrovirales antes de iniciar el tratamiento contra la infección diseminada por el MAC. Se deben aclarar las susceptibilidades farmacológicas y la pauta terapéutica se ajustará de acuerdo con ellas en caso de respuesta clínica inadecuada al tratamiento. A causa del gran potencial de toxicidad de la mayoría de estos medicamentos, la vigilancia sobre los posibles efectos adversos debe ser continua. De forma menos común, las infecciones por MNT pueden no estar focalizadas en estos pacientes, incluyendo linfadenitis, osteomielitis, tenosinovitis y enfermedad pulmonar.

La candidiasis oral es la **infección micótica** más frecuente entre los niños infectados por el VIH. La suspensión oral de nistatina (2-5 ml cada 6 horas) suele resultar eficaz. El clotrimazol o el fluconazol (3-6 mg/kg/día v.o.) son una alternativa válida. La candidiasis oral progresiva y afecta al esófago hasta en el 20% de los niños con depleción grave de CD4, que muestran síntomas de anorexia, disfagia, vómitos y fiebre. El tratamiento con fluconazol oral durante 7-14 días proporciona en general una mejoría rápida de los síntomas. La fungemia es infrecuente y, cuando aparece, suele deberse a la presencia de catéteres venosos permanentes, y hasta el 50% de los casos pueden deberse a especies *no albicans*. La histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la criptococosis diseminadas son infrecuentes en pacientes pediátricos, pero se pueden encontrar en áreas endémicas.

Las **infecciones parasitarias**, como la criptosporidiosis y la microsporidiosis intestinales, y solo alguna vez la isosporiasis o la giardiasis, son otras infecciones oportunistas causantes de una morbilidad significativa. Aunque estas infecciones intestinales suelen ser enfermedades autolimitadas en huéspedes por lo demás sanos, causan una diarrea crónica grave en niños infectados por el VIH con recuentos bajos de CD4, lo que suele provocar desnutrición. El tratamiento con nitazoxanida ha mejorado parcialmente la diarrea por criptosporidios, pero la reconstitución inmunitaria con TARGA es el factor fundamental para eliminar la infección. Se ha descrito que el albendazol es eficaz contra la mayoría de microsporidios (excluyendo *Enterocytozoon bieneusi*), y la TMP-SMX parece serlo para la isosporiasis.

Las **infecciones víricas**, sobre todo por el grupo de los virus herpes, plantean problemas significativos en los niños infectados por el VIH. El virus del herpes simple (VHS) causa gingivoestomatitis recidivante, que se puede complicar con diseminación cutánea local y a distancia. La primoinfección por el virus de la varicela-zóster (VVZ) (varicela) puede ser prolongada y complicarse con sobreinfecciones bacterianas o diseminación visceral, como neumonitis. Los episodios crónicos, atípicos o recidivantes de herpes zóster suelen ser debilitantes y requieren una terapia prolongada con aciclovir; de forma ocasional, el VVZ ha desarrollado resistencia a este fármaco y ha requerido el uso de foscarnet. La infección diseminada por citomegalovirus puede producirse en presencia de una depleción intensa de linfocitos CD4 (menos de 50/mm³ para mayores de 6 años) y puede afectar a uno o a muchos órganos. Se han comunicado casos de retinitis, neumonitis, esofagitis, gastritis con obstrucción pilórica, hepatitis, colitis y encefalitis, pero esas complicaciones son infrecuentes si se administra TARGA. El ganciclovir y el foscarnet son los fármacos de elección, y suelen administrarse juntos en los niños con retinitis por citomegalovirus potencialmente lesiva para la visión. Las inyecciones intraoculares de foscarnet o los implantes de ganciclovir intraocular junto con valganciclovir oral han sido eficaces en adultos y niños mayores con retinitis por citomegalovirus. El sarampión puede aparecer a pesar de la vacunación y cursar sin el exantema típico. En estos pacientes se suele diseminar al pulmón o el cerebro, con una mortalidad alta. Los niños infectados de VIH con un recuento bajo en CD4 también pueden desarro-

llar una infección diseminada de molusco contagioso cutáneo. Los virus respiratorios, como el virus respiratorio sincitial (VRS) y los adenovirus, pueden presentar síntomas prolongados y una excreción vírica persistente. De forma paralela al aumento de la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en el tracto genital, también se producen más casos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y de neoplasia intraepitelial anal (NIA) en las mujeres adultas infectadas por el VIH-1 que en las que son seronegativas. El riesgo relativo de NIC es 5-10 veces mayor para las mujeres seropositivas para el VIH-1. Para tratar la infección por VPH se utilizan múltiples procedimientos (v. cap. 293), aunque ninguno tiene una eficacia uniforme y la tasa de recidiva es mayor entre las personas infectadas por el VIH-1.

El tratamiento apropiado con agentes antirretrovirales puede dar lugar al **síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI)**, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria aumentada del sistema inmunitario recuperado contra las infecciones oportunistas subclínicas (p. ej., la infección por *Mycobacterium*, la infección por VHS, la toxoplasmosis, la infección por citomegalovirus (CMV), la infección por *Pneumocystis*, la infección por criptococos). Esta condición se observa habitualmente en pacientes con enfermedad progresiva y agotamiento severo de los linfocitos T CD4⁺. Los pacientes con SIRI desarrollan fiebre y empeoramiento de las manifestaciones clínicas de la infección oportuna o nuevas manifestaciones (p. ej., agrandamiento de los ganglios linfáticos, infiltraciones pulmonares), generalmente dentro de las primeras semanas después del inicio de la terapia antirretroviral. A menudo es muy difícil determinar si los síntomas representan el SIRI, el empeoramiento de una infección actual, una nueva infección oportuna o la toxicidad del fármaco. Si el síndrome representa el SIRI, agregar agentes antiinflamatorios no esteroides o corticoides puede aliviar la reacción inflamatoria, aunque el uso de corticoides es controvertido. La inflamación puede tardar semanas o meses en disminuir. En la mayoría de los casos, la continuación del TAR mientras se trata la infección oportuna (con o sin agentes antiinflamatorios) es suficiente. Si se sospecha una infección oportuna antes de iniciar la terapia antirretroviral, se debe iniciar primero el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Sistema nervioso central

La incidencia de afectación del SNC entre los niños con infección perinatal es del 50-90% en los países con escasos recursos, pero mucho más baja en los países con altos ingresos, con una mediana de edad al comienzo de 19 meses. La afectación puede variar de un retraso sutil del desarrollo a una encefalopatía progresiva con pérdida o falta de progreso de los hitos del desarrollo, deterioro cognitivo, alteración del crecimiento encefálico que conduce a una microcefalia adquirida y disfunción motora simétrica. La **encefalopatía** puede ser la manifestación inicial de la enfermedad o presentarse mucho más tarde, cuando se produce una inmunosupresión grave. En caso de progresión, se pueden encontrar una apatía destacada, espasticidad, hiperreflexia y trastornos de la marcha, así como pérdida del lenguaje y de las habilidades motoras finas y/o rudimentarias. La encefalopatía puede progresar de forma intermitente, con períodos de deterioro seguidos de mesetas transitorias estables. Los niños mayores pueden exhibir problemas conductuales y dificultades de aprendizaje. Entre las anomalías asociadas identificadas mediante técnicas de neuroimagen están la atrofia cerebral hasta en el 85% de los niños con síntomas neurológicos, la ventriculomegalia, las calcificaciones de los ganglios basales y, con menor frecuencia, la leucomalacia.

Por fortuna, desde la aparición del TARGA, la incidencia de encefalopatía ha disminuido drásticamente a tasas de tan solo el 0,08% en 2006. Sin embargo, cuando los niños infectados por el VIH pasan por la adolescencia y la edad adulta joven, aparecen otras manifestaciones sutiles de la enfermedad en el SNC, como déficits cognitivos, problemas de atención y trastornos psiquiátricos. Además, el hecho de vivir con una enfermedad crónica a menudo estigmatizante, la pérdida parental asociada y el requerimiento estricto de un cumplimiento terapéutico de por vida complican estos problemas y hacen que sean muy complejos para estos jóvenes, ya que tienden a asumir la responsabilidad de hacerse cargo de su enfermedad como si fueran adultos.

Los signos neurológicos focales y las crisis comitiales son infrecuentes y pueden implicar la coexistencia de otros procesos patológicos, como tumores del SNC, infección oportuna o ictus. El **linfoma del SNC** se puede presentar con signos neurológicos focales nuevos, cefalea, crisis comitiales y alteraciones del nivel de conciencia. Los signos característicos en las pruebas de neuroimagen consisten en la presencia de masas hiperdensas o isodensas, con realce variable tras la administración de contraste, o una masa infiltrante difusa que se realza con contraste. La **toxoplasmosis del SNC** es excepcional en lactantes de corta edad, pero puede ocurrir en los

adolescentes infectados de forma vertical por el VIH y suele asociarse con la presencia de IgG antitoxoplasma en suero como marcador de infección. Otras infecciones oportunistas del SNC son infrecuentes, y entre los agentes causales están el CMV, el virus JC (que provoca **leucoencefalopatía multifocal progresiva**) y el VHS, así como *Cryptococcus neoformans* y *Coccidioides immitis*. Aunque la incidencia verdadera de trastornos cerebrovasculares (ictus hemorrágicos y no hemorrágicos) no está clara, en las series clínicas extensas estaban afectados el 6-10% de los niños.

Aparato respiratorio

Las infecciones recidivantes del aparato respiratorio superior, como la otitis media y la sinusitis, son muy frecuentes. Aunque los patógenos típicos (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) son los más habituales, se pueden encontrar patógenos inusuales en las infecciones crónicas, como *P. aeruginosa*, levaduras y anaerobios, que pueden causar complicaciones como sinusitis invasiva y mastoiditis.

La **neumonía intersticial linfocítica (NIL)** es la anomalía crónica de las vías respiratorias bajas notificada con más frecuencia a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en niños infectados por el VIH; se produce en cerca del 25% de los niños con infección por el VIH, aunque su incidencia ha disminuido desde el uso del TARGA. Es un proceso crónico caracterizado por hiperplasia linfoide nodular en el epitelio bronquial y bronquiolar, que a menudo provoca un bloqueo capilar alveolar progresivo en un plazo de meses o años. Produce un patrón reticulonodular difuso crónico característico en la radiografía de tórax, que se acompaña de forma esporádica de linfadenopatía hilar, lo que permite establecer un diagnóstico de sospecha radiológico antes del inicio de los síntomas. Desde el punto de vista clínico, se observa una aparición insidiosa de taquipnea, tos e hipoxemia leve o moderada, con auscultación normal o estertores mínimos. La enfermedad progresiva se acompaña de hipoxemia sintomática, que suele resolverse con corticoides orales, acompañada por acropaquias. Varios estudios sugieren que la NIL es una respuesta linfoproliferativa a la primoinfección por virus de Epstein-Barr en el contexto de la infección por el VIH. También se asocia a un deterioro inmunológico más lento.

La mayoría de los niños sintomáticos infectados por el VIH sufre al menos un episodio de neumonía durante su enfermedad. *S. pneumoniae* es el patógeno bacteriano más común, pero *P. aeruginosa* y otros gram-negativos pueden aparecer en pacientes en situación terminal y suelen asociarse con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. Pocas veces, las infecciones bacterianas graves de repetición producen bronquiectasias. La neumonía por *Pneumocystis* es la infección oportunitaria más común, pero otros patógenos, como CMV, *Aspergillus*, *Histoplasma* y *Cryptococcus*, pueden causar una enfermedad pulmonar. Las infecciones por virus respiratorios comunes, como el VRS, los virus parainfluenza, gripe y los adenovirus, pueden suceder a la vez, con un curso prolongado y un periodo de excreción vírica amplio a partir del aparato respiratorio. Las tuberculosis pulmonar y extrapulmonar se han descrito con frecuencia progresiva en los niños infectados con el VIH de países con pocos recursos, aunque son mucho más comunes en los adultos infectados por el virus. Debido tanto a las interacciones farmacológicas entre la rifampicina y el ritonavir como parte del tratamiento antirretroviral como a la mala tolerancia del tratamiento combinado con múltiples fármacos, el tratamiento conjunto de la infección tuberculosa y del VIH es especialmente complejo en los niños.

Sistema cardiovascular

La disfunción cardiaca, como la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la dilatación del ventrículo izquierdo, el acortamiento fraccionado disminuido del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca, aparece en el 18-39% de los niños infectados por el VIH en la era previa al TARGA; en los afectados, un porcentaje de CD4 mínimo inferior y una carga viral mayor se asociaban a una función cardíaca más baja. Sin embargo, en una evaluación más actual de niños infectados por el VIH con un TARGA de larga duración se comprobó que los hallazgos ecocardiográficos eran similares a los normales y ninguno tenía una cardiopatía sintomática, lo que sugería que el TARGA ejerce un efecto protector. Lo que aún no está claro es si un aumento de la tasa de enfermedad cardiovascular prematura vista en los adultos se verá también en los niños con hiperlipidemia asociada a la enfermedad o al tratamiento, por lo que se necesitarán estudios para valorar este riesgo. Debido a este riesgo, el control periódico del colesterol y los lípidos, así como la educación en relación con un estilo de vida cardiosaludable, son una parte importante del cuidado del paciente en el VIH pediátrico.

Aparato digestivo y tracto hepatobiliar

Entre las manifestaciones orales de la enfermedad por el VIH hay que citar la candidiasis eritematosa o pseudomembranosa, enfermedad periodontal

(p. ej., gingivitis ulcerosa o periodontitis), enfermedad de las glándulas salivales (tumefacción, xerostomía) y, pocas veces, ulceraciones o leucoplasia oral vellosa con úlceras. La afectación del aparato digestivo es común en los niños con VIH. Varios patógenos pueden causar una enfermedad gastrointestinal, como bacterias (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, MAC), protozoos (*Giardia*, *Cryptosporidium*, *Isospora*, microsporidios), virus (CMV, VHS, rotavirus) y hongos (*Candida*). Las infecciones por el MAC y por protozoos son más graves y prolongadas en los pacientes con depresión intensa de linfocitos CD4. Dichas infecciones pueden ser localizadas o diseminadas y afectar a cualquier parte del aparato digestivo, desde la orofaringe hasta el recto. Las ulceraciones orales o esofágicas, ya sean de origen vírico o idiopáticas, son dolorosas y suelen interferir con la alimentación. La enteropatía del SIDA, un síndrome de malabsorción con atrofia parcial de las vellosidades que no se asocia con patógenos específicos, se ha atribuido a la infección directa del intestino por el VIH. La intolerancia a los disacáridos es frecuente en los niños infectados por el VIH con diarrea crónica.

Los síntomas más comunes de enfermedad gastrointestinal son diarrea crónica o recidivante con malabsorción, dolor abdominal, disfagia y fallo de medro. Es fundamental detectar con rapidez la pérdida de peso o el crecimiento deficiente si no existe diarrea. El trastorno del crecimiento lineal a menudo se correlaciona con el nivel de viremia del VIH. Se debe iniciar la alimentación enteral suplementaria, ya sea por vía oral o mediante sonda nasogástrica nocturna, en los casos con problemas de crecimiento más crónicos. Puede ser necesaria la colocación de una sonda de gastrostomía para la administración del suplemento nutricional en los casos graves. El síndrome de emaciación, definido como una pérdida de más del 10% del peso corporal, no es tan frecuente como el fallo de medro en los pacientes pediátricos. Sin embargo, la malnutrición resultante se asocia con un pronóstico grave. La inflamación hepática crónica es relativamente común y se manifiesta por fluctuaciones de las concentraciones séricas de transaminasas, con o sin colestasis, y muchas veces no hay identificación de un patógeno etiológico. La colecistitis por criptosporidios cursa con dolor abdominal, ictericia y un aumento de la gamma GT. En algunos pacientes, la hepatitis crónica por CMV, las hepatitis B y C o el MAC pueden causar hipertensión portal e insuficiencia hepática. Varios fármacos antirretrovirales u otros medicamentos, como la didanosina (ddI), los inhibidores de la proteasa (IP), la nevirapina (NVP) y la dapsona, también pueden causar una elevación reversible de las transaminasas.

La pancreatitis con aumento de las enzimas pancreáticas, con o sin dolor abdominal, vómitos y fiebre, puede deberse al tratamiento farmacológico (p. ej., con pentamidina, didanosina o estavudina) o, pocas veces, a infecciones oportunistas por microorganismos como MAC o CMV.

Enfermedad renal

La nefropatía es una presentación inusual de la infección por el VIH y es más frecuente en los niños mayores con síntomas. Como posible causa se ha sugerido el efecto directo del VIH sobre las células epiteliales renales, pero los inmunocomplejos, la hiperviscosidad de la sangre (secundaria a hiperglobulinemia) y los fármacos nefrotóxicos son otros factores posibles. Se ha descrito una amplia gama de anomalías histológicas, como glomeruloesclerosis focal, hiperplasia mesangial, glomerulonefritis necrosante segmentaria y enfermedad de cambios mínimos. En general, la forma focal progresa a insuficiencia renal antes de 6-12 meses, pero otras anomalías histológicas en los niños pueden mantenerse estables, sin causar una insuficiencia renal significativa durante períodos prolongados. El **síndrome nefrótico** es la manifestación más frecuente de enfermedad renal pediátrica, con edema, hipoalbuminemia, proteinuria y uremia, y con una presión arterial normal. Los casos refractarios a los corticoides pueden mejorar con ciclosporina. En algunos pacientes se han observado también poliuria, oliguria y hematuria.

Manifestaciones cutáneas

Muchas manifestaciones cutáneas observadas en niños infectados por el VIH son anomalías inflamatorias o infecciosas no exclusivas de esta infección. Estos trastornos tienden a ser más diseminados y responden de forma menos uniforme al tratamiento convencional que en niños no infectados. La dermatitis seborreica o el eczema grave y que no responde al tratamiento pueden ser signos inespecíficos tempranos de infección por el VIH. Los episodios recurrentes o crónicos de VHS, herpes zóster, molusco contagioso, verrugas planas o anogenitales e infecciones por *Candida* son frecuentes y pueden resultar difíciles de controlar.

También son comunes las erupciones alérgicas por fármacos, en especial las relacionadas con los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, y suelen responder a la retirada del fármaco, en ocasiones con

resolución espontánea sin modificar el tratamiento; de forma infrecuente se ha descrito la progresión a síndrome de Stevens-Johnson. La hiperqueratosis epidérmica, con piel escamosa y seca, aparece con frecuencia, y en fases posteriores de la enfermedad se puede observar pelo ralo o alopecia parcial o total.

Enfermedades hematológicas y malignas

Se observa anemia en un 20-70% de los niños infectados por el VIH, más a menudo en los que tienen SIDA. La anemia se puede deber a infección crónica, a una nutrición deficiente, a factores autoinmunitarios, a enfermedades relacionadas con virus (p. ej., síndrome hemofagocítico, aplasia eritrocitaria por parvovirus B19) o a efectos adversos de los fármacos (p. ej., ZDV).

Se produce leucopenia en casi un 30% de los niños con VIH que no reciben tratamiento, y suele producirse neutropenia. Los múltiples medicamentos que se usan para el tratamiento o prevención de las infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis* (TMP-SMX), MAC y CMV (ganciclovir), o los fármacos antirretrovirales (ZDV), también pueden causar leucopenia y/o neutropenia. En los casos en los que no es posible modificar la terapia, puede ser necesario el tratamiento subcutáneo con factor estimulador de las colonias de granulocitos.

Se ha descrito trombocitopenia en el 10-20% de los pacientes. La etiología puede ser inmunológica (es decir, inmunocomplejos circulantes o anticuerpos contra las plaquetas), menos frecuentemente relacionada con toxicidad farmacológica o idiopática. La terapia antirretroviral puede revertir la trombocitopenia en pacientes sin TAR previo. En el caso de trombocitopenia grave mantenida (menos de 10.000 plaquetas/ μ l), la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o inmunoglobulina anti-D produce mejoría temporal en la mayoría de los pacientes que toman TAR. Si estas medidas no son eficaces, un ciclo de corticoides puede ser una alternativa, pero se debe consultar con un hematólogo. El déficit de factores de coagulación (factores II, VII, IX) no es infrecuente en los niños con enfermedad avanzada por VIH, y muchas veces se corrige sin dificultad mediante la administración de vitamina K. En algunos niños con VIH se ha observado una nueva enfermedad del timo. Se ha visto que estos pacientes tenían unos quistes tímicos multiloculares característicos asintomáticos en el mediastino anterior. El examen histológico muestra cambios focales quísticos, hipoplásia folicular y plasmocitosis difusa con células gigantes multinucleadas. El tratamiento con TARGA puede lograr la resolución, y en algunos casos se ha producido una involución espontánea.

Las enfermedades malignas se han descrito pocas veces en los niños infectados por el VIH y solo representan el 2% de las enfermedades definitorias de SIDA. El linfoma no Hodgkin (incluyendo el linfoma Burkitt), el linfoma primario del SNC y el leiomiosarcoma son las neoplasias encontradas con más frecuencia entre los niños infectados por el VIH. El virus de Epstein-Barr se asocia con la mayoría de los linfomas y con todos los leiomiosarcomas (v. cap. 281). El sarcoma de Kaposi, causado por el virus herpes humano 8, aparece a menudo entre los adultos infectados por el VIH, pero es excepcional en los niños con VIH en países con abundantes recursos (v. cap. 284).

DIAGNÓSTICO

Todos los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH dan resultados positivos en la prueba de detección de anticuerpos al nacer, debido a la transferencia pasiva de dichos anticuerpos maternos contra el virus a través de la placenta durante la gestación, por ello los anticuerpos no deben ser usados para establecer el diagnóstico del VIH en lactantes. La mayoría de los lactantes no infectados sin exposición permanente (p. ej., los no amamantados) pierde los anticuerpos maternos entre los 6-18 meses de edad y se denominan seroconversores. Como una pequeña parte de lactantes no infectados mantiene resultados positivos para los anticuerpos contra el VIH hasta los 24 meses de edad, dicho resultado positivo para anticuerpos IgG (incluidas las pruebas rápidas) no es válido para establecer un diagnóstico definitivo de infección por VIH en lactantes menores de esa edad. La presencia de IgA o IgM anti-VIH en la circulación del lactante puede indicar infección, ya que estas clases de inmunoglobulinas no atraviesan la placenta. Sin embargo, los análisis de IgA y de IgM anti-VIH han sido insensibles e inespecíficos, por lo que no son útiles para su uso clínico. En cualquier niño mayor de 24 meses, la demostración de anticuerpos IgG contra el VIH, por el resultado positivo repetido del inmunooanálisis enzimático y la confirmación con PCR del VIH establece el diagnóstico de infección por el VIH. En los bebés amamantados, se debería realizar el análisis de anticuerpos 12 semanas después de interrumpir la lactancia para identificar a los que se infectan al final de esta por la madre con VIH. Algunas enfermedades (p. ej., sífilis, enfermedades autoinmunitarias) pueden causar resultados falsos positivos

o indeterminados. En estos casos se deben realizar pruebas diagnósticas virales específicas (v. más adelante).

En la actualidad se dispone de varias pruebas rápidas para el VIH, con sensibilidad y especificidad mejores que las del inmunooanálisis enzimático estándar. Muchas de esas pruebas nuevas solo requieren un paso, lo que permite comunicar los resultados en menos de media hora. La realización de pruebas rápidas para el VIH durante el parto o justo después de este es crucial para la asistencia de los recién nacidos expuestos al VIH, en los que la situación materna respecto al virus no se conoce durante el embarazo. Una prueba rápida positiva en la madre tiene que ser confirmada con una segunda prueba rápida diferente (que analizan diferentes anticuerpos asociados al VIH) o por una PCR del ARN del VIH (carga viral). Dada la detección temprana del VIH mediante ELISA de cuarta generación (antígeno p24 más anticuerpos IgG e IgM frente a VIH-1 y VIH-2), los Western blot no son apropiados para confirmar la prueba, porque las pruebas de cuarta generación pueden ser positivas antes de que la Western blot sea positiva (es decir, en una infección aguda). En los lactantes con riesgo de inflamación por el VIH-2 (p. ej., nacidos de una mujer infectada por el VIH en la zona occidental de África o que tiene una pareja VIH positiva de África occidental) puede usarse una prueba rápida para detectar tanto el VIH-1 como el VIH-2. Sin embargo, si la prueba del VIH es negativa o si la inmunotransferencia de Western no muestra un patrón inusual, deberá plantearse la realización de otras pruebas. Además, deben someterse a un análisis de PCR para el ADN específico del VIH-2; esta prueba tiene muy baja disponibilidad.

Los análisis diagnósticos virológicos, como la PCR para ADN o ARN del VIH son mucho más útiles en los lactantes de corta edad y permiten un diagnóstico definitivo en la mayoría de los lactantes infectados de 1-4 meses (tabla 302.3). A los 4 meses de edad, la PCR del VIH identifica a todos los lactantes infectados que no toman leche materna. Históricamente, la prueba de PCR del ADN del VIH era el ensayo virológico preferido por encima de la prueba de PCR del ARN del VIH en los países desarrollados para los lactantes más pequeños, debido a que se pensaba que el detector de las infecciones adquiridas intraparto en el primer mes de vida era una ventaja modesta para la PCR del ADN. El uso perinatal de la profilaxis con TAR (ya sea de un solo fármaco o de una combinación) para prevenir la transmisión vertical no ha afectado el valor predictivo de las pruebas de diagnóstico viral. La prueba de PCR del ADN del VIH aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) ya no está disponible comercialmente en Estados Unidos, pero existen otras pruebas; sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de ADN del VIH-1 no comerciales (que utilizan reactivos de laboratorio individuales) pueden diferir de la sensibilidad y la especificidad de la prueba comercial aprobada por la FDA. La PCR del ARN del VIH también tiene una mayor sensibilidad para el VIH que no es del subtipo B (poco frecuente en Estados Unidos). Casi el 40% de los recién nacidos infectados tiene pruebas positivas en los primeros 2 días de vida, y más del 90% es positivo a las 2 semanas de edad. Los análisis de la PCR del ARN de VIH en plasma, que detectan la replicación vírica, pueden ser igual de sensibles que la PCR del ADN para el diagnóstico precoz. Tanto la PCR del ADN como la PCR del ARN están aceptadas como pruebas en lactantes. Los análisis disponibles en el mercado para el VIH-1 no están diseñados para

Tabla 302.3 Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH

PRUEBA	COMENTARIO
PCR del ADN del VIH	Tradicionalmente prueba de elección para diagnosticar la infección por el subtipo B del VIH-1 en lactantes y niños menores de 24 meses; muy sensible y específica a las 2 semanas de edad y disponible; se realiza en células mononucleares de sangre periférica. Teóricamente puede haber falsos negativos en las infecciones del subtipo no B del VIH-1. Tradicionalmente se prefiere esta prueba en lactantes pequeños
PCR del ARN del VIH	Prueba preferida para las infecciones por el subtipo no B del VIH-1. Sensibilidad y especificidad similar a la PCR de ADN del VIH en lactantes y niños menores de 24 meses

PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Datos de la American Academy of Pediatrics, Committee of Pediatrics AIDS: Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States, *Pediatrics* 120:e1547-e1562, 2007.

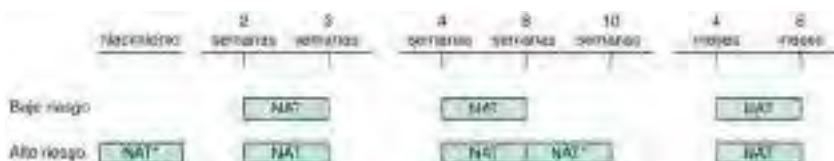


Fig. 302.4 Programas de pruebas virológicas recomendados para los lactantes expuestos al VIH por el riesgo de transmisión perinatal del VIH. Bajo riesgo: los lactantes nacidos de madres que recibieron la terapia antirretroviral estándar durante el embarazo con una supresión viral sostenida (definida normalmente como un nivel de ARN del VIH confirmado por debajo de los límites inferiores de detección de un ensayo ultrasensible) y sin preocupaciones relacionadas con la adherencia materna. Mayor riesgo: los lactantes nacidos de madres que viven con el VIH que no recibieron atención prenatal, no recibieron antirretrovirales antes del parto o durante el parto, recibieron solo medicamentos antirretrovirales durante el parto, iniciaron la terapia antirretroviral a finales del embarazo (a finales del 2.^º o 3.^º trimestre), se les diagnosticó una infección aguda por VIH durante el embarazo o tuvieron cargas virales detectables de VIH cerca del momento del parto, incluidos aquellos que recibieron medicamentos antirretrovirales combinados y no tuvieron una supresión viral sostenida. *Para los lactantes de mayor riesgo se debe considerar la posibilidad de realizar pruebas de diagnóstico virológico adicionales al nacer y de 2 a 4 semanas después del cese de la profilaxis antirretroviral (es decir, de 8 a 10 semanas de vida). PAN, prueba de ácido nucleico. (Del Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Consultado el 13/1/18, Fig. 1.)

cuantificar el ARN del VIH-2 y, por tanto, no deben usarse para monitorizar a los pacientes con dicha infección.

La prueba diagnóstica virológica se debe realizar en las primeras 12-24 horas de vida, especialmente para los lactantes de alto riesgo (p. ej., en aquellos cuya madre no tiene una supresión viral mantenida, un inicio tardío del TARGA o un diagnóstico de VIH agudo durante el embarazo); esta prueba puede identificar a casi el 40% de los niños infectados por el VIH. Parece que muchos de estos niños presentan una progresión más rápida de su enfermedad y necesitan una terapia más agresiva. Los datos sugieren que, si se instaura el TAR en dicho momento, el resultado esperable será mucho mejor. En los niños expuestos con pruebas serológicas negativas a los 1-2 días de vida deben realizarse pruebas adicionales a las 2-3 semanas de vida, a las 4-8 semanas de vida y a los 4-6 meses de vida. Para los lactantes de alto riesgo se debe considerar realizar pruebas diagnósticas adicionales en las semanas 2-4 después del cese de la toma de profilaxis ARV (p. ej., a las 8-10 semanas de vida) (fig. 302.4). Un análisis virológico positivo (es decir, con detección del VIH mediante PCR) sugiere una infección por el VIH y se debe confirmar por una prueba repetida en una segunda muestra, tan pronto como sea posible, porque puede producirse un falso positivo. Por tanto, el diagnóstico de infección por el VIH se puede establecer con dos pruebas virológicas positivas realizadas en muestras de sangre distintas. La infección por el VIH puede ser presumiblemente descartada en lactantes no amamantados con dos o más pruebas virológicas negativas (una cuando el lactante es mayor de 14 días y otra cuando es mayor de 4 semanas) o una prueba virológica negativa (p. ej., prueba de ácido nucleico [PAN] [ADN o ARN]) a la edad de 8 semanas o una prueba negativa de anticuerpos a la edad de 6 meses. La exclusión definitiva de la infección por el VIH en los lactantes no amamantados se basa en dos o más pruebas virológicas negativas, con una obtenida a la edad de 1 mes o más y otra a la edad 4 meses o más, o dos pruebas de anticuerpos contra el VIH negativas de muestras separadas obtenidas a la edad 6 meses o más. Algunos expertos recomiendan que se documente la serorreversión mediante pruebas de anticuerpos a los 12-18 meses de edad; en los lactantes de bajo riesgo con el virus del subtipo B es probable que esto no sea necesario, pero se debe considerar seriamente la posibilidad de realizar pruebas de anticuerpos en lactantes de alto riesgo o infectados con virus que no son del subtipo B.

TRATAMIENTO

El tratamiento disponible en la actualidad no erradica el virus ni cura al paciente, solo suprime el virus durante períodos prolongados y transforma el curso de la enfermedad en un proceso crónico. Las decisiones sobre un posible TAR para pacientes pediátricos con el VIH se basan en la magnitud de la replicación viral (es decir, la carga viral), el recuento o el porcentaje de linfocitos CD4 y la situación clínica. Puesto que el TARGA cambia conforme se introducen nuevos fármacos, las decisiones deben tomarse en consulta con un experto en infección pediátrica por el VIH. La monitorización de la carga viral en plasma y la medición de los valores de CD4 han hecho posible la aplicación de estrategias terapéuticas racionales para la supresión vírica y también la evaluación de la eficacia de una combinación farmacológica concreta. Los principios siguientes forman la base del TARGA:

1. La replicación ininterrumpida del VIH causa una destrucción del sistema inmunitario y una progresión hacia el SIDA.
2. La magnitud de la carga viral predice la velocidad de progresión de la enfermedad y el recuento de linfocitos CD4 refleja el riesgo de infecciones oportunistas y de complicaciones de la infección por el VIH.

3. Las combinaciones del TARGA, que consisten al menos en tres fármacos con dos mecanismos de acción diferentes, deberían ser la pauta inicial. El tratamiento combinado potente que suprime la replicación del VIH hasta un nivel no detectable restringe la selección de mutantes resistentes a los TAR; las cepas resistentes a los fármacos son el principal factor que limita el éxito de la supresión vírica y el retraso en la progresión de la enfermedad.
4. El objetivo de una supresión sostenida de la multiplicación del VIH se consigue mejor mediante el inicio simultáneo de varios TAR combinados a los que el paciente no haya sido expuesto antes y que no exhiban resistencia cruzada con los medicamentos que le han sido administrados previamente.
5. Las interacciones y toxicidades entre fármacos debe ser mínima.
6. La adherencia al complejo régimen de fármacos es crucial para obtener un resultado exitoso.

El aumento de datos ha mostrado un beneficio en los estudios con adultos para comenzar el tratamiento antes, lo que ha llevado a recomendaciones para tratar antes también en los niños. Hay datos sólidos del Children with HIV Early Antiretroviral (CHER) que apoyan el tratamiento de todos los lactantes de menos de 12 meses de edad, independientemente de los síntomas clínicos, la carga viral o el recuento de CD4 del estudio. Se recomienda un tratamiento urgente para los niños de mayor edad con infecciones oportunistas en la etapa 3 o con supresión inmunológica. El tratamiento también se recomienda para los demás niños. En raras ocasiones puede ser necesario aplazar el tratamiento caso por caso basándose en factores clínicos o psicosociales que puedan afectar la adherencia de los cuidadores y el niño.

Tratamiento combinado

En enero de 2019, la FDA aprobó 20 fármacos individuales del TAR, con 21 comprimidos de fórmulas combinadas, así como dos potenciadores farmacocinéticos, para el uso en adultos y adolescentes infectados por el VIH. De estos, 19 fueron aprobados, o al menos alguna parte, para la población pediátrica (0-12 años), con muchos, aunque no todos, disponibles en solución líquida, en polvo o en pequeños comprimidos o cápsulas (tabla 302.4). Los fármacos del TAR se clasifican según su mecanismo de acción: prevenir la entrada del virus en los linfocitos T CD4⁺, como la capacidad para inhibir las enzimas de la transcriptasa inversa del VIH o de la proteasa, o inhibir la integración del virus en el ADN humano. Dentro de los inhibidores de la transcriptasa inversa se puede establecer otra subdivisión: **inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (o nucleotídicos) (ITIN)** e **inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN)** (v. fig. 302.3). Los ITIN tienen una estructura similar a la de los constituyentes fundamentales del ADN (p. ej., la timidina y la citosina). Al incorporarse en el ADN actúan como finalizadores de cadena y bloquean una mayor incorporación de nucleosídos, lo que evita la síntesis de ADN vírico. Entre los ITIN, los análogos de la timidina (estavudina y zidovudina) se encuentran en concentraciones más altas en las células activadas o en división (produciendo más del 99% de los viriones del VIH), y los análogos no timidínicos (didanosina, lamivudina) son más activos sobre las células en reposo, que representan menos del 1% de la población, pero pueden servir como un reservorio de VIH. Se cree que la supresión de la replicación en ambas poblaciones es un componente significativo del control vírico a largo plazo. Los ITINN (p. ej., nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina) actúan de forma diferente a los ITIN. Se adhieren a la transcriptasa inversa y producen un cambio conformacional, lo que reduce la actividad de la enzima. Los **inhibidores de**

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NUCLEOSÍDICOS/NUCLEOTÍDICOS		Efectos adversos asociados a esta clase: acidosis láctica con esteatosis hepática, sobre todo en agentes antiguos de esta clase Frecuentes: náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, cefalea, diarrea, exantema Menos frecuentes: hipersensibilidad, que puede ser mortal Raros: acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, pancreatitis, elevación de los triglicéridos e infarto de miocardio	Puede darse con alimentos Se debe realizar cribado genético para HLAB*5701 antes del inicio del tratamiento con ABC. Si la prueba es positiva, evitar ABC. No reiniciar ABC en pacientes con síntomas similares a hipersensibilidad (p. ej., síntomas pseudogripiales)
Abacavir (ABC): comprimidos: 300 mg; solución oral: 20 mg/ml Trizivir: combinación de zidovudina (ZDV), lamivudina, ABC (300, 150, 300 mg) Epzicom: combinación de lamivudina, ABC (300, 600 mg) Triumeq: combinación de ABC, lamivudina, dolutegravir (600, 300, 50 mg)	Niños: ≥3 meses a 13 años: 8 mg/kg/dosis cada 12 horas (dosis máxima: 300 mg cada 12 horas) >25 kg: 300 mg cada 12 horas Niños con recuento estable de CD4 y carga viral indetectable >6 meses mientras toman ABC pueden tomar 16 mg/kg una vez al día (máximo 600 mg) Adolescentes y adultos: 600 mg una vez al día Trizivir (>40 kg): 1 comprimido cada 12 horas Epzicom (>25 kg): 1 comprimido una vez al día Triumeq: 1 comprimido una vez al día		
Didanosina (ddl): polvo para solución oral (preparado con solución de antiácido): 10 mg/ml	2 semanas a <3 meses: 50 mg/m ² /dosis cada 12 horas 3-8 meses: 100 mg/m ² /dosis cada 12 horas >8 meses: 120 mg/m ² /dosis (máximo de 200 mg/dosis) cada 12 horas Adolescentes (>13 años) y adultos <60 kg: 250 mg una vez al día >60 kg: 400 mg una vez al día (para aumentar el cumplimiento)	Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos Menos frecuentes: pancreatitis, neuropatía periférica, anomalías de los electrolitos, acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, despigmentación retiniana	Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad hasta en un 50%. Tomar 30 minutos antes o 2 horas después de las comidas. Los comprimidos disueltos en agua son estables durante 1 horas (4 horas en solución tamponada) Interacciones farmacológicas: los antiácidos/antagonistas del ácido gástrico pueden aumentar la biodisponibilidad; puede disminuir la absorción de fluoroquinolonas, ganciclovir, ketoconazol, itraconazol, dapsona y algunos inhibidores de proteasas. La combinación con d4T aumenta la toxicidad; también frecuente si se combina con tenofovir Nota: debido al aumento de los efectos secundarios en comparación con otros ITIN, el ddl ya no se recomienda para el tratamiento del VIH en niños en Estados Unidos
Didanosina con cubierta entérica: cápsulas, liberación retardada: 125, 200, 250, 400 mg; genérico: 200, 250, 400 mg Emtricitabina (FTC): cápsulas: 200 mg; solución oral: 10 mg/ml Truvada: combinación de FTC, tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (200, 300 mg) Truvada de baja potencia: combinación de FTC/TDF (100, 150 mg); (133, 200 mg); (167, 250 mg) Atripla: combinación de FTC, TDF, efavirenz (EFV) (200, 300, 600 mg) Descovy: combinación de FTC, tenofovir disoproxil alafenamida (TAF) (200, 25 mg) Complera: combinación de FTC, TDF, rilpivirina (RPV) (200, 300, 25 mg) Odefsey: combinación de FTC, TAF, RPV (25, 200, 25 mg) Stribild: combinación de FTC, TDF, elvitegravir (EVG), cobicistat (COBI) (200, 300, 150, 150 mg) Genvoya: combinación de FTC, TAF, EVG, COBI (200, 10, 150, 150 mg) Biktarvy: combinación de bictegravir (BIC), FTC, TAF (50, 200, 25 mg)	20-25 kg: 200 mg una vez al día 25-60 kg: 250 mg una vez al día ≥60 kg: 400 mg una vez al día Lactantes: 0-3 meses: 3 mg/kg una vez al día Niños ≥3 meses a 17 años, solución oral: 6 mg/kg (máx. 240 mg) una vez al día >33 kg, adolescentes y adultos: 200 mg en cápsulas o 240 mg en solución una vez al día Truvada, Descovy, Atripla, Complera, Stribild, Genvoya o Biktarvy: dosis adulta: 1 comprimido diario	Igual que ddl Frecuentes: cefalea, insomnio, diarrea, náuseas, decoloración cutánea Menos frecuentes: acidosis láctica con esteatosis hepática, neutropenia	Igual que ddl El paciente debe hacerse pruebas para el virus de la hepatitis B (VHB) porque se puede producir una exacerbación del VHB cuando se finaliza la emtricitabina Puede administrarse sin relación con los alimentos. La solución oral debe refrigerarse si la temperatura es mayor de 25 °C El COBI es un potenciador (agente potenciador) de la farmacocinética que se utiliza para optimizar los niveles del fármaco; no es intercambiable con ritonavir. Puede alterar la secreción tubular renal de Cr, dando lugar a una Cr elevada con una FGR normal. Obsérvese que la solución oral es menos biodisponible y tiene una dosis máxima de 240 mg, mientras que la dosis máxima para las cápsulas es de 200 mg

(Continúa)

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Lamivudina (3TC): comprimidos: 150 (ranurado), 300 mg (Epivir, genérico), 100 mg (Epivir HBV). Solución: 5 mg/ml (Epivir HBV), 10 mg/ml (Epivir). Combivir: combinación de ZDV, lamivudina (300, 150 mg). Combinación de Trizivir, Epzicon y Triumeq (v. abacavir). Symfi Lo, combinación de 3TC, TDF, EFV (300, 300, 400 mg).	Neonatos (≥ 32 semanas de edad gestacional hasta 4 semanas de edad para los bebés a término): 2 mg/kg/dosis cada 12 horas ≥ 4 semanas a <3 meses: 4 mg/kg/dosis cada 12 horas ≥ 3 meses a <3 años: 5 mg/kg/dosis cada 12 horas (máx. 150 mg) ≥ 3 años: 5 mg/kg/dosis cada 12 horas (máx. 150 mg) o 10 mg/kg/dosis una vez al día (máx. 300 mg) Para ≥ 14 kg con comprimido con ranura (150 mg) 14 a <20 kg: 75 mg cada 12 horas o 150 mg al día (si >3 años) ≥ 20 hasta <25 kg: 75 mg AM y 150 mg PM o 225 mg al día (si >3 años) ≥ 25 kg: 150 mg cada 12 horas o 300 mg al día Los niños ≥ 3 años si se encuentran clínicamente estables durante 36 semanas con una carga viral indetectable y un recuento estable de linfocitos CD4 T deben cambiar a 1 dosis diaria de lamivudina (solución oral o comprimidos) en vez de 2 dosis al día Adolescentes y adultos: Combivir (>30 kg), Trizivir (>40 kg): 1 comprimido cada 12 horas Epzicom (>25 kg): 1 comprimido al día Triumeq (>40 kg): 1 comprimido al día Symfi Lo (>35 kg): 1 comprimido al día 14 días y <30 kg: 1 mg/kg/dosis cada 12 horas >30 kg: 30 mg cada 12 horas	Frecuentes: cefalea, náuseas Menos frecuentes: pancreatitis, neutropenia, neuropatía periférica, acidosis láctica con esteatosis hepática, lipodistrofia	Sin restricciones con la comida. Realizar cribado de virus de la hepatitis B (VHB) porque se puede producir una exacerbación del VHB al retirar la lamivudina. La mutación M184V de este fármaco disminuye la aptitud viral y puede ser ventajoso para mantener la inducción de la hipersusceptibilidad a AZT.
Estavudina (d4T): cápsulas: 15, 20, 30, 40 mg; solución: 1 mg/ml		Frecuentes: cefalea, náuseas, hiperlipidemias y lipodistrofia Menos frecuentes: neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, esteatosis hepática	Sin restricciones con la comida. No debería administrarse con ZDV debido al antagonismo virológico. Mayor incidencia de acidosis láctica. Aumenta su toxicidad si se combina con ddl. Nota: debido al aumento de los efectos secundarios en comparación con otros ITIN, el d4T ya no se recomienda para el tratamiento del VIH en niños en Estados Unidos.
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF): comprimidos: 150, 200, 250, 300 mg; solución en polvo: 40 mg por cada gramo de polvo. Truvada: combinación de FTC, TDF (200, 300 mg). Truvada de baja potencia: combinación de FTC/TDF (100, 150 mg); (133, 200 mg); (167, 250 mg). Atripla: combinación de FTC, TDF, EFV (200, 300, 600 mg). Complera: combinación de FTC, TDF, RPV (200, 300, 25 mg). Stribild: combinación de FTC, TDF, EVG, COBI (200, 300, 150, 150 mg). Symfi Lo: combinación de 3TC, TDF, EFV (300, 300, 400 mg).	2 a <12 años: 8 mg/kg/dosis una vez al día >12 años y 35 kg, adolescentes >12 años y 35 kg y adultos: 300 mg una vez al día Truvada, Atripla, Complera, Symfi Lo y Stribild: 1 comprimido al día Peso de pacientes para ≥ 2 años y ≥ 17 kg: 17 hasta <22 kg: 150 mg al día 22 hasta <28 kg: 200 mg al día 28 a <35 kg: 250 mg al día ≥ 35 kg: 300 mg al día	Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea Menos frecuentes: acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, disminución de densidad ósea, toxicidad renal	Las comidas ricas en grasas aumentan la absorción. La coadministración con ddl puede incrementar la toxicidad por esta, puede disminuir la concentración de atazanavir (ATV) y, por tanto, se requiere refuerzo con ritonavir. El ATV y el lopinavir (LPV) aumentan los niveles de TDF y su potencial toxicidad. Realizar cribado de VHB antes de dar TDF, dado que al retirarlo puede producir una exacerbación de la infección de la hepatitis.

Tabla 302.4

Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Tenofovir alafenamida (TAF) Descovy: combinación de TAF, FTC (25, 200 mg) Genvoya: combinación de TAF, FTC, EVG, COBI (10, 200, 150, 150 mg) Odefsey: combinación de FTC, TAF, RPV (25, 200, 25 mg) Biktarvy: combinación de BIC, FTC, TAF (50, 200, 25 mg)	Adolescentes (≥ 13 años, ≥ 35 kg): Descovy, Genvoya u Odefsey: 1 comprimido diario Biktarvy: ≥ 18 años 1 comprimido diario; >12 a 18 años y >35 kg dosis en investigación 1 comprimido diario basado en datos limitados	Frecuentes: dolor de cabeza, diarrea, náuseas o aumento de los lípidos séricos	Una nueva versión del TDF que tiene menos toxicidad renal y ósea Se deben realizar pruebas de detección del VHB antes de administrar el TAF, ya que se puede producir una exacerbación de la hepatitis cuando se suspende el TAF Se concentra en las células más que el TDF, por lo que no está aprobado para las mujeres embarazadas debido a la falta de datos
Zidovudina (AZT, ZDV): cápsulas: 100 mg; comprimidos: 300 mg; suspensión: 10 mg/ml; inyección intravenosa: 10 mg/ml (todo disponible en genéricos) Combivir: combinación de ZDV, lamivudina (300, 150 mg) Trizivir: combinación de ZDV, lamivudina, ABC (300, 150, 300 mg)	Profilaxis de bajo riesgo: <u>≥ 35 semanas de gestación al nacimiento:</u> Desde el nacimiento hasta las 4-6 semanas: 4 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas (o 3 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas) <u>≥ 30 a <35 semanas de edad gestacional al nacimiento:</u> Desde el nacimiento hasta las 2 semanas: 2 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas (o 1,5 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas) ENTONCES 2 semanas a 4-6 semanas de edad: 3 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas (o 2,3 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas) <u><30 semanas de gestación al nacer:</u> Desde el nacimiento hasta la edad de 4-6 semanas: 2 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas (o 1,5 mg/kg/dosis i.v. cada 12 horas) Profilaxis de alto riesgo y tratamiento: <u>≥ 35 semanas de gestación al nacer:</u> Desde el nacimiento hasta las 4 semanas de edad: 4 mg/kg/ dosis v.o. cada 12 horas ENTONCES Edad >4 semanas: 12 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas <u>≥ 30 a <35 semanas de gestación al nacer:</u> Desde el nacimiento hasta las 2 semanas de edad: 2 mg/kg/ dosis v.o. cada 12 horas ENTONCES 2 semanas a 6-8 semanas de edad: 3 mg/kg/dosis vía oral cada 12 horas ENTONCES Edad $>6-8$ semanas: 12 mg/kg/ dosis v.o. cada 12 horas <u><30 semanas de gestación al nacer:</u> Desde el nacimiento hasta las 4 semanas de edad: 2 mg/kg/ dosis v.o. cada 12 horas ENTONCES 4 semanas a 8-10 semanas de edad: 3 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas ENTONCES Edad $>8-10$ semanas: 12 mg/kg/ dosis v.o. cada 12 horas <u>Lactantes >4 kg y ≥ 4 semanas posparto y niños:</u> 4 kg a <9 kg: 12 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas 9 kg a <30 kg: 9 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas >30 kg, adolescentes y adultos: 300 mg cada 12 horas Dosisificación alternativa de la superficie corporal: 180-240 mg/m ² /dosis v.o. cada 12 horas Combivir o Trizivir: 1 comprimido cada 12 horas	Frecuentes: mielosupresión (p. ej., anemia macrocítica, neutropenia), cefalea, náuseas, vómitos, anorexia Menos frecuentes: toxicidad hepática, acidosis láctica con esteatosis hepática, miopatía, lipodistrofia	Puede administrarse con las comidas Interacciones farmacológicas: no debe administrarse con d4T o doxorrubicina La rifampicina puede incrementar el metabolismo La cimetidina, el fluconazol y el ácido valproico pueden disminuir el metabolismo El ganciclovir, el IFN- α y la ribavirina aumentan la toxicidad de ZDV Único antiviral actualmente con fórmula intravenosa

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEOSÍDICOS			
Efavirenz (EFV): cápsulas: 50, 200 mg; comprimidos: 600 mg Atripla: combinación de EFV, FTC, TDF (600, 200, 300 mg) Symfi Lo: combinación de 3TC, TDF, EFV (300, 300, 400 mg)	Niños <3 años: consultar con un experto Niños ≥3 años: 10 a <15 kg: 200 mg/día 15 a <20 kg: 250 mg/día 20 a <25 kg: 300 mg/día 25 a <32,5 kg: 350 mg/día 32,5 a <40 kg: 400 mg/día ≥40 kg: 600 mg/día o 367 mg/m ² de área de superficie corporal Atripla (>40 kg, dosis para adultos): 1 comprimido diario Symfi Lo (>35 kg, dosis para adultos): 1 comprimido diario	Efectos adversos asociados a esta clase: exantema, de leve a grave, por lo general en las primeras 6 semanas. Interrumpir el fármaco en caso de exantema grave (con ampollas, descamación, afectación muscular o fiebre) Frecuentes: exantema, síntomas del SNC (p. ej., sueños anómalos, alteración de la concentración, insomnio, depresión, alucinaciones) Menos frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas; potencialmente teratógeno, prolongación de QT (cuidado con otros medicamentos que prolonguen el QT), falsos positivos en algunas pruebas de cannabinoides o benzodiacepinas	Las cápsulas pueden abrirse para mezclarse con los alimentos Administrarse por la noche antes de acostarse con el estómago vacío para minimizar los efectos secundarios del SNC Tomarlo con comida, especialmente con alimentos grasos, puede aumentar la absorción e incrementar los efectos secundarios del SNC Interacciones farmacológicas: el efavirenz induce/inhibe las enzimas del CYP3A4 y aumenta el aclaramiento de los fármacos metabolizados por esta vía (p. ej., antihistamínicos, sedantes e hipnóticos, cisaprida, ergotamínicos, warfarina, etinilestradiol) y otros antirretrovirales (inhibidores de la proteasa). Los fármacos que inducen el CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, rifampicina, rifabutina) disminuyen la concentración de efavirenz. La concentración de claritromicina disminuye con el EFV y se debería considerar la azitromicina Úsese con precaución en las adolescentes con potencial reproductivo debido a su posible teratogenicidad Evitar su uso en personas con antecedentes de problemas psiquiátricos o problemas actuales y usarlo con precaución en adolescentes y adultos jóvenes debido a los posibles efectos secundarios afectivos, incluido el aumento de la tendencia al suicidio Administrar siempre seguido de una comida para la absorción; tomarlo con el estómago vacío disminuye la absorción en un 50% Los comprimidos pueden dispersarse en agua Inductor de enzimas del CYP3A4 e inhibidor de CYP2C9 y CYP2C19 causando múltiples interacciones que deben ser consideradas antes de iniciar ETR. Debería no administrarse en combinación con TPV, FPV, ATV u otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleotídicos

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Nevirapina (NVP): comprimidos: 200 mg; comprimidos de liberación extendida (XR): 100, 400 mg; suspensión: 10 mg/ml	<p>Profilaxis de alto riesgo: Serie de 3 dosis para lactantes de alto riesgo >32 semanas de gestación al nacer (incluyendo aquellos nacidos de madres que no toman TARGA) NOTA: LAS DOSIS SON UNA DOSIS PLANA, NO POR KG Intervalos de dosificación: 48 horas desde el nacimiento, 48 horas después de la primera dosis, 96 horas después de la segunda dosis Peso al nacer 1,5-2 kg: 8 mg/dosis v.o. Peso al nacer >2 kg: 12 mg/dosis v.o.</p> <p>Tratamiento (incluyendo profilaxis de alto riesgo con terapia empírica):</p> <p><u>≥37 semanas de gestación al nacer:</u> Desde el nacimiento hasta las 4 semanas de edad: 6 mg/kg/ dosis cada 12 horas ENTONCES Edad >4 semanas: 200 mg/m²/ dosis cada 12 horas</p> <p><u>34 a <37 semanas de gestación al nacer:</u> Desde el nacimiento hasta la edad de 1 semana: 4 mg/kg/dosis cada 12 horas Edades de 1 a 4 semanas: 6 mg/ kg/dosis cada 12 horas Edad >4 semanas: 200 mg/m²/ dosis cada 12 horas</p> <p>Tenga en cuenta que el ajuste de la dosis es opcional a las 4 semanas para la terapia empírica del VIH para los bebés de alto riesgo con pruebas negativas</p> <p>≥1 mes a <8 años: 200 mg/m² una vez al día durante 14 días; después la misma dosis cada 12 horas (máx. 200 mg/dosis)</p> <p>≥8 años: 120-150 mg/m² una vez al día durante 14 días; luego, cada 12 horas (máx. 200 mg/dosis)</p> <p>Adolescentes y adultos: 200 mg una vez al día durante 14 días; luego 200 mg cada 12 horas o XR 400 mg al día (después de 14 días de la dosis de entrada)</p>	Frecuentes: exantema, cefalea, fiebre, náuseas, anomalías de las pruebas de función hepática Menos frecuentes: hepatotoxicidad (pocas veces potencialmente mortal), reacciones de hipersensibilidad	Puede darse con o sin comida Interacciones farmacológicas: induce la actividad del CYP450A hepático (incluidos CYP3A y CYP2B6) y disminuye la concentración de los inhibidores de la proteasa (IND, SQV, LPV). No debería administrarse con ATV. También disminuye las concentraciones de ketoconazol (debería usarse el fluconazol como alternativa). La rifampicina disminuye los niveles séricos de la nevirapina. Los anticonceptivos y psicotrópicos que usan la misma vía metabólica que la NVP deben monitorizarse. Los anticonceptivos orales también pueden verse afectados La formulación de XR debe ser ingerida entera Para los niños ≤2 años, algunos expertos empiezan con la dosificación cada 12 horas sin la entrada de 14 días de la dosificación diaria. La dosificación de entrada disminuye la aparición de la erupción cutánea al permitir la inducción de las enzimas metabolizadoras del citocromo p450
Rilpivirina (RPV): comprimidos: 25 mg Complera: combinación de RPV, FTC, TDF (25, 200, 300 mg) Odefsey: combinación de FTC, TAF, RPV (25, 200, 25 mg) Juluca: combinación de RPV, Dolutegravir (DTG) (25, 50 mg)	Pacientes pediátricos: consultar con el experto Adolescentes (>12 años y 35 kg) y adultos: 25 mg v.o. una vez al día Complera u Odefsey: 1 comprimido diario Juluca (>18 años): 1 comprimido diario; solo para uso en adultos con ≥6 meses de supresión virológica sin resistencia para reemplazar la terapia actual	Cefalea, insomnio, exantema, depresión, cambios en el estado de ánimo	Administrar solamente con alimentos, con una comida de 500 kcal. No usar con inhibidores de la bomba de protones; los antiácidos tienen que espaciarse y tomarse 2 horas antes o 4 horas después No debe usarse si la carga viral es >100.000 copias/μl o con fármacos que pueden inducir el CYP3A o con inhibidores de la bomba de protones

(Continúa)

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA PROTEASA			
Atazanavir (ATV): paquete en polvo: 50 mg/ paquete; capsula: 150, 200, 300 mg (nota: las capsulas y los paquetes no son intercambiables) Evotaz: combinación de ATV, COBI (300, 150 mg)	Lactantes y niños ≥3 meses y ≥5 kg: 5 a <15 kg: ATV 200 mg (4 paquetes) + RTV 80 mg al día 15 a <25 kg: ATV 250 mg (5 paquetes) + RTV 80 mg al día Nota: las cápsulas no están aprobadas para <6 años o <15 kg Dosificación de la capsula en niños ≥6 años y ≥15 kg: 15 a <35 kg: 200 mg + RTV 100 mg ≥35 kg: 300 mg + RTV 100 mg Adolescentes y adultos: 300 mg + RTV 100 mg Adultos (>18 años): Evotaz: 1 comprimido diario	Efectos adversos de la clase: gastrointestinales, hiperglucemias, hiperlipidemia (excepto el atazanavir y el darunavir), lipodistrofia, aumento de las transaminasas, aumento de los trastornos hemorrágicos en hemofílicos. Puede inducir el metabolismo del etinilestradiol; debe utilizarse una anticoncepción alternativa (distinta a los anticonceptivos orales que contengan estrógenos). Todos estos fármacos se eliminan por metabolismo hepático, sobre todo por CYP3A4, con muchas interacciones farmacológicas. Nota sobre el tratamiento: excepto en casos puntuales, siempre administrarlo con un potenciador (ritonavir [RTV] o cobicistat [COBI]) Frecuentes: elevación de la bilirrubina indirecta; cefalea, artralgia, depresión, insomnio, náuseas, vómitos, diarrea, parestesias Menos frecuentes: prolongación del intervalo PR en el ECG; exantema, en pocas ocasiones progresión a síndrome de Stevens-Johnson, diabetes mellitus, nefrolitiasis	Administristrar con alimentos para aumentar la absorción. Revisar las interacciones farmacológicas antes de iniciar su uso porque el ATV inhibe las enzimas de CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 y UGT1A1. Usar con precaución si existen trastornos de la conducción cardíaca o insuficiencia hepática. La combinación con EFV no debería utilizarse para tratamiento de pacientes ya tratados con ATV, dado que disminuye los niveles de este. El TDF, antiácidos, antagonistas de receptores H ₂ e inhibidores de la bomba de protones disminuyen la concentración de ATV. En caso de administrarse formulación tamponada de ddl, esta debe darse al menos 2 horas antes de tomar ATV El COBI es un potenciador farmacocinético (agente potenciador) que se utiliza para optimizar los niveles de la droga; no es intercambiable con el ritonavir. Puede alterar la secreción tubular renal de Cr, dando lugar a una Cr elevada con una GFR normal.
Darunavir (DRV): comprimidos: 75, 150, 600, 800 mg; suspensión: 100 mg/ml Prezcobix: combinación de DRV, COBI (800, 150 mg)	<3 años o <10 kg: no utilizar 3 a <12 años: 10 a <11 kg: DRV 200 mg + RTV 32 mg cada 12 horas 11 a <12 kg: DRV 220 mg + RTV 32 mg cada 12 horas 12 a <13 kg: DRV 240 mg + RTV 40 mg cada 12 horas 13 a <14 kg: DRV 260 mg + RTV 40 mg cada 12 horas 14 a <15 kg: DRV 280 mg + RTV 48 mg cada 12 horas 15 a <30 kg: DRV 375 mg + RTV 48 mg cada 12 horas 30 a <40 kg: DRV 450 mg + RTV 100 mg cada 12 horas ≥40 kg: DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12 horas Adolescentes ≥40 kg y adultos sin mutaciones de DRV: DRV 800 mg + RTV 100 mg una vez al día Adultos (>18 años) sin mutaciones DRV: Prezcobix: 1 comprimido al día Adolescentes ≥40 kg y adultos con mutación(es) de DRV: DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, cefalea Menos frecuentes: exantema (incluido síndrome de Stevens-Johnson), elevación de lípidos y enzimas hepáticas, hiperglucemias, lipodistrofia	Se debe administrar el DRV con alimentos. Contraindicado para su uso simultáneo con cisaprida, ergotamínicos, benzodiazepinas, pimozida o cualquier sustrato esencial del CYP3A4. Usar con precaución en pacientes que tomen inhibidores potentes del CYP3A4 o inductores moderados/potentes del CYP3A4. Ajustar la dosis si se toma a la vez rifampicina Contiene residuo sulfa: posible sensibilidad cruzada con la clase de las sulfamidas

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Fosamprenavir (FPV): comprimidos: 700 mg; suspensión: 50 mg/ml	6 meses a 18 años: <11 kg: FPV 45 mg/kg/dosis + RTV 7 mg/kg/dosis cada 12 horas 11 a <15 kg: FPV 30 mg/kg/dosis + RTV 3 mg/kg/dosis cada 12 horas 15 a <20 kg: FPV 23 mg/kg/dosis + RTV 3 mg/kg/dosis cada 12 horas >20 kg: FPV 18 mg/kg/dosis (máximo 700 mg) + RTV 3 mg/kg/dosis (máximo 100 mg) cada 12 horas Adolescentes >18 años y adultos: FPV 700 mg + RTV 100 mg cada 12 horas o FPV 1.400 mg + RTV 200 mg una vez al día Si se ha administrado un inhibidor de la proteasa (IP) previamente, la dosis una vez al día no se recomienda No está aprobado su uso en lactantes o niños Adolescentes y adultos: IDV 800 mg + RTV (100 mg a 200 mg) cada 12 horas	Frecuentes: náuseas, vómitos, parestesias periorales, cefalea, exantema, anomalías de los lípidos Menos frecuentes: síndrome de Stevens-Johnson, redistribución adiposa, neutropenia, elevación de la creatina cinasa, hiperglucemia, diabetes mellitus, aumento de enzimas hepáticas, angioedema, nefrolitiasis	Los comprimidos se deben administrar con alimentos. La FPV es un inhibidor del sistema CYP450 e induktor, inhibidor y sustrato de CYP3A4, que puede provocar múltiples interacciones farmacológicas. Usar con precaución en las personas alérgicas a las sulfatas
Indinavir (IDV): cápsulas: 100, 200, 400 mg			Reducir la dosis (600 mg IDV cada 8 horas) si hay disfunción hepática leve o moderada. Necesaria hidratación adecuada (al menos 1,5 l/día en adultos) para minimizar el riesgo de nefrolitiasis. El IDV es inhibidor y sustrato del citocromo P450 3A4 y puede causar múltiples interacciones; la rifampicina reduce sus concentraciones; el ketoconazol, el ritonavir y otros inhibidores de la proteasa aumentan la concentración del indinavir. No coadministrar con EFV, astemizol, cisaprida ni terfenadina
Lopinavir/ritonavir (LPV/r): comprimidos: 100/25 mg, 200/50 mg; solución: 80/20 mg/ml (contiene 42% de alcohol, 15% de propilenglicol)	14 días a 18 años: LPV 300 mg/m ² /dosis + RTV 75 mg/m ² /dosis cada 12 horas En los niños no iniciados en el tratamiento >1 año se puede utilizar una dosis de 230 mg/m ² /dosis cada 12 horas Adolescentes (>18 años) y adultos: LPV 400 mg + RTV 100 mg cada 12 horas u 800 mg LPV + 200 mg RTV una vez al día Si se toma con NVP, EFV, FPV o NFV: LPV 600 mg + RTV 150 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, cefalea, náuseas y vómitos, elevación de los lípidos Menos frecuentes: redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, pancreatitis, hepatitis, intervalo PR prolongado en ECG	No administrar antes de la edad posmenstrual de 42 semanas y de la edad posnatal de 14 días debido a posibles toxicidades graves Sin restricciones alimentarias, pero tiene mejor tolerancia gastrointestinal cuando se toma con la comida o después de las comidas Las pastillas deben tragarse enteras La solución oral debe tomarse con comidas ricas en grasas para aumentar la absorción. Poca palatabilidad de la solución oral difícil de enmascarar con sabores o comidas. Una dosis una vez al día es poco tolerada en la mayoría de los niños, y la variabilidad de la concentración plasmática hace que la dosificación de una vez al día esté contraindicada en los niños. Interactúa con los fármacos que usan el CYP3A4, por lo que puede tener múltiples interacciones
Nelfinavir (NFV): comprimidos: 250, 625 mg	<2 años: no recomendado Niños 2-13 años: 45-55 mg/kg/dosis cada 12 horas (máx. 1.250 mg/dosis) Adolescentes y adultos: 1.250 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, astenia, dolor abdominal, exantema, anomalías lipídicas Menos frecuentes: exacerbación de hepatopatías, redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, elevación de enzimas hepáticas	Administrar con las comidas para optimizar la absorción; evitar comidas o bebidas ácidas (p. ej., zumo de naranja). Los comprimidos pueden triturarse o disolverse en agua para administrarlos como solución El nelfinavir inhibe la actividad de CYP3A4, lo que puede causar múltiples interacciones farmacológicas. La rifampicina, el fenobarbital y la carbamazepina reducen sus niveles. El ketoconazol, el ritonavir, el indinavir y otros inhibidores de la proteasa los aumentan. No coadministrar con astemizol, cisaprida ni terfenadina El VNF ya no se recomienda para el tratamiento del VIH debido a su menor potencia en comparación con los agentes más nuevos y a la impredecible farmacocinética, especialmente en los adolescentes

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Ritonavir (RTV): cápsulas: 100 mg; comprimidos: 100 mg; solución: 80 mg/ml (contiene 43% de alcohol)	Se utiliza solo para potenciar la acción de otros IP; la dosis varía (v. información específica para cada IP)	Más frecuentes: náuseas, cefalea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, aversión al sabor, anomalías de los lípidos, parestesias periorales Menos frecuentes: redistribución adiposa, hiperglucemia, diabetes mellitus, pancreatitis, hepatitis, prolongación del intervalo PR, reacciones alérgicas	La administración con alimentos aumenta la disponibilidad y disminuye los efectos secundarios a nivel gastrointestinal. La solución de RTV no debe refrigerarse (guardar a 20-25 °C) El RTV es un potente inhibidor del CYP3A4 y CYP2D6 y además es inductor de CYP3A4 y CYP1A2, lo que provoca su interacción con múltiples fármacos (inhibidores de la proteasa, antiarrítmicos, antidepresivos, cisaprida). Usar con precaución con los corticoides inhalados (se han comunicado síndromes de Cushing)
Saquinavir (SQV): cápsulas de gelatina dura: 200 mg; comprimidos: 500 mg	Lactantes y niños <16 años: no está aprobado su uso Adolescentes y adultos: SQV 1.000 mg + RTV 100 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, cefalea, náuseas, exantema, anomalías lipídicas Menos frecuentes: exacerbación de hepatopatía crónica, diabetes mellitus, pancreatitis, elevación de las transaminasas, lipodistrofia, aumento de intervalos QT y PR en el ECG	La administración con comidas ricas en grasas aumenta la biodisponibilidad. El SQV se metaboliza por CYP3A4, lo que puede causar numerosas interacciones farmacológicas: la rifampicina, el fenobarbital y la carbamazepina disminuyen las concentraciones séricas. El saquinavir puede disminuir el metabolismo de antagonistas del calcio, azoles (p. ej., ketoconazol) y macrólidos. Se recomienda realizar un ECG antes de la terapia y está contraindicado en pacientes con intervalo QT prolongado
Tipranavir (TPV): cápsulas: 250 mg; solución: 100 mg/ml (contiene 116 UI de vitamina E/ml)	<2 años: no está aprobado 2-18 años (solo tratamiento experimental): TPV 375 mg/m ² /dosis + RTV 150 mg/m ² (máx. TPV 500 mg + RTV 200 mg) cada 12 horas ○ TPV 14 mg + RTV 6 mg/kg/dosis (máx. TPV 500 mg + RTV 200 mg) cada 12 horas Adolescentes (>18 años) y adultos: TPV 500 mg + RTV 200 mg cada 12 horas	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, cefalea, exantema, elevación de las enzimas hepáticas, anomalías lipídicas Menos frecuentes: redistribución adiposa, hepatitis, hiperglucemia, diabetes mellitus, hemorragia intracraneal	No requiere restricciones alimentarias y se tolera mejor con alimentos. Puede inhibir la agregación de las plaquetas humanas: usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de hemorragia (traumatismos, cirugía, etc.) o en los que toman medicaciones simultáneas que puedan incrementar dicho riesgo. El TPV se metaboliza por CYP3A4, lo que produce muchas interacciones farmacológicas. Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o que toman tratamiento simultáneo con amiodarona, cisaprida, ergotamínicos, benzodiazepinas o pimozida. El TPV contiene residuo de sulfonamida, debe evitarse su uso en pacientes con alergia a esta
INHIBIDORES DE LA FUSIÓN			
Enfuvirtida (ENF): inyección: el polvo liofilizado de 108 mg reconstituido en 1,1 ml de agua estéril aporta 90 mg/ml	<6 años: no está aprobada Niños ≥6 años a 16 años: 2 mg/kg/dosis s.c. (máx. 90 mg) cada 12 horas Adolescentes (>16 años) y adultos: 90 mg s.c. cada 12 horas	Frecuentes: reacciones locales en el sitio de la inyección en el 98% de los casos (p. ej., eritema, induración, nódulos, quistes, equimosis) Menos frecuentes: mayor incidencia de neumonía bacteriana, hipersensibilidad, fiebre, náuseas, vómitos, escalofríos, elevación de las enzimas hepáticas, hipotensión, reacciones mediadas por mecanismos inmunitarios (p. ej., glomerulonefritis, síndrome de Guillain-Barré, dificultad respiratoria)	Administrar por vía subcutánea La gravedad de los efectos secundarios aumenta si se aplica por vía intramuscular. Aplicar hielo después de la inyección y masajear la zona para reducir reacciones locales. Los sitios de inyección deben ir rotándose; los sitios recomendados son la parte superior del brazo, la parte superior del muslo o el abdomen

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
INHIBIDORES DE LA ENTRADA			
Maraviroc (MVC): solución oral: 20 mg/ml; comprimidos: 25, 75, 150, 300 mg	Neonatos/lactantes: no aprobado ≥ 2 años y ≥ 10 kg: dado con inhibidores de CYP3A (EVG, RTV, IP excepto TPV/r): 10 a <20 kg: 50 mg cada 12 horas 20 a <30 kg: 75 mg cada 12 horas 30 a <40 kg: 100 mg cada 12 horas >40 kg: 150 mg cada 12 horas Se administra con ITIN, T-20, TPV/r, NVP, RAL u otros medicamentos que no afectan a la CYP3A: 10 a <30 kg: no recomendado 30 a <40 kg: 300 mg cada 12 horas >40 kg: 300 mg cada 12 horas Dado con EFV, ETR: no recomendado Adolescentes >16 años y adultos: 150 mg cada 12 horas si se administra con inhibidor potente del CYP3A (p. ej., inhibidor de la proteasa, excepto TPV) 300 mg cada 12 horas si se administra con inhibidores no potentes de CYP3A4 (p. ej., ITIN, TPV, NVP, ENF, RAL) 600 mg cada 12 horas si se administra con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., EFV, ETR, rifampicina, fenobarbital)	Frecuentes: fiebre, síntomas similares a infecciones de vías respiratorias altas, erupciones cutáneas, dolor abdominal, síntomas osteomusculares, mareos Menos frecuentes: alteraciones cardiovasculares, ictericia colestásica, rabdomiolisis, miositis, osteonecrosis	Es necesario realizar pruebas para detectar el virus tropical CCR5; el virus no debe tener un tropismo mixto (p. ej., CCR5/CXC4) para que sea eficaz No hay restricciones alimentarias. El MVC es un sustrato de CYP3A4 y de la P-glucoproteína (Pgp), lo que puede causar muchas interacciones farmacológicas Realizar análisis de tropismo para excluir la presencia de CXCR4 VIH antes de administrar MVC. Debe tenerse precaución cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad cardiaca o que reciban fármacos con actividad moduladora de CYP3A4 o glucoproteína P
INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (INSTI)			
Bictegravir (BIC) Solo disponible como Biktarvy: combinación de BIC, TAF, FTC (50, 25, 200 mg) Dolutegravir (DTG): comprimidos: 10, 25, 50 mg Triumeq: combinación de ABC, 3TC, DTG (600, 300, 50 mg) Juluca: combinación de RPV, Dolutegravir (DTG) (25, 50 mg)	Biktarvy: ≥ 18 años 1 comprimido una vez al día; >12 años a 18 años y >35 kg: dosis en investigación 1 comprimido una vez al día basada en datos limitados Neonatos y lactantes: no aprobado ≥ 30 hasta <40 kg: 35 mg una vez al día (ARV-naïve o INSTI-naïve) >12 años y ≥ 40 kg, adolescentes y adultos: 50 mg una vez al día (INSTI-naïve) Si se toma con EFV, FPV/RTV, TPV/ RTV o rifampicina: 50 mg cada 12 horas Si el INSTI presenta experiencia con la resistencia asociada o la sospecha de resistencia: 50 mg cada 12 horas Triumeq: 1 comprimido una vez al día (INSTI-naïve, ≥ 40 kg) Juluca (>18 años): 1 comprimido una vez al día; solo para uso en adultos con ≥ 6 meses de supresión virológica sin resistencia para reemplazar el régimen actual Genvoya: no está aprobado para <25 kg. Dosis para niños y adolescentes (peso ≥ 25 kg; cualquier índice de madurez sexual [IMS]) y adultos: 1 comprimido cuatro veces al día Stribild: no está aprobado para <35 kg Dosis para adolescentes (peso ≥ 35 kg y IMS 4 o 5) y adultos: 1 comprimido una vez al día	Diarrea, náuseas, dolor de cabeza Insomnio, dolor de cabeza, enfermedad neuropsiquiátrica Poco frecuente: sarpullido, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad Nauseas, diarrea y dolor de cabeza	No hay restricciones alimentarias Se metaboliza por UGT1A1 y CYP450 (CYP) 3A Sustrato de UGT1A1 y CYP450 (CYP) 3A. Debe tomarse 2 horas antes o 6 horas después de haber tomado laxantes, sucralfato, hierro o suplementos de calcio o medicaciones tamponadas El DTG disminuye la secreción tubular de Cr y aumenta ligeramente la Cr medida, pero no afecta a la FGR
Elvitegravir (EVG): solo se encuentra en dos combinaciones coformuladas con dosis fijas (FDC) en comprimidos Stribild: combinación de EVG, FTC, TDF, COBI (150, 200, 300, 150 mg) Genvoya: combinación de FTC, TAF, EVG, COBI (200, 10, 150 mg)			Administrar con alimentos. El EVG se metaboliza por CYP3A4 e induce modestamente a CYP2D6, que puede causar numerosas interacciones farmacológicas. Usar con precaución con fármacos nefrotóxicos. No usar Stribild o Genvoya con ritonavir El COBI es un potenciador de la farmacocinética (agente impulsor) que se usa para optimizar los niveles del fármaco; no es intercambiable con el ritonavir. Puede alterar la secreción tubular renal de Cr, dando lugar a una Cr elevada con una FGR normal

(Continúa)

Tabla 302.4 Resumen de los tratamientos antirretrovirales disponibles en 2019 (cont.)

FÁRMACO (PRESENTACIÓN)	POSOLOGÍA	EFEKTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
Raltegravir (RAL): comprimidos recubiertos: 400 mg; comprimido HD: 600 mg comprimidos masticables: 25, 100 mg (ranurados); suspensión de gránulos orales: 100 mg suspendidos en 10 ml de agua para obtener una concentración final de 10 mg/ml	<p>Tratamiento y profilaxis de alto riesgo (terapia empírica) para neonatos:</p> <p>>37 semanas de gestación al nacer y >2 kg (suspensión oral): <u>Desde el nacimiento hasta 1 semana de edad:</u> aproximadamente 1,5 mg/kg/dosis una vez al día</p> <p>2 a <3 kg: 4 mg una vez al día 3 a <4 kg: 5 mg una vez al día 4 a <5 kg: 7 mg una vez al día</p> <p>Si la madre está tomando raltegravir entre 2-24 horas antes del parto, retrasar la primera dosis 24 a 48 horas después del nacimiento. Inicie otro TAR lo antes posible</p> <p><u>Edad 1-4 semanas:</u> aproximadamente 3 mg/kg/dosis cada 12 horas</p> <p>2 a <3 kg: 8 mg cada 12 horas 3 a <4 kg: 10 mg cada 12 horas 4 a <5 kg: 15 mg cada 12 horas</p> <p>ENTONCES</p> <p>Dosificación en lactantes y pediatría (Suspensión oral)</p> <p>Niños de ≥4 semanas y ≥3 kg a <20 kg: aproximadamente 6 mg/kg/dosis cada 12 horas</p> <p>3 a <4 kg: 25 mg cada 12 horas 4 a <6 kg: 30 mg cada 12 horas 6 a <8 kg: 40 mg cada 12 horas 8 a <11 kg: 60 mg cada 12 horas 11 a <14 kg: 80 mg cada 12 horas 14 a <20 kg: 100 mg cada 12 horas</p> <p>Comprimido masticable:</p> <p>11 a <14 kg: 75 mg cada 12 horas 14 a <20 kg: 100 mg cada 12 horas 20 a <28 kg: 150 mg cada 12 horas 28 a <40 kg: 200 mg cada 12 horas ≥40 kg: 300 mg cada 12 horas</p> <p>Niño o adolescente ≥25 kg y adultos: comprimido recubierto de película 400 mg cada 12 horas</p> <p>Peso del niño y del adolescente ≥50 kg (comprimido HD): 1.200 mg una vez al día (2 comprimidos)</p> <p>Para pacientes sin tratamiento o con supresión virológica en un régimen inicial de 400 mg dos veces al día (comprimido HD): 1.200 mg una vez al día (2 comprimidos)</p>	<p>Frecuentes: náuseas, cefaleas, mareos, diarrea, fatiga</p> <p>Menos frecuentes: prurito, elevación de creatina fosfocinasa, miopatía, rabdomiólisis, depresión, hipersensibilidad</p> <p>Raros: erupciones, incluyendo Stevens-Johnson, TEN y reacciones de hipersensibilidad</p>	<p>Sin restricciones con alimentos. Suspensión oral, comprimidos recubiertos y masticables no son intercambiables; los comprimidos masticables y suspensiones tienen una mejor biodisponibilidad oral que los comprimidos recubiertos; por tanto, los comprimidos recubiertos de película de alta dosis se pueden tomar a partir de 25 kg</p> <p>El RAL se metaboliza por glucuronidación UGT1A1 y los inductores de este sistema (p. ej., rifampicina, TPV) disminuyen los valores de RGV, mientras que los inhibidores de este sistema (p. ej., el ATV) aumentarán los niveles de RGV. No administrar rifampicina con raltegravir (HD) una vez al día. No se deben coadministrar antiácidos que contengan aluminio y magnesio. El metabolismo del UGT1A1 es bajo al nacer y aumenta rápidamente durante las primeras 4-6 semanas de vida. No hay datos para los recién nacidos prematuros</p>

Los fármacos antirretrovirales suelen presentar unas interacciones farmacológicas entre sí y con otras clases de medicamentos que deben revisarse antes de iniciar cualquier tratamiento.

La información de esta tabla no es exhaustiva. Pueden consultarse datos actualizados y adicionales sobre posología, interacciones farmacológicas y toxicidad en la página de internet de AIDSinfo en <http://www.aidsinfo.nih.gov>.

Modificada de *Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection*. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/pediatricguidelines.pdf>.

la **proteasa (IP)** son fármacos potentes, activos sobre buena parte del ciclo replicativo del virus. Los IP se unen al sitio donde los polipéptidos largos del virus se escinden en proteínas individuales, maduras y funcionales del núcleo vírico, encargadas de la producción de viriones infecciosos antes de salir de la célula. La entrada del virus en la célula es un proceso complejo que implica receptores celulares y su fusión. Se han desarrollado varios fármacos para impedir este proceso. El **inhibidor de la fusión**, la enfuvirtida (T-20), que se une a la gp41 viral, provoca cambios conformacionales que impiden la fusión y la entrada del virus en los linfocitos CD4⁺. El maraviroc es un ejemplo de un antagonista selectivo del coreceptor CCR5 que impide la unión del virus

con esta quimiocina (un proceso fundamental en la unión y fusión virales con los linfocitos CD4⁺). Los **inhibidores de la integrasa (INSTI)** (como el raltegravir, dolutegravir, elvitegravir o bictegravir) bloquean la enzima que cataliza la incorporación del genoma viral al ADN del huésped.

Mediante la actuación sobre diferentes puntos del ciclo replicativo del virus, distintas fases de la activación celular y gracias a la llegada del fármaco a todos los tejidos, se puede conseguir la supresión vírica máxima. Las combinaciones de tres fármacos, que consisten en una columna vertebral de dos ITIN: 1) un ITIN análogo de la timidina (abacavir o zidovudina) o tenofovir y 2) un ITIN no análogo de la timidina (lamivudina o emtricitabí-

na) para suprimir la replicación en las células tanto activas como en reposo, añadido a 3) IP potenciado con ritonavir (lopinavir/ritonavir, atazanavir o darunavir), un ITINN (efavirenz o nevirapina) o un INSTI (raltegravir o dolutegravir) que pueden producir supresión a largo plazo del virus. El uso de tres fármacos de tres clases diferentes se debe evitar, pero puede ser necesario en niños con virus con alta resistencia; los fármacos de estos tratamientos solo pueden ser elegidos por un especialista en el VIH con autorización de los farmacéuticos. El tratamiento combinado aumenta la tasa de toxicidad (v. tabla 302.4) y se producen interacciones complejas entre muchos de los fármacos antirretrovirales. Muchos IP son inductores o inhibidores del sistema del citocromo P450, por lo que presentan interacciones serias con múltiples clases de fármacos, como los antihistamínicos no sedantes y los psicotrópicos, vasoconstrictores, antimicobacterianos, los de efecto cardiovascular, anestésicos, analgésicos y los de efecto gastrointestinal (p. ej., cisaprida). Siempre que se añadan medicamentos nuevos a un tratamiento antirretroviral, en especial un régimen que contenga IP, se debe consultar con un farmacéutico y/o un especialista en el VIH para resolver posibles interacciones farmacológicas. Se ha utilizado el efecto inhibidor del ritonavir (un IP) sobre el sistema citocromo P450 y se han añadido pequeñas dosis del fármaco a otros IP (p. ej., lopinavir, atazanavir, darunavir) para frenar su metabolismo por el sistema P450 y mejorar su perfil farmacocinético. Esta estrategia proporciona niveles farmacológicos más eficaces con menos toxicidad y una dosología menos frecuente. Recientemente, el desarrollo del cobicistat proporciona una alternativa al ritonavir. Aunque el cobicistat es un inhibidor potente del citocromo P450 3A, es un inhibidor débil del CYP2D6 y otras isoformas del CYP (p. ej., CYP1A2), por lo que las interacciones farmacológicas con muchos fármacos son más predecibles que para el ritonavir, que también es activo contra estas isoformas. Los estudios preliminares con cobicistat sugieren que su perfil de tolerancia es bueno y que tiene menos efecto sobre los adipocitos (con una acumulación menor de lípidos y una respuesta a la insulina más leve). La mejor solubilidad del cobicistat comparado con el ritonavir puede ayudar al desarrollo de más regímenes combinados de un solo comprimido con cobicistat. Aunque el cobicistat actualmente está aprobado para adolescentes y adultos, no lo está para su uso en embarazadas.

Cumplimiento terapéutico

El cumplimiento del calendario y las dosis de la TARGA es fundamental para su éxito. Por tanto, la evaluación de la probabilidad del cumplimiento terapéutico es un factor esencial para decidir cuándo se debe comenzar el tratamiento. Numerosos estudios han demostrado que un cumplimiento inferior al 90% provoca una supresión menos satisfactoria de la carga viral. Además, varios estudios han demostrado que el cumplimiento terapéutico no llega al 50% de los pacientes pediátricos. A su vez, una adherencia escasa al tratamiento da lugar a concentraciones subterapéuticas de los fármacos y potencia el desarrollo de virus resistentes. Existen múltiples dificultades específicas de los niños para lograr un mejor cumplimiento. Los regímenes antirretrovirales combinados suelen ser incómodos de administrar, lo que requiere una dedicación extrema por parte del cuidador y del niño; la reticencia a revelar la enfermedad del niño a otras personas reduce el apoyo social; puede haber una tendencia a omitir dosis si el cuidador habitual no está presente o el niño está en la escuela. La adolescencia añade otros problemas que reducen el cumplimiento. La negación de su infección, el estilo de vida menos estructurado, trastornos de conducta o emocionales, el deseo de mantener un estilo de vida equivalente al de sus compañeros, la depresión, el cansancio que supone un régimen de por vida, la ansiedad y el consumo de alcohol y de sustancias son dificultades añadidas para el cumplimiento a largo plazo en esta población creciente. Por eso, la participación de la familia es esencial en la decisión de iniciar el tratamiento. La educación intensiva sobre la relación entre el cumplimiento terapéutico y la supresión viral, el entrenamiento en la administración del fármaco, las visitas de seguimiento frecuentes, el apoyo por los compañeros, los mensajes a móviles o buscás y la dedicación del cuidador y del paciente (a pesar de los inconvenientes de los efectos adversos, la pauta posológica, etc.) son fundamentales para el éxito del tratamiento antiviral. Para evaluar la adherencia deben usarse varios métodos, como la respuesta de la carga viral, la anotación de las dosis olvidadas durante más de 3-7 días y el recuento de farmacia/píldoras. La evaluación de la aparición de virus resistentes en la secuenciación (genotipo) también puede ser una herramienta útil.

Inicio del tratamiento

La decisión sobre cuándo iniciar el TARGA está evolucionando. Cuando se introdujo por primera vez el TARGA, los regímenes de medicamentos tuvieron efectos secundarios significativos. Esto llevó a decisiones de retrasar la terapia hasta que fuera más beneficiosa, generalmente después de que se hubiera desarrollado una supresión inmunológica avanzada. En una

cohorte adulta amplia, el ensayo Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) demostró un gran beneficio al iniciar la terapia de forma precoz en los adultos, incluso antes de que los recuentos de CD4 cayeran en un rango de inmunosupresión; esto se hizo más factible con el desarrollo de medicamentos más seguros y mejor tolerados. En los adultos, también se ha encontrado que el hecho de recibir un TARGA supresor elimina el riesgo de transmisión sexual del VIH a otras personas. Las pautas actuales para adultos recomiendan el inicio del TARGA en todos los adultos con VIH. Al igual que las pautas para adultos, el Panel sobre Terapia Antirretroviral y Manejo Médico de Niños con VIH también recomienda el tratamiento para todos los niños con VIH. Sin embargo, la urgencia sobre cuándo iniciar el tratamiento y la solidez de las recomendaciones varían según la edad y el recuento de CD4 previo al tratamiento. Esto se debe a los limitados datos específicos pediátricos, así como al hecho de saber que una vez que los pacientes pediátricos comienzan a tomar los medicamentos, el tratamiento deberá continuar de por vida; esto significa que las posibles preocupaciones sobre la adherencia y las toxicidades continuarán durante un periodo prolongado. Para los niños de menos de 1 año de edad, el ensayo CHER ha demostrado claramente el beneficio del TAR temprano e inmediato. Los datos en niños mayores sugieren que las tasas de mortalidad son más bajas y el crecimiento es más normal en los niños menores de 10 años de edad que inician el TARGA inmediato. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmarlo.

Los niños menores de 1 año tienen un riesgo alto de progresión de la enfermedad, y las pruebas inmunológicas y virológicas para identificar a los que tienen probabilidad de desarrollar una enfermedad rápidamente progresiva tienen menos valor predictivo que en los niños mayores. Por tanto, estos lactantes deben ser tratados con TARGA tan pronto como se confirme el diagnóstico de infección por el VIH, sin importar la situación clínica o inmunológica, o la carga viral. Los datos sugieren que los lactantes con el VIH tratados antes de los 3 meses de edad controlan la infección mejor que aquellos en quienes el TARGA comienza después de los 3 meses.

Para niños de entre 1-6 años, se recomienda el tratamiento urgente si el niño tiene una infección oportunista definitoria de estadio 3 o estadio 3 de inmunodeficiencia (CD4 menor de 500 células/ μ l). Para los niños con VIH moderado y síntomas relacionados o recuentos de CD4 entre 500-999 células/ μ l, el tratamiento está fuertemente recomendado. El tratamiento también se recomienda para niños asintomáticos o poco sintomáticos con recuentos de 1.000 células/ μ l o más.

En los niños mayores de 6 años, el tratamiento urgente se recomienda si los niños tienen infecciones oportunistas o inmunodeficiencia en estadio 3 (CD4 menor de 200 células/ μ l). Para los niños con síntomas moderados relacionados con el VIH o recuentos de CD4 de 200-499 células/ μ l, se recomienda de nuevo encarecidamente el tratamiento. También se recomienda el tratamiento para los niños asintomáticos o ligeramente sintomáticos con recuentos de CD4 de 500 células/ μ l o mayores. Estas guías se revisan anualmente, y los profesionales de la salud deben consultar las actualizaciones regularmente en <http://aidsinfo.nih.gov>.

Posología

Los niños suelen ser tratados con dosis más altas (por kg de peso) que los adultos, debido a la menor absorción y mayor metabolismo del fármaco. Los datos sobre las dosis del TAR en los recién nacidos, en especial en los prematuros, son limitados. Dada la inmadurez del hígado neonatal, suele ser preciso aumentar el intervalo entre las dosis de los fármacos, cuyo aclaramiento se produce principalmente a través de glucuronidación hepática.

La posología en los adolescentes se debe basar en los estadios de la pubertad de Tanner, en vez de en la edad cronológica. Durante la pubertad temprana (estadios de Tanner I, II y III) se debe emplear el rango de posología pediátrica, mientras que al final de esta (estadios de Tanner IV y V) se han de utilizar las pautas posológicas de los adultos. El dolutegravir y el efavirenz deberían evitarse en las mujeres que puedan quedarse embarazadas y no usan anticonceptivos por su potencial de teratogenicidad; aunque, si una mujer VIH positiva se queda embarazada mientras toma un tratamiento que contenga dolutegravir o efavirenz, la pauta puede continuar, asumiendo que se mantiene la supresión virológica, porque para el momento en el que se determina normalmente el embarazo, el periodo de teratogénesis ha pasado, específicamente para los defectos del tubo neural. Como algunos de los TAR pueden modificar el metabolismo de los anticonceptivos hormonales y disminuir su eficacia, las interacciones deben tenerse en cuenta al escoger los agentes anticonceptivos. Una tabla completa de las interacciones de los medicamentos del VIH con anticonceptivos hormonales se puede encontrar en <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/3/5803>. La medroxiprogesterona (DMPA) es una opción razonable fuera de los regímenes que contienen cobicistat. También se deben considerar opciones alternativas de anticoncepción, como el uso de un dispositivo intrauterino.

Cambio del tratamiento antirretroviral

La terapia se debe cambiar cuando el régimen actual se considera ineficaz, a juzgar por el aumento de la carga viral, el deterioro del recuento de linfocitos CD4 o la progresión clínica. El desarrollo de toxicidad o intolerancia a los fármacos es otra razón para contemplar un cambio del tratamiento. Cuando se baraja esta posibilidad, el paciente y la familia deben ser reevaluados sobre el cumplimiento terapéutico. Debido a que este cumplimiento es un problema significativo en esta población, las pruebas de resistencia (mientras se aplica el tratamiento antirretroviral) son esenciales para identificar problemas con el cumplimiento (p. ej., la comprobación de que el virus es sensible a los fármacos utilizados sugerirá falta de cumplimiento) o el desarrollo de resistencias (p. ej., mutaciones que causan resistencia antirretroviral a ciertos fármacos). En ambas situaciones, se deben considerar otros factores contribuyentes, como malabsorción, dosis incorrecta o interacciones farmacológicas. Mientras se consideran las nuevas opciones farmacológicas posibles, se deben tener en cuenta las reacciones cruzadas potenciales. Al iniciar una nueva pauta en un paciente con fracaso virológico, el nuevo régimen debe incluir al menos dos, pero preferentemente tres, medicamentos antirretrovirales completamente activos, con evaluación de la actividad anticipada basándose en la historia de tratamiento y las pruebas de resistencia genotípica o fenotípica. El objetivo es lograr y mantener la supresión virológica. Si no se puede lograr la supresión virológica, los objetivos de la terapia deben centrarse en la preservación de la función inmunológica y la prevención de la progresión de la enfermedad, así como en la prevención de la aparición de resistencia adicional a los medicamentos (que podría limitar las opciones de tratamiento futuras).

Monitorización del tratamiento antirretroviral

Para garantizar una monitorización adecuada debe realizarse un recuento de CD4, de la carga viral, un hemograma completo, un perfil de bioquímica, un análisis de orina y un perfil sérico de lípidos antes de instaurar o de modificar el TARGA para disponer de valores de base con los que hacer comparativas durante el tratamiento. En el momento del ingreso también se deben realizar pruebas de resistencia genotípica. Los niños deben ser vistos en consulta 1-2 semanas después del inicio del nuevo tratamiento para reforzar y aconsejar sobre la adherencia y detectar posibles efectos secundarios. La vigilancia virológica e inmunológica (PCR de ARN del VIH cuantitativa y recuento de linfocitos CD4) y la evaluación clínica deben realizarse periódicamente durante el tratamiento. La respuesta virológica inicial (es decir, una reducción de por lo menos cinco veces [0,7 log₁₀] en la carga viral) se debe conseguir en las 4-8 semanas siguientes al comienzo del tratamiento antirretroviral. La respuesta terapéutica máxima suele producirse entre las 12 y las 16 semanas, pero puede ser más tardía (24 semanas) en los lactantes muy pequeños. Así pues, los niveles de ARN del VIH se deben medir a las 4 semanas y a los 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Una vez obtenida la respuesta óptima, hay que medir la carga viral por lo menos cada 3-6 meses. Si la respuesta es insatisfactoria, se debe medir otra vez la carga viral lo antes posible, para verificar los resultados antes de considerar un cambio en el tratamiento. El fracaso virológico se define como una carga viral plasmática repetida de 200 copias/ml o más después de 6 meses de terapia. Los linfocitos CD4 responden con más lentitud al tratamiento satisfactorio, particularmente en pacientes con infección de larga duración y supresión de CD4. Los recuentos de CD4 deben ser monitoreados cada 3-4 meses y potencialmente pueden hacerse con menos frecuencia en adolescentes y adultos con supresión virológica documentada. La toxicidad potencial se debe vigilar de cerca durante las 8-12 primeras semanas y, si no se documenta una toxicidad clínica ni analítica (con hemograma completo y bioquímica sérica), se considera adecuada la vigilancia cada 3-4 meses. Se deben monitorizar de forma específica los posibles efectos tóxicos de los medicamentos utilizados, que pueden ser hematológicos (p. ej., zidovudina), exantema por hipersensibilidad (p. ej., efavirenz), lipodistrofia (p. ej., redistribución de la grasa corporal como ocurre con los IP o los ITIN, pueden pasar años hasta que aparece), hiperlipidemia (elevación de las concentraciones de colesterol y triglicéridos), hiperglucemias y resistencia a la insulina (p. ej., inhibidores de la proteasa), así como toxicidad mitocondrial causante de acidosis láctica grave (estavudina, didanosina), alteraciones electrocardiográficas (atazanavir, lopinavir), anomalías del metabolismo mineral óseo (p. ej., tenofovir disoproxil fumarato pero no tenofovir alafenamida) y toxicidad hepática, incluyendo hepatomegalia grave con esteatosis. Después de que el paciente esté en una pauta estable, se pueden hacer análisis fuera del recuento de CD4 y de la carga viral cada 6-12 meses. Una parte importante de cada visita es el asesoramiento continuo sobre la adherencia, dada la necesidad de una excelente adherencia al TARGA para evitar la aparición de resistencia. Las pautas detalladas actuales para el monitoreo de los niños infectados con el VIH durante la terapia se pueden encontrar en <http://aidsinfo.nih.gov>.

Resistencia al tratamiento antirretroviral

Los niños presentan un mayor riesgo de desarrollar resistencias que los adultos, debido a una mayor carga viral y a la menor disponibilidad de opciones TAR. La alta tasa de mutaciones del VIH (debida sobre todo a la ausencia de mecanismos correctores de errores) da lugar a la producción de virus con múltiples mutaciones diarias en ausencia de TARGA. La incapacidad de reducir la carga viral hasta menos de 40 copias/ml con TARGA por una mala adherencia que conduce a niveles farmacológicos subterapéuticos aumenta el riesgo de desarrollar resistencia por la selección de aquellos virus mutados con una ventaja (p. ej., mutaciones resistentes a los fármacos). Ni siquiera los pacientes tratados con eficacia obtienen una supresión completa de la replicación viral, y la persistencia de la transcripción del VIH y la evolución de las secuencias de la envoltura continúan en reservorios celulares latentes, aunque los datos recientes muestran que esta evolución no parece afectar a la aparición de resistencias a los TAR en pacientes virológicamente suprimidos. La acumulación de mutaciones de resistencia, especialmente en pacientes poco cumplidores, disminuye de forma progresiva la potencia del TAR y plantea al médico la necesidad de encontrar nuevos regímenes terapéuticos. Para algunos fármacos (nevirapina, lamivudina), una sola mutación se asocia a resistencia, mientras que con otros (zidovudina, lopinavir) es necesario que haya varias mutaciones antes de que se desarrolle la resistencia. La evaluación de la resistencia a los fármacos cuando se diseña un nuevo régimen es un estándar de la asistencia. Se dispone de dos tipos de pruebas; el genotipo se utiliza con mayor frecuencia, pero el fenotipo puede ser útil en pacientes seleccionados con resistencia viral compleja debido a la exposición a múltiples regímenes de TARGA.

1. El **fenotipo**, que mide la susceptibilidad del virus a varias concentraciones del fármaco. Esto permite calcular la concentración del fármaco que inhibe la replicación viral en un 50% (IC_{50}). El cociente de la IC_{50} y un IC_{50} de un virus de referencia se denomina cambio de resistencia plegado. Hay que tener en cuenta que esta prueba generalmente se combina con un genotipo cuando se utiliza, pero se reserva en gran medida para pacientes con mutaciones extremadamente complejas.
2. El **análisis genotípico**, que predice la susceptibilidad del virus sobre la base de las mutaciones identificadas en el genoma del VIH aislado en el paciente y es la prueba más usada. Varias páginas en línea (p. ej., <http://hivdb.stanford.edu>) pueden ayudar a interpretar los resultados. Algunos estudios han demostrado que el éxito del tratamiento ha sido mayor en los pacientes cuyo TAR se ha guiado por la evaluación genotípica o fenotípica.

Ningún método puede detectar resistencias farmacológicas si la cantidad del virus resistente es menor del 10% del total de la población circulante o si solo está presente en el reservorio latente. Se ha de considerar que, si un paciente no ha estado tomando TARGA durante varias semanas, la ausencia de presión selectiva del medicamento hará que la población dominante de virus circulantes revierta al tipo salvaje, y las mutaciones de resistencia pueden pasarse por alto.

Se recomienda realizar las pruebas de resistencia antes de instaurar el tratamiento y antes de cambiarlo porque haya fracasado. Al modificar el tratamiento, deben considerarse los resultados de las pruebas de resistencia en el contexto de los resultados de las pruebas de resistencia previas, en caso de que se hubieran realizado, y de los fármacos usados en los regímenes previos.

Medidas de soporte

Incluso cuando no se disponía de los nuevos fármacos TAR, los cuidados de soporte tenían un impacto significativo sobre la calidad de vida y la supervivencia de los niños infectados por el VIH. Para el éxito del tratamiento es deseable una estrategia multidisciplinaria. Tras la instauración o el cambio en el TARGA, las visitas o los contactos más frecuentes con el paciente/cuidadores para su apoyo y educación les ayudarán con la aceptación y los ajustes del nuevo régimen y contribuirán a un mejor cumplimiento terapéutico. Se debe prestar una atención estrecha al estado nutricional, cuyo equilibrio suele ser delicado y puede requerir suplementación enteral intensiva, especialmente en niños con enfermedad avanzada. Las lesiones orofaríngeas dolorosas y las caries dentales pueden interferir con la alimentación, por lo que se deben recomendar evaluaciones odontológicas periódicas y la atención cuidadosa a la higiene oral. Paradójicamente, un número creciente de adolescentes con enfermedad adquirida durante el período perinatal o por conductas de riesgo presentan obesidad. Algunos adolescentes tienen una acumulación central de grasa (normalmente relacionada con fármacos antiguos) en relación con el TAR; otros asocian malos hábitos dietéticos e inactividad como causa de su obesidad, en paralelo a la epidémica de sobrepeso de Estados Unidos. Hay que valorar su desarrollo de modo regular y se proporcionará fisioterapia, terapia ocupacional y/o logopedia cuando sean necesarias. El reconocimiento del dolor puede ser difícil en los niños pequeños, por lo que se deben implementar, cuando sean necesarios, protocolos farmacológicos y no farmacológicos eficaces para su control.

Vacuna	Nacimiento	1 mes	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4-6 años	11-12 años	14-16 años
Hepatitis B	Hep B	Hep B			Hep B							
Sarampión, parotiditis-rubéola*						SPR†	SPR‡					
Gripe					Gripe§							
Pneumococcal conjugada y Haemophilus b			VNP-Hib	VNP-Hib	VNP-Hib	VNP-Hib				Neumococo¶		
Difteria, tétanos, los ferina			DTap	DTap	DTap		DTap					
Polio (inactivada)			Polio	Polio	Polio							
Varicela					Varicela**							
Hepatitis A					Hep A¶							
Rota-virus†		PV†	PV	PV								

* Ver texto.

† Contraindicada en niños con SIDA o recuento CD4 menor de 500 para niños entre 1 y 5 años o de menos del 15%. Administrar dos dosis separadas por 1-3 meses. En un niño con el sistema inmune reconstituido en tratamiento con TARGA, el recuento de CD4 tiene que mantenerse por encima del umbral al menos durante 6 meses antes de vacunarse con virus vivos.

‡ Revacunación recomendada todos los años. Solo debe usarse la vacuna abreviada, no la LAIV (vacuna intranasal viva contra influenza).

§ Revacunación con vacuna antineumococca polisacárida (VNP) cada 5 años.

¶ Dosis doble separadas al menos 6 meses.

** Primera dosis a las 6-14 semanas de vida y dosis final no más tarde de los 6 meses. Si se usa Rotarix solo se precisarán dos dosis (2 y 4 meses).

Fig. 302.5 Calendario de vacunación infantil de rutina para los niños y niñas infectados con el VIH.

Deben considerarse los riesgos y beneficios de la vacunación para rotavirus en los recién nacidos de madres infectadas por el VIH. Dado que en los países desarrollados menos del 1% de estos lactantes desarrollará la infección por el VIH, la vacuna debería administrarse. En otras situaciones, la atenuación considerable de las cepas de la vacuna debe tenerse en cuenta y, a menos que el niño tenga síntomas clínicos de SIDA o un porcentaje de CD4 menor del 15%, la vacunación parece ser adecuada. Otras vacunas con bacterias vivas atenuadas (p. ej., el bacilo de Calmette-Guérin [BCG]) deben evitarse, debido a la alta incidencia de enfermedades relacionadas con el BCG en lactantes infectados por el VIH. Las vacunas contra la varicela y el sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) se recomiendan en niños que no tengan una inmunosupresión grave (es decir, porcentaje de células CD4 del 15% o mayor, recuento absoluto de CD4 de más de 500 células/ μ l para edades de 1 a 5 años), pero ni la vacuna de la varicela ni la de SPR deben administrarse a niños con inmunosupresión grave (es decir, porcentaje de células CD4 menor del 15%, recuento absoluto de células CD4 de menos de 500 células/ μ l para la edad de 1-5 años). Hay que destacar que las inmunizaciones previas no siempre proporcionan protección, como se demuestra por los brotes de sarampión y tos ferina en niños previamente inmunizados e infectados por el VIH. La duración de los anticuerpos inducidos por la vacuna suele ser breve, sobre todo si se administran vacunas cuando el recuento de linfocitos CD4 es bajo, y está indicada la reinmunización cuando el recuento de CD4 haya aumentado. Se recomienda que los niños con VIH reciban la vacuna conjugada meningocócica cuadrivalente a una edad más temprana que el programa de rutina. Las vacunas para adolescentes también son importantes, incluyendo el refuerzo de la DTPA y la vacuna contra el VPH. El calendario de vacunas comentadas que se recomienda actualmente para los niños infectados con el VIH se encuentra aquí: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html>.

Los regímenes profilácticos son una parte integral del cuidado de los niños infectados por el VIH. Todos los lactantes entre 4-6 semanas y 1 año infectados por el VIH deben recibir profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con independencia del recuento o porcentaje de CD4 (tablas 302.5 y 302.6). Los lactantes expuestos a madres infectadas por el VIH deben recibir la misma profilaxis hasta que se descarte la infección; sin embargo, no se debe iniciar la profilaxis en caso de existir fuertes indicios de ausencia de infección vírica (p. ej., lactante alimentado con fórmula artificial con dos PCR para VIH negativas en niños de más de 14 días de edad y a las 4 semanas). Cuando el niño infectado por VIH cumpla 1 año

de edad, la profilaxis se realizará basándose en el recuento de linfocitos CD4 (v. tabla 302.5). El mejor régimen profiláctico es 150 mg/m²/día de TMP y 750 mg/m²/día de SMX (máximo de 329/1.600) en 1-2 dosis diarias 3 días por semana (consecutivamente o en días alternos). Para las reacciones adversas graves a la combinación TMP/SMX se han descrito terapias alternativas con dapsona, atovacuona o pentamidina en aerosol.

La profilaxis contra el MAC debe ofrecerse a los niños infectados por el VIH con inmunosupresión avanzada (recuento de linfocitos CD4 menor de 750 células/mm³ en niños menores de 1 año, menor de 500 células/mm³ para niños de 1-2 años, menor de 75 células/mm³ en niños de 2-5 años y menor de 50 células/mm³ en niños mayores de 6 años) (tabla 302.6). Los fármacos de elección son la azitromicina (20 mg/kg [máximo 1.200 mg] v.o. una vez por semana, o 5 mg/kg [máximo 250 mg] v.o. una vez al día) o claritromicina (7,5 mg/kg v.o. dos veces al día). En contadas ocasiones, la rifabutina a una dosis de 300 mg/día puede ser una alternativa para los niños mayores de 6 años a pesar de que los datos sobre la eficacia son limitados.

Basándose en los datos obtenidos en adultos, la profilaxis primaria contra la mayoría de las infecciones oportunistas puede suspenderse si los pacientes han experimentado una recuperación inmunitaria mantenida (más de 6 meses) mediante TARGA, incluso si los pacientes han tenido infecciones oportunistas, como la neumonía por *Pneumocystis* o MAC diseminado. Los niños infectados por VIH tienen más riesgo de desarrollar tuberculosis, y por tanto se les debe realizar una prueba cutánea para la tuberculosis (cinco unidades de derivado proteínico purificado de tuberculina) o un IGRA (ensayo de liberación de interferón gamma) al menos una vez al año; una induración de 5 mm o más debe considerarse positiva para el derivado proteíco purificado (PPD). Si el niño vive en contacto estrecho con una persona con tuberculosis, la prueba se realizará con mayor frecuencia. Merece la pena señalar que la sensibilidad al PPD y al IGRA está disminuida en pacientes con inmunosupresión grave. Debe consultarse las Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children (<http://aidsinfo.nih.gov>) para estas y otras infecciones oportunistas que pueden aparecer en dichas poblaciones. Para reducir la incidencia de otras infecciones potenciales se debe aconsejar a los progenitores sobre: 1) la relevancia de lavarse bien las manos; 2) evitar los alimentos crudos o poco cocidos (*Salmonella*); 3) evitar beber agua de lagos o ríos o bañarse en ellos, y el contacto con animales de granja jóvenes (*Cryptosporidium*), y 4) el riesgo de jugar con mascotas (p. ej., *Toxoplasma* y *Bartonella* de los gatos, *Salmonella* de reptiles).

Tabla 302.5

Recomendaciones para la profilaxis contra la NPJ y la monitorización de linfocitos CD4 en lactantes expuestos al VIH y en niños infectados por este virus, en función de la edad y la situación de infección por el VIH

EDAD/SITUACIÓN DE INFECCIÓN POR EL VIH	PROFILAXIS CONTRA LA NPJ	MONITORIZACIÓN DE CD4
Expuesto al VIH desde el nacimiento hasta 4-6 semanas	No profilaxis	Ninguna
Infección por el VIH razonablemente excluida*	No profilaxis	Ninguna
<1 año, infección por el VIH o infección por el VIH indeterminada	Profilaxis, independientemente del recuento o el porcentaje de CD4	Según las prácticas locales para el inicio o el seguimiento del TARGA
Entre 1-5 años, infectado por el VIH	Profilaxis si: CD4 <500 células/ μ l o <15%	Según las prácticas locales para el inicio o el seguimiento del TARGA
>6 años, infectado por el VIH	Profilaxis si: CD4 <200 células/ μ l o <15% ^{†,‡}	Según las prácticas locales para el inicio o el seguimiento del TARGA

En Estados Unidos, la National Perinatal HIV Hotline (1-888-448-8675) proporciona ayuda sobre los aspectos de atención perinatal del VIH.

NPJ, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; TARGA, tratamiento antirretroviral de gran actividad.

*Véase el texto.

[†]Se recomienda la monitorización más frecuente (p. ej., mensual) para los niños cuyos recuentos o porcentajes de linfocitos CD4 se aproximan al umbral para recomendar la profilaxis.

[‡]Hay que considerar la administración de profilaxis de forma individual para los niños que en otro caso tendrían riesgo de NPJ, como los que sufren un descenso rápido de los recuentos o los porcentajes de linfocitos CD4, o trastornos incluidos en la categoría C. Los niños que han sufrido NPJ deben recibir profilaxis de NPJ hasta que su recuento de CD4 sea de 200 células/mm³ o mayor para pacientes de 6 años o más, el porcentaje de CD4 sea del 15% o mayor o el recuento de CD4 sea de 500 células/mm³ o más para pacientes de 1 a menos de 6 años durante más de 3 meses consecutivos después de recibir TARGA durante 6 meses o más.

Tabla 302.6

Profilaxis para prevenir el primer episodio de infección oportunista en recién nacidos expuestos o lactantes y niños infectados por el VIH en Estados Unidos*

PATÓGENO	INDICACIÓN	RÉGIMEN PROFILÁCTICO	
		PRIMERA ELECCIÓN	ALTERNATIVA
FUERTEMENTE RECOMENDADOS COMO ESTÁNDAR DE ASISTENCIA			
Neumonía por <i>Pneumocystis</i> [†]	Infectados por el VIH o VIH indeterminado con 1-12 meses; niños infectados por el VIH con 1-5 años y recuento de CD4 <500 células/ μ l o porcentaje de CD4 <15%; niños infectados por el VIH de 6-12 años con recuento de CD4 <200 células/ μ l o porcentaje de CD4 <15%; >13 años con un recuento de CD4 <200 o <15%	TMP-SMX, 150/750 mg/m ² de superficie corporal por día o 5-10 mg/kg/día (TPM)/25-50 mg/kg/día (SMX) (máx. 320-1.600 mg) v.o. en 1 o 2 dosis diarias y administradas tres veces semanales en días consecutivos o tres veces a la semana en días alternos en 1 o 2 dosis diarias	Dapsona: niños ≥1 mes: 2 mg/kg/día (máx. 100 mg) v.o.; o 4 mg/kg (máx. 200 mg) v.o. una vez a la semana Atovacauna: niños de 1-3 meses y >24 meses a 12 años: 30-40 mg/kg/día v.o. una vez al día con la comida; niños de 4-24 meses: 45 mg/kg/día v.o. una vez al día con la comida; ≥13 años: 1.500 mg una vez al día v.o. Pentamidina en aerosol: niños ≥5 años: 300 mg una vez al mes por nebulizador Respirgard II (Marquest, Englewood, CO) Doxiciclidina, 2,2 mg/kg de peso corporal (máximo 100 mg) una vez al día v.o. para niños >8 años Cloroquina, 5 mg/kg (equivalente a 7,5 mg/kg de fosfato de cloroquina) v.o. hasta 300 mg semanales (solo para regiones donde el parásito es sensible)
Paludismo	Niños que viven o viajan a zonas con paludismo endémico	Las recomendaciones son las mismas para los niños infectados por el VIH que para los no infectados. Consultar http://www.cdc.gov/malaria para recomendaciones más recientes basadas en la susceptibilidad regional a los fármacos Mefloquina , 5 mg/kg peso v.o. semanal (máx. 250 mg) Atovacauna/proguanil (Malarone) una vez al día 11-20 kg = 62,5 mg/25 mg (1 comprimido pediátrico) 21-30 kg = 2 comprimidos pediátricos 31-40 kg = 3 comprimidos pediátricos > 40 kg = 1 comprimido de adultos (250 mg/100 mg)	
Tuberculosis micobacteriana	PCT ≥5 mm o Resultado positivo previo de PCT sin tratamiento o Estrecho contacto con cualquier persona que tenga TB contagiosa. La TB debe excluirse antes del inicio del tratamiento	Isoniazida, 10-15 mg/kg/día (máx. 300 mg) v.o. durante 9 meses o 20-30 mg/kg (máx. 900 mg) v.o. dos veces por semana durante 9 meses; está altamente recomendado el TDO	Rifampicina, 10-20 mg/kg/día (máx. 600 mg) v.o. durante 4-6 meses
Sensible a isoniazida	Igual que el patógeno previo; mayor probabilidad de exposición a TB resistente a la isoniazida	Rifampicina, 10-20 mg/kg/día (máx. 600 mg) v.o. durante 4-6 meses	Consultar a un experto en TB
Resistente a isoniazida			

Tabla 302.6

Profilaxis para prevenir el primer episodio de infección oportunista en recién nacidos expuestos o lactantes y niños infectados por el VIH en Estados Unidos (cont.)

PATÓGENO	INDICACIÓN	RÉGIMEN PROFILÁCTICO	
		PRIMERA ELECCIÓN	ALTERNATIVA
Multirresistente (isoniazida y rifampicina)	Igual que el patógeno previo; mayor probabilidad de exposición a TB multirresistente	La elección del fármaco requiere la consulta con las autoridades de salud pública y depende de la sensibilidad de la cepa del paciente fuente	
Complejo <i>Mycobacterium avium</i> [†]	Para niños ≥6 años con recuento de CD4 <50 células/ μ l; 2-5 años con recuento de CD4 <75 células/ μ l; 1-2 años con recuento de CD4 <500 células/ μ l; <1 año con recuento de CD4 <750 células/ μ l	Clarithromicina, 7,5 mg/kg (máx. 500 mg) v.o. dos veces al día	Azitromicina, 5 mg/kg/día v.o. (máx. 250 mg)
Virus de la varicela-zóster [§]	Exposición a varicela o herpes zóster sin antecedentes de varicela	o Azitromicina, 20 mg/kg (máx. 1.200 mg) v.o. una vez a la semana	Niños ≥5 años
	Zóster o estado seronegativo para VZV en análisis sensible y específico para anticuerpos	Inmunoglobulina para varicela-zóster (VarizIG), 125 UI por cada 10 kg (máx. 625 UI) i.m., administrada de forma óptima antes de 96 horas tras la exposición; beneficio potencial hasta 10 días después de la exposición	Rifabutina, 300 mg/día v.o.
	Falta de evidencia de vacunación adecuada para la edad		Si VarizIG no está disponible y han transcurrido >96 horas desde la exposición: aciclovir v.o. 20 mg/kg (máx. 800 mg) cuatro veces al día durante 5-7 días
	Recomendaciones estándar para los niños expuestos o infectados por el VIH	Vacunaciones de rutina (v. fig. 302.5)	o IGIV, 400 mg/kg en dosis única
GENERALMENTE RECOMENDADO			
<i>Toxoplasma gondii</i> [¶]	Anticuerpos IgG para <i>Toxoplasma</i> e inmunosupresión grave: niños <6 años con porcentaje de CD4 <15%; niños ≥6 años con recuento de CD4 <100 células/ μ l	TMP-SMX v.o., 150/750 mg/m ² v.o.; una vez al día o dos veces al día o Administración alternativa aceptada para la misma posología: dosis única v.o. tres veces por semana en días consecutivos o 2 dosis diarias v.o. tres veces por semana en días alternos IGIV (400 mg/kg cada 2-4 semanas)	Dapsone v.o. diaria (niños ≥1 mes), 2 mg/kg o 15 mg/m ² de superficie corporal (máx. 25 mg) más Pirimetamina, 1 mg/kg/día (máx. 25 mg) v.o. más Leucovorina, 5 mg v.o. cada 3 días
Infecciones bacterianas invasivas	Hipogammaglobulinemia (es decir, IgG <400 mg/dl)		
Citomegalovirus	Anticuerpos positivos para CMV e inmunosupresión grave (recuento de CD4 <50 células/ μ l para >6 años; porcentaje de CD4 <5% para ≤6 años) Para niños de 4 meses a 16 años de edad, valganciclovir solución oral 50 mg/ml a la dosis en miligramos = 7 × BSA × CrCl (hasta el máximo de CrCl de 150 ml/min/1,73 m ²) v.o. una vez al día con la comida (dosis máxima 900 mg/día)	Valganciclovir, 900 mg v.o. una vez al día con alimentos en niños mayores que puedan recibir la dosis de adulto	

*La información acerca de estas direcciones podría no representar la aprobación de la FDA o el etiquetado de aprobado por la FDA para los productos e indicaciones. En concreto, los términos «seguro» y «eficaz» no deben considerarse sinónimos según las normas jurídicas definidas por la FDA para la aprobación de productos.

[†]La trimetoprima-sulfametoaxol (TMP-SMX) diaria reduce la frecuencia de ciertas infecciones bacterianas. En comparación con la dapsona semanal, la dapsona con sulfadiazina-pirimetamina están protegidos contra la NPJ y no necesitan TMP-SMX. La TMP-SMX, la dapsona-pirimetamina y, posiblemente, la atovacuona (con o sin pirimetamina) protegen contra toxoplasmosis; sin embargo, no se han recogido datos prospectivos.

[‡]Pueden producirse interacciones farmacológicas considerables entre rifamicinas (es decir, rifampicina y rifabutina) e inhibidores de proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. Se debe consultar con un especialista.

[§]Los niños que reciben rutinariamente inmunoglobulina intravenosa (IGIV) deben recibir VarizIG si la última dosis de esta se administró más de 21 días antes de la exposición.

^{||}La protección contra la toxoplasmosis se obtiene mediante las pautas anti-*Pneumocystis* de elección y posiblemente por atovacuona.

CMV, citomegalovirus; FDA, Food and Drug Administration; i.m., por vía intramuscular; IgG, inmunoglobulina G; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; NPJ, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*; PCT, prueba cutánea de tuberculina; TB, tuberculosis; TMP-SMX, trimetoprima-sulfametoaxol; v.o., vía oral; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VZV, virus de la varicela-zóster.

De los Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children, MMWR Recomm Rep 58(RR-11):127-128, 2009, Table 1.

PRONÓSTICO

La mejor comprensión de la patogenia de la infección por el VIH en los niños y la disponibilidad de fármacos antirretrovirales más eficaces han modificado el pronóstico considerablemente en niños con infección por el VIH. Cuanto antes se instaure el TARGA, mejor será el pronóstico. En los lugares donde son posibles el diagnóstico y el tratamiento antirretroviral precoces, ha disminuido la progresión de la enfermedad hacia el SIDA de

forma considerable. Desde la aparición del TARGA a mediados de la década de 1990, las tasas de mortalidad en los niños infectados en la etapa perinatal han disminuido más de un 90%, y muchos de estos niños sobreviven hasta la adolescencia o la edad adulta. Incluso aunque solo se logre una reducción parcial de la carga viral, los niños pueden obtener beneficios clínicos e inmunitarios significativos. En general, el mejor indicador pronóstico individual es la supresión mantenida de la carga viral plasmática y la normalización del

recuento de linfocitos CD4⁺. Si se dispone de las determinaciones de la carga viral y de la cifra de linfocitos CD4, los resultados pueden emplearse para evaluar el pronóstico. Es infrecuente observar una progresión rápida en un lactante con una carga viral inferior a 100.000 copias/ml. Por el contrario, una carga viral elevada (de más de 100.000 copias/ml) persistente se asocia con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y de muerte. El recuento de linfocitos CD4 es otro indicador pronóstico, con una tasa de mortalidad más alta en los pacientes profundamente inmunodeprimidos. Para definir el pronóstico con más exactitud, se recomienda el uso de ambos marcadores (porcentaje de linfocitos CD4 y carga viral plasmática).

Incluso en los países con pocos recursos, donde el TARGA y las pruebas diagnósticas moleculares son escasos, la utilización de TARGA ha aportado beneficios sustanciales a la supervivencia de los niños infectados por el VIH y ha disminuido el riesgo de mortalidad en más de un 75%. Los niños con infecciones oportunistas (neumonía por *Pneumocystis*, MAC), encefalopatía o síndrome de emaciación, que son las condiciones definitorias del SIDA, tienen el peor pronóstico, y el 75% de ellos fallece antes de cumplir 3 años. Se documentó un aumento del riesgo de muerte en los niños que no recibieron TMP-SMX como tratamiento preventivo. La fiebre y/o la candidiasis oral persistentes, las infecciones bacterianas graves (p. ej., meningitis, neumonía, sepsis), la hepatitis, la anemia persistente (menos de 8 g/dl) y/o la trombocitopenia (menos de 100.000/mm³) también indican un mal pronóstico, y más del 30% de estos niños fallece antes de cumplir 3 años. Por el contrario, la linfadenopatía, la esplenomegalia, la hepatomegalia, el NIL y la parotiditis están asociados con una progresión más lenta de la enfermedad y un mejor pronóstico. Con una supresión virológica sostenida y una función inmuno-lógica mantenida, la esperanza de vida es bastante buena. Para los adultos y adolescentes que adquieren el VIH, un TARGA eficaz puede restablecer la esperanza de vida a un nivel casi normal.

PREVENCIÓN

La interrupción de la transmisión perinatal entre madre e hijo mediante el tratamiento antirretroviral ha sido uno de los mayores logros en la investigación del VIH. El TARGA materno disminuyó la transmisión perinatal del VIH-1 a menos del 2% y a menos del 1% si la carga viral era menor de 1.000 copias/ml en el momento del parto. Por tanto, la recomendación actual de los CDC establece que **todas las mujeres gestantes** con pruebas para VIH positivas deben recibir TARGA con independencia de la carga viral o del recuento de CD4 durante el embarazo. Todos los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH deben recibir profilaxis con zidovudina durante 6 semanas; la profilaxis durante 4 semanas puede realizarse en lactantes de bajo riesgo. Debe considerarse la posibilidad de administrar una terapia antirretroviral adicional si el riesgo de que el recién nacido adquiera el VIH es alto. Los escenarios de alto riesgo incluyen a los lactantes nacidos de madres que no recibieron medicamentos antirretrovirales ni antes ni después del parto, o que solo recibieron medicamentos antirretrovirales durante el parto; los lactantes nacidos de madres con una carga viral detectable significativa (más de 1.000 copias/ml) cerca del momento del parto a pesar del TAR (particularmente si fue un parto vaginal); los lactantes nacidos de madres cuya situación en cuanto al VIH se desconoce y que dan positivo en el parto o después de este; o los lactantes que tienen un resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos contra el VIH después del parto. En estos casos se pueden considerar tres opciones de tratamiento: 1) la adición de tres dosis de nevirapina (al nacer, a las 48 horas y a las 144 horas de vida); 2) un régimen de terapia empírica contra el VIH de zidovudina, lamivudina y nevirapina en dosis de tratamiento, o 3) un régimen de terapia empírica contra el VIH de zidovudina, lamivudina y raltegravir en dosis de tratamiento (adviértase que las dosis de tratamiento de raltegravir para los recién nacidos son diferentes a las de los niños mayores con una dosis creciente durante las 6 semanas de terapia debido a la evolución del metabolismo hepático en los recién nacidos). El entusiasmo y el apoyo a las pautas de tratamiento (particularmente la opción 2) han sido impulsados por un caso de una aparente cura funcional en un bebé en el 2013 que pasó 2 años sin TAR con supresión virológica antes de que se produjera el rebote de la infección (el llamado bebé del Misisipi), así como una gran cohorte de bebés de alto riesgo y expuestos en Canadá. La mayoría de la experiencia y de los datos que existen son sobre la zidovudina, que puede causar anemia transitoria o neutropenia en los bebés expuestos. También hay un sólido conjunto de datos que respaldan la seguridad de la lamivudina. En cuanto al resto de los medicamentos para el tratamiento de los lactantes de alto riesgo, la nevirapina es la que tiene más experiencia de uso, pero tampoco hay datos sólidos sobre los lactantes prematuros. Existen recomendaciones de dosificación para la nevirapina hasta las 32 semanas, pero el raltegravir solo puede utilizarse a partir de las 37 semanas. *En el caso de los lactantes de alto riesgo, se recomienda encarecidamente consultar a un especialista en el*

VIH. La línea telefónica nacional sobre el VIH perinatal (888-448-8765) ofrece apoyo las 24 horas del día, los 7 días de la semana, por parte de especialistas en el VIH experimentados para ayudar a manejar a los lactantes de alto riesgo. Las pautas y las dosis actuales recomendadas para la profilaxis en los recién nacidos se actualizan al menos una vez al año y se pueden consultar en <http://www.aidsinfo.nih.gov>. Se debe realizar un recuento sanguíneo completo, un recuento diferencial de leucocitos y un recuento de plaquetas a las 4-8 semanas de edad para monitorear la toxicidad de la zidovudina. Esto debe ser en conjunto con 4-6 semanas de profilaxis con zidovudina para el lactante. Si se descubre que el niño está infectado con el VIH, se debe realizar una evaluación en el laboratorio de referencia (p. ej., recuento de CD4, ARN del VIH, recuento sanguíneo completo, química, lípidos, genotipo) y se ha de iniciar el TARGA tan pronto como sea posible. La carga viral y el recuento de linfocitos CD4 deben determinarse al 1^{er} y 3^{er} mes de edad y repetirse cada 3 meses. La cesárea como estrategia de prevención se ha evaluado en un metaanálisis internacional que mostró que la combinación de cesárea programada y tratamiento materno con zidovudina redujo la transmisión en un 87%. Sin embargo, estos datos fueron obtenidos antes del inicio del TARGA, y el beneficio adicional de la cesárea programada en gestantes que ya reciben TARGA y cuya carga viral es menor de 1.000 copias/ml es inapreciable. Así pues, la cesárea programada a las 38 semanas de gestación solo debería considerarse en las mujeres cuya carga viral en el momento del parto sea mayor de 1.000 copias/ml al final de la gestación para disminuir aún más el riesgo de transmisión vertical.

La OMS recomienda que todas las mujeres reciban un régimen de TARGA adecuado para su propia salud, que deberá continuarse durante el resto de sus vidas. Esta estrategia tiene el potencial de disminuir la transmisión durante la lactancia y en embarazos futuros reduce el riesgo de transmisión a los compañeros sexuales, mejora la supervivencia materna y favorece la adopción de regímenes de tratamiento universales simplificados. En la actualidad no se recomienda que las mujeres VIH positivas amamanten a sus hijos en los países ricos en recursos, y se ha producido al menos un caso de transmisión de madre a hijo a través de la lactancia materna en una madre suprimida virológicamente.

Aunque la forma más eficaz para prevenir la transmisión del VIH posparto es eliminar la lactancia por completo y sustituirla por fórmulas de inicio, existen pruebas de que el destete temprano puede no ser seguro en contextos con recursos muy limitados, debido al alto riesgo de desnutrición y diarrea dada la ausencia de agua limpia para la preparación de biberones. Además, una lactancia materna exclusiva (sin sólidos ni líquidos adicionales aparte del agua) disminuye la transmisión más que la lactancia mixta. Las normas han evolucionado y, actualmente, se recomienda que las madres infectadas por el VIH y que viven en áreas con pocos recursos amamanten a sus hijos hasta los 12 meses de vida, con una lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses, y mantener el TARGA a la madre. En los contextos en los que haya alternativas seguras a la lactancia materna, se recomienda la lactancia artificial. *Las directrices estadounidenses para la prevención de la transmisión desde la madre al niño se actualizan de forma regular en la página <https://aidsinfo.nih.gov/>, y las normas internacionales se actualizan con regularidad en la página de la OMS (<http://www.who.int/hiv/topics/mtct/en>).*

Debido a que se puede reducir de forma drástica la transmisión perinatal mediante el tratamiento de las madres embarazadas, las pruebas y la identificación de infecciones por VIH en la madre tan pronto como sea posible es extremadamente importante. Nunca se hará suficiente hincapié en los beneficios del tratamiento, tanto para la salud de la madre como para prevenir la transmisión al lactante. El consejo prenatal a todas las embarazadas sobre el VIH-1 y la prueba diagnóstica con consentimiento en todas ellas han reducido en gran medida el número de infecciones nuevas en muchas zonas de Estados Unidos y Europa. Para las mujeres que no se han hecho pruebas diagnósticas durante el embarazo, la prueba rápida de anticuerpos anti-VIH durante el parto o durante el primer día de vida del niño permite proporcionar profilaxis perinatal a un grupo adicional de lactantes de riesgo. Las recomendaciones perinatales actualmente también respaldan la realización de pruebas a las parejas de las mujeres embarazadas para identificar a las parejas seropositivas que pudieran transmitir el virus, lo que conduciría a una infección aguda del VIH que conllevaría un riesgo extremadamente alto de transmisión de madre a hijo.

La prevención de la transmisión sexual conlleva evitar el intercambio de líquidos corporales. En los adolescentes sexualmente activos, los preservativos deben ser una parte integral de los programas para reducir las enfermedades de transmisión sexual, incluido el VIH-1. Las relaciones sexuales sin protección con parejas mayores o con múltiples parejas y el consumo de drogas ilícitas están habitualmente asociados con la adquisición de la infección por el VIH en adolescentes y adultos jóvenes. Son esenciales los esfuerzos educativos sobre el modo de evitar los factores de riesgo, que deben dirigirse a los escolares de más edad y a los adolescentes, e

iniciarse antes del comienzo de la actividad sexual. Además, las nuevas y prometedoras investigaciones para los adultos sexualmente activos pueden traducirse en una mayor prevención para los adolescentes. Tres ensayos clínicos realizados en África han demostrado que la circuncisión masculina se asocia con una reducción del 50-60% del riesgo de adquisición de VIH en los hombres jóvenes. Para las mujeres, el uso de una formulación de gel vaginal de tenofovir al 1% durante las relaciones sexuales redujo la adquisición del VIH en aproximadamente un 40% en un estudio, aunque otros ensayos subsiguientes obtuvieron una eficacia variable; se están investigando otros microbicides tópicos. Recientemente, un estudio con doble enmascaramiento sobre la profilaxis preexposición (PrEP) en hombres que tienen relaciones homosexuales mediante una dosis diaria de tenofovir y emtricitabina combinados redujo un 44% la incidencia del VIH. La incidencia de transmisión del VIH se redujo un 73% en los participantes que tomaron el fármaco durante al menos el 90% de los días. Los estudios de este régimen en otros grupos, incluyendo parejas heterosexuales serodiscordantes, individuos heterosexuales no comprometidos y usuarios de drogas intravenosas, también mostraron una excelente eficacia (70-92%). Todos los estudios realizados hasta la fecha sobre la PrEP se han realizado en individuos mayores de 18 años, sin embargo, en pacientes adolescentes con un riesgo suficientemente alto de adquirirla, se debe considerar el uso de la PrEP para la prevención del VIH. Además, en un estudio clínico aleatorizado multinacional a gran escala de adultos con discordancia serológica para el VIH se demostró que un tratamiento antirretroviral eficaz en el compañero sexual infectado por el VIH disminuía la transmisión secundaria al compañero sexual no infectado en un 96%. Los ensayos adicionales han confirmado que la supresión virológica elimina la transmisión sexual en las parejas heterosexuales, así como en los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, por lo que no se utiliza la frase «U = U» o indetectable = no transmisible. La mayoría de estos ensayos se han realizado en adultos, con una participación limitada de adolescentes y adultos jóvenes. Aunque es probable que gran parte de la eficacia también se observe en los jóvenes, se deben realizar estudios adicionales sobre la eficacia y la aceptabilidad en este grupo de edad.

El curso y el pronóstico de la infección del VIH ha mejorado radicalmente con el TARGA para todas las edades, particularmente debido a los agentes más nuevos con menos efectos secundarios. Con una buena adherencia se puede lograr una supresión virológica prolongada y se puede preservar o reconstituir la función inmunológica. Sin embargo, la adherencia de por vida y los efectos secundarios de los medicamentos son retos importantes que hay que reconocer y que pueden impedir que los pacientes logren buenos resultados. A nivel mundial se han hecho grandes progresos en la prevención de la transmisión de madre a hijo y en el aumento del acceso al TARGA para niños y adultos, lo que es importante para mantener la salud y reducir la transmisión sexual y vertical con supresión virológica. Sin embargo, todavía queda mucho trabajo por hacer para garantizar el fin de la epidemia mundial del VIH, incluido el avance continuo de nuestra comprensión de la latencia inmunológica y los reservorios del VIH, las vacunas contra el VIH y el aumento continuo del acceso al TARGA en todo el mundo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

con el anterior, fue identificado posteriormente en 1981. El HTLV-1 está asociado con la leucemia/linfoma de células T del adulto (LTA) y la mielopatía asociada al HTLV-1/paraparesia espástica tropical (MAH/PET), mientras que el HTLV-2 es menos patógeno y raramente está asociado con la leucemia o enfermedades neurológicas.

El HTLV-1 y el HTLV-2 comparten alrededor del 65% de la homología del genoma. El genoma contiene genes *gag*, *pol* y *env* y la región pX, que codifica proteínas no estructurales, como las proteínas reguladoras Tax y Rex, proteínas nuevas esenciales para la propagación del virus (*p30*, *p12* y *p13*) y el factor de cremallera de leucina básica HTLV-1 codificado en sentido negativo HBZ. El HTLV-1 y el HTLV-2 infectan células a través del transportador de glucosa ubicuo o a través de la neuropilina 1, que sirven como receptores del virus. El HTLV-1 y el HTLV-2 pueden infectar distintas células, siendo el HTLV-1 el que se encuentra más frecuentemente en los linfocitos T CD4⁺ y el HTLV-2 muestra preferencia por los linfocitos T CD8⁺. Tras la entrada del virus a la célula, se produce una doble cadena de ADN, copia del genoma de ARN por transcripción inversa que se transporta al núcleo y se integra en el ADN cromosómico (el provirus), y evade así los mecanismos usuales de vigilancia inmunológica y provoca una infección de por vida.

EPIDEMIOLOGÍA Y FORMAS DE TRANSMISIÓN

El HTLV-1 infecta a 10-20 millones de personas en todo el mundo. Es endémico en el suroeste de Japón (donde más del 10% de los adultos son seropositivos), ciertas áreas del Caribe como Jamaica y Trinidad (6% o menos) y determinadas zonas del África subsahariana (5% o menos). Se encuentran cifras más bajas de seroprevalencia en Sudamérica (2% o menos) y Taiwán (0,1-1%). Existe una microagrupación con una variabilidad desatada dentro de las regiones geográficas.

La seroprevalencia del HTLV-1 y del HTLV-2 en la población general de Estados Unidos es del 0,01-0,03% para cada virus, y las tasas aumentan con la edad. La infección por el HTLV-1 se correlaciona en mayor medida con el nacimiento en áreas endémicas o con el contacto sexual con personas de áreas endémicas. La prevalencia de la infección por el HTLV-2 es mayor en usuarios de drogas intravenosas, con una seroprevalencia del 8,8-17,6% en esta población.

El HTLV-1 y el HTLV-2 se transmiten de la madre a su hijo como virus asociados a células y también a través de secreciones genitales, hemoderivados contaminados y consumo de drogas. La **transmisión de madre a hijo** durante el periodo intrauterino o durante el parto supone menos del 5% de los casos, pero aumenta hasta aproximadamente un 20% con la lactancia materna. Una carga proviral HTLV-1 materna más elevada y una lactancia prolongada están asociadas con un mayor riesgo de transmisión de madre a hijo. En Japón se infectan alrededor del 20-25% de los hijos de madres infectadas por HTLV-1 antes de las recomendaciones que indican a las madres seropositivas que eviten la lactancia materna, con una marcada reducción de transmisión, hasta el 2,5%, después de la restricción de la lactancia materna. El HTLV-2 también se puede transmitir a través de la lactancia materna, pero la tasa de transmisión por esta vía es más baja, cercana al 14%.

DIAGNÓSTICO

Las infecciones por el HTLV-1 y el HTLV-2 se diagnostican mediante cribado con inmunoanálisis enzimáticos de segunda generación y confirmación posterior mediante inmunotransferencia, inmunofluorescencia indirecta o inmunoanálisis lineales. La reacción en cadena de la polimerasa también puede utilizarse para distinguir entre infección por el HTLV-1 o el HTLV-2.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El riesgo de por vida de enfermedad asociada a infección por el HTLV-1 se estima en un 5-10% y es máximo si se produce por transmisión vertical. El HTLV-1 fue el primer retrovirus humano que se asoció con la LTA y varias enfermedades no oncológicas, como la enfermedad neurodegenerativa denominada mielopatía asociada al HTLV-1 (MAH), también conocida como *paraparesia espástica tropical* (PET) y a menudo denominada MAH/PET. La epidemiología geográfica de la LTA y la de la MAH son similares. La **artropatía asociada al HTLV-1** es semejante a la artritis reumatoide, incluida la presencia de factor reumatoide positivo. El tratamiento consiste en antiinflamatorios. La **uveítis asociada al HTLV-1** puede ser unilateral o bilateral, resulta más común entre las mujeres y se resuelve de forma espontánea con frecuentes recidivas durante 1-3 años. Los corticoides tópicos aceleran la recuperación. La **dermatitis infecciosa asociada al HTLV-1** es una enfermedad eczematosa crónica y recidivante que se produce durante la infancia y la adolescencia y que predispone a la infección por estafilococos. La infección por HTLV-1 predispone a la infección diseminada y recidivante por *Strongyloides stercoralis*, a un mayor riesgo de enfermedad tuberculosa tras infección latente y a sarna grave.

Capítulo 303

Virus linfotrópicos T humanos I y II

Paul Spearman y Lee Ratner

ETIOLOGÍA

Los virus linfotrópicos T humanos tipo I (HTLV-1) y tipo II (HTLV-2) pertenecen al género *Deltaretrovirus* de la familia Retroviridae. Se trata de virus de ARN monocatenario que codifican transcriptasa inversa, una ADN polimerasa dependiente de ARN, que transcribe el ARN vírico monocatenario en una copia de ADN bicatenario. El HTLV-1 fue el primer retrovirus humano descubierto, aislado en 1979 por el laboratorio Gallo desde un linfoma cutáneo de células T. El virus HTLV-2, estrechamente relacionado

LEUCEMIA/LINFOMA T DEL ADULTO (LTA)

La distribución por edades de la LTA alcanza el máximo más o menos a los 50 años, lo que subraya el largo periodo de latencia de la infección por el HTLV-1. Las personas infectadas mantienen un riesgo de desarrollar LTA aunque se trasladan a un área con prevalencia baja del virus, y el riesgo de esa enfermedad a lo largo de su vida se estima en el 2-4%. La mayoría de los casos de LTA se asocian con la integración monoclonal del provirus HTLV-1 en el genoma celular de los linfocitos CD4, con una proliferación incontrolada posterior de estos. Existen diversas formas de enfermedad: aguda, linfomatosa, crónica, cutánea latente primaria y cutánea tumoral primaria. La forma aguda de la LTA supone el 55-75% de todos los casos. La linfoproliferación subclínica latente puede resolverse de forma espontánea (el resultado en cerca de la mitad de los casos) o progresar hacia la leucemia crónica, linfomatosa o incluso a LTA aguda. La **linfoproliferación crónica de bajo grado, asociada al HTLV-1 (pre-LTA)**, puede persistir durante años con linfocitos anómalos y con o sin adenopatías periféricas antes de progresar hasta la forma aguda. La LTA aguda se caracteriza por hipercalcemia, lesiones osteolíticas, linfadenopatía que respeta el mediastino, hepatomegalia, esplenomegalia, linfomas cutáneos e infecciones oportunistas. Es posible que se desarrolle leucemia con linfocitos malignos polilobulados circulantes, denominados *células en flor*, que poseen marcadores de linfocitos T maduros. La terapia antiviral con zidovudina e interferón α es el tratamiento estándar para la LTA de tipo leucémico en Estados Unidos y Europa. En la LTA linfomatosa, las tasas de respuesta se pueden mejorar usando el anticuerpo monoclonal mogamulizumab anti-CCR4 con quimioterapia. A veces se emplea el trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas.

MIELOPATÍA ASOCIADA A HTLV-1 (MAH)

La MAH es más frecuente en mujeres que en hombres, y tiene un periodo de incubación breve de 1-4 años tras la infección por el HTLV-1 (frente a los 40-60 años para LTA). La MAH aparece hasta en el 4% de las personas con infección por el HTLV-1, por lo general en la época media de la vida. Se caracteriza por infiltración de células mononucleares en las sustancias grises y blancas de la porción torácica de la médula espinal, lo que provoca una degeneración grave y fibrosis de la sustancia blanca. El HTLV-1 se encuentra en las cercanías de las lesiones, pero no en su interior, lo que sugiere que la reacción inflamatoria reactiva es un mecanismo principal de la enfermedad. El líquido cefalorraquídeo suele tener una hiperproteinorraquia leve y una pleocitosis monocítica modesta, junto con anticuerpos frente al HTLV-1. Las pruebas de neuroimagen son normales o muestran lesiones periventriculares en la sustancia blanca. Desde el punto de vista clínico se observa un comienzo gradual y una progresión lenta de degeneración neurológica simétrica de los tractos corticoespinales y, en menor grado, del sistema sensitivo, lo que culmina en espasticidad o debilidad de las extremidades, lumbargia y hiperreflexia de las extremidades inferiores, con respuesta plantar en extensión. Puede producirse disfunción vesical e intestinal, e impotencia en los hombres. Algunos pacientes presentan disestesias de las extremidades inferiores, con una disminución de la sensibilidad a la vibración y el dolor. Se suelen conservar la sensibilidad y la función de las extremidades superiores, los nervios craneales y la función cognitiva. Se han intentado regímenes de tratamiento con corticoides, danazol, interferón, plasmaférésis, dosis elevadas de vitamina C y antivirales, todos ellos con mínima eficacia.

HTLV-2

Este virus se identificó por primera vez en pacientes con tricoleucemia, aunque la mayoría de quienes sufren este tipo de leucemia son seronegativos para la infección por el HTLV-2. El virus se ha aislado de forma esporádica en casos de leucemias o mielopatías similares a la MAH, pero existen pocas pruebas de relaciones específicas entre infección por el HTLV-2 y cualquier enfermedad.

PREVENCIÓN

El análisis sistemático de anticuerpos de todos los hemoderivados para el HTLV-1 y el HTLV-2 se realiza en muchos países desarrollados y es eficaz para prevenir las infecciones asociadas a transfusiones sanguíneas. Desafortunadamente, este análisis sistemático no siempre está disponible en países con ingresos bajos o medios con mayor endemidad. El cribado prenatal y evitar la lactancia materna de madres infectadas por el HTLV-1 es un medio eficaz para reducir la transmisión de madre a hijo del HTLV-1. Las prácticas sexuales seguras para evitar infecciones transmitidas sexualmente, como el uso de preservativo y evitar múltiples parejas sexuales, pueden reducir la transmisión del HTLV-1 y del HTLV-2. No se dispone de vacunas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 304

Encefalopatías espongiformes transmisibles

David M. Asher

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET, enfermedades por priones) son infecciones lentas del sistema nervioso humano. Existen al menos cuatro enfermedades humanas (v. **tabla 304.1**): kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) con sus variantes (ECJ esporádica [ECJe], ECJ familiar [ECJf], ECJ iatrogénica [ECJi] y ECJ variante [ECJv] o nueva variante), síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e insomnio familiar mortal (IFF), o el aún más infrecuente síndrome de insomnio mortal esporádico. Las EET afectan también a los animales, de las que las más comunes y mejor conocidas son la encefalopatía espongiforme ovina (EEO, tembladera o *scrapie*), la encefalopatía espongiforme bovina (EEB, o «enfermedad de las vacas locas») en el ganado bovino y una enfermedad de adelgazamiento crónico (EAC) del ciervo y el alce, que se encuentra en ciertas regiones de Estados Unidos, Canadá Noruega y Finlandia. Todas las EET tienen manifestaciones clínicas e histopatológicas similares, y todas son infecciones «dentas», con unos períodos de incubación asintomáticos muy largos (a veces años), una duración de varios meses o más y una enfermedad franca limitada al sistema nervioso. Las EET son implacablemente progresivas una vez que empieza la enfermedad y son invariablemente mortales. La alteración neuroanatomopatológica más destacada que se produce en todas las EET, en mayor o menor grado, es la degeneración espongiforme de la sustancia gris cortical cerebral.

ETIOLOGÍA

Todas las EET pueden transmitirse a animales susceptibles mediante inoculación de tejidos de individuos afectados. Aunque los patógenos infecciosos se replican en algunos cultivos celulares, no alcanzan los títulos altos de infecciosidad que se encuentran en los tejidos encefálicos, ni causan efectos citopáticos reconocibles en los cultivos. La mayoría de los estudios previos sobre los patógenos de las EET ha utilizado análisis *in vivo*, usando el aspecto de la enfermedad neurológica típica en animales como demostración de que el patógeno estaba presente e intacto. La inoculación de pequeñas cantidades de patógenos de EET infecciosos en animales receptores susceptibles origina, meses más tarde, la acumulación en los tejidos de grandes cantidades de estos patógenos, con las mismas propiedades físicas y biológicas que el patógeno original. Los patógenos de EET muestran un espectro de resistencia extrema a la inactivación con diversos tratamientos químicos y físicos que es desconocida entre los patógenos convencionales. Esta característica, así como su sensibilidad parcial a los tratamientos proteolíticos y su asociación constante con isoformas anómalas de una proteína normal codificada por el huésped (proteína priónica o PrP), hicieron surgir la hipótesis de que los patógenos de EET probablemente tengan un tamaño subvírico, se compongan de proteínas y carezcan de ácidos nucleicos.

El término **prion** (acrónimo inglés de «agente infeccioso proteináceo»), acuñado por S.B. Prusiner, se ha sugerido como un nombre apropiado para dichos patógenos. La hipótesis del prion propone que el mecanismo molecular por el que se propaga la información específica patógena de los agentes de EET conlleva un cambio autorreplicativo en el plegado de la proteína PrP codificada por el huésped. Este cambio se asocia con una transición desde una estructura rica en hélices α en la conformación sensible a la proteasa nativa (PrP celular o PrP^C) hasta una estructura rica en láminas β , en la conformación resistente a la proteasa, que se relaciona con la capacidad de contagio. También se ha propuesto la existencia de una segunda proteína codificada por el huésped, la «proteína X», que participaría en la transformación, para explicar ciertos hallazgos que en otro caso resultarían desconcertantes.

La hipótesis del prion no se ha aceptado de forma generalizada; se basa en la supuesta existencia de un mecanismo codificador similar al genoma, fundamentado en diferencias de plegado de las proteínas, que no se ha explicado de forma satisfactoria a un nivel molecular. Además, la teoría no ha aclarado todavía de forma convincente las numerosas cepas biológicas del agente de EET que se han observado, aunque se han encontrado diferencias

Tabla 304.1

Características clínicas y epidemiológicas de las enfermedades priónicas humanas

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FUENTE DE INFECCIÓN	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA Y PREVALENCIA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ÚTILES	DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD
ECJe	Demencia, mioclonías, ataxia	Desconocida	Mundial; ≈1/1 millón/año; 85-95% de todos los casos de ECJ en Estados Unidos	EEG-CPOA; proteína 14-3-3 en LCR; RM/ IPD	1-24 meses (media 4-6 meses)
ECJf	Demencia, mioclonías, ataxia	Asociación genética (mutaciones del gen <i>PRNP</i>) ¿Origen exógeno de la infección?	Mundial-grupos geográficos; >100 familias conocidas; 5-15% de casos de ECJ	Pruebas genéticas; EEG-CPOA infrecuentes; RM/ IPD (?)	Media ≈15 meses
ECJi	Incoordinación, demencia (tardía)	Injectos de duramadre de cadáver, hormonas hipofisarias humanas, trasplante de córnea, instrumentos neuroquirúrgicos, electrodos profundos de EEG	≈1% de casos de ECJ globales; >100 casos (por injectos de duramadre de cadáver); >100 casos por hormonas hipofisarias humanas; 3 casos por trasplante de córnea; 6 casos por instrumentos neuroquirúrgicos, de ellos 2 por electrodos corticales profundos; 4 casos de ECJv en Reino Unido, 3 clínicos y 1 preclínico, por transfusiones de eritrocitos; 1 caso preclínico de ECJv en Reino Unido por administración de factor VIII derivado de plasma humano		1 mes-10 años
ECJv	Anomalías del estado de ánimo y conductuales, parestesias, demencia	Relacionada con la EEB bovina, administración de plasma	>230 casos (v. casos iatrogénicos de ECJv anteriormente); ninguno vivo, mayo de 2017	La biopsia amigdalina puede mostrar PrP ^{EET} ; RM/FLAIR	8-36 meses (media 14 meses)
Kuru	Incoordinación, ataxia, temblores, demencia (tardía)	Relacionada con el canibalismo	Personas de la tribu fore de Papúa-Nueva Guinea (unos 2.600 casos conocidos)	EEG-no CPOA; proteína 14-3-3 en LCR a menudo negativa; RM (?)	3-24 meses
GSS	Incoordinación, ataxia crónica progresiva, signos del tracto corticoespinal, demencia (tardía), mioclonías (infrecuentes)	90% genética (mutaciones del gen <i>PRNP</i>)	Mundial; >50 familias; ≈1-10/100 millones/año	Secuenciación del gen <i>PRNP</i>	2-12 años (media ≈57 meses)
IFF	Alteraciones del sueño, insomnio refractario, hiperactivación neurovegetativa, mioclonías, ataxia, signos del tracto corticoespinal, demencia	Mutación del gen <i>PRNP</i> (D 178L); casos esporádicos excepcionales	Unas 27 familias en Europa, Reino Unido, Estados Unidos, Finlandia, Australia, China y Japón	EEG-CPOA pocas veces positivos; RM-sin anomalías en IPD; proteína 14-3-3 en LCR positiva en ≈50%	8 meses-6 años (media: <i>PRNP</i> 129 MM 12 ± 4 meses 129 MV 21 ± 15 meses)

CPOA, complejos periódicos de ondas agudas; ECJe, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica; ECJf, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar; ECJi, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica; ECJv, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante; EEB, encefalopatía espongiforme bovina; EEG, electroencefalograma; FLAIR, RM con recuperación de la inversión de fluido atenuado; GSS, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; IFF, insomnio familiar mortal; IPD, imagen potenciada en difusión; LCR, líquido cefalorraquídeo; PrP^{Sc}, proteína priónica scrapie.

NOTA: *PRNP* 120 MM, homocigoto, codifica el aminoácido metionina en ambos codones 129 del gen codificador de la proteína priónica (*PRNP*) en el cromosoma 20; 129 MV, heterocigoto en el codón 129, codifica la metionina en un cromosoma 20 y la valina en el otro.

Modificada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 6, Philadelphia, 2005, Elsevier, p. 2222; y Love S, Louis DN, Ellison DW, editors: *Greenfield's neuropathology*, ed 8, London, 2008, Hodder Arnold, p. 1239.

específicas de cepas en las formas anómalas de la PrP y se ha propuesto que representan una base molecular para la codificación. Esto no logra explicar por qué una PrP pura no contaminada con ácido nucleico de un huésped infectado no ha transmitido la encefalopatía espongiforme típica asociada consistentemente a este agente capaz de autopropagarse. Un hallazgo que también resulta inquietante, según se ha visto en varios modelos experimentales, es que la PrP anómala y la infectividad no presentan una asociación constante. Especialmente problemático es el hecho de que algunas enfermedades asociadas a mutaciones en el gen *PRNP* y acompañadas de una PrP anómala no transmiten la infección a los animales. Si al final se demuestra que los agentes de EET consisten solo en proteína, sin ningún componente

de ácido nucleico, entonces el término *prion* será el apropiado y los primeros impulsores de la hipótesis de los priones demostrarán que fueron unos visionarios. Si los agentes finalmente contienen genomas pequeños de ácido nucleico, sería mejor considerarlos virus atípicos, por lo que se ha sugerido el término *virino*. Hasta que su estructura molecular real y la presencia o ausencia de genoma de ácido nucleico se aclaren con rigor, parece menos polémico denominarlos agentes causantes de EET, aunque la mayoría de los expertos han aceptado el término *prion* (refiriéndose al patógeno de las EET y a veces a la proteína anómala, incluso aunque no sea transmisible).

La primera prueba de que las proteínas anómalas se asocian con las EET fue morfológica: se encontraron fibrillas relacionadas con la EEO (SAF,

scrapie-associated fibrils) en extractos de tejidos de pacientes y animales con encefalopatías espongiformes, pero no en los tejidos sanos. Las SAF se asemejan a las fibrillas amiloides que se acumulan en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero pueden distinguirse de ellas. Se ha demostrado que un grupo de proteínas resistentes a la proteasa anti-génicamente relacionadas son componentes de las SAF y están presentes en las placas amiloides halladas en el cerebro de pacientes y animales con EET. Las formas anómalas de PrP se denominan PrP^{Sc} (proteína priónica *scrapie*), PrP-res (proteína priónica resistente a la proteasa), PrP^{EET} (proteína priónica asociada a EET) o PrP^D (proteína priónica asociada a enfermedad).

Todavía no está claro si la PrP anómala constituye la partícula infecciosa completa de las encefalopatías espongiformes, si es un componente de esas partículas o simplemente una proteína huésped patológica que no suele separarse de la entidad infecciosa real con las técnicas usadas en la actualidad. La demostración de que la PrP está codificada por un gen del huésped normal parece apoyar la última posibilidad. Sin embargo, varios estudios han sugerido que la información patogénica específica del agente se puede transmitir y replicar por diferentes conformaciones de una proteína con la misma secuencia primaria de aminoácidos, en ausencia de ácidos nucleicos específicos del agente. Se ha comprobado que las propiedades de dos proteínas micóticas son hereditarias sin codificación en ácido nucleico, aunque esas propiedades no se han transmitido de forma natural a los hongos receptores como elementos infecciosos. Cualquiera que sea su relación con las partículas de EET infecciosas reales, está claro que la PrP tiene una función central en la susceptibilidad a la infección, puesto que la PrP normal se debe expresar en los ratones para que estos adquieran una EET o permitan la replicación de los agentes infecciosos. Además, las variaciones heredadas en el fenotipo de PrP se asocian a una mayor susceptibilidad a ECJv y, en menor grado, a la aparición de EET familiar (ECJf y GSS).

Las PrP son glucoproteínas; las PrP resistentes a la proteasa tienen las propiedades físicas de proteínas amiloides. Las PrP de varias especies animales son muy similares en sus secuencias de aminoácidos y su antigenicidad, pero no tienen estructuras idénticas. El huésped codifica la estructura primaria de la PrP, y la fuente del agente infeccioso que provoca su formación no la altera. Se desconoce la función del ubicuo precursor de la PrP sensible a la proteasa (denominado PrP^C o PrP-sen, en el caso de la PrP sensible a la proteasa) en las células normales. Se une al cobre y puede participar en la transmisión sináptica normal, pero no es necesario para la vida ni para una función cerebral relativamente normal en ratones y en el ganado. Como ya se ha dicho anteriormente, los animales deben expresar PrP para desarrollar la EEO y para la replicación del agente de la EET. El grado de homología entre las secuencias de aminoácidos de las PrP de diferentes especies animales puede relacionarse con la «barrera de especie», que influye en la susceptibilidad de los animales de una especie a la infección por un agente EET adaptado para crecer en otra especie, aunque el grado de homología entre secuencias no siempre predice la susceptibilidad al mismo agente de EET.

Los intentos de encontrar partículas similares a las víricas o agentes parecidos a virus en los tejidos cerebrales de humanos o animales con encefalopatías espongiformes han fracasado. Se han observado de forma repetida estructuras tubulovesiculares peculiares que recuerdan a algunos virus en cortes finos de tejido cerebral infectado y cultivos celulares, pero no en células normales. Nunca se ha demostrado que esas estructuras se relacionen con la infectividad.

EPIDEMIOLOGÍA

El kuru afectaba hace tiempo a muchos niños a partir de los 4 años, adolescentes y adultos jóvenes, sobre todo mujeres, que habitaban en un área concreta de Papúa-Nueva Guinea. Su desaparición completa en personas nacidas después de 1957 sugiere que la práctica del canibalismo ritual (finalizada ese año) era probablemente el único mecanismo por el que la infección se contagia en Papúa-Nueva Guinea.

Antes se creía que la ECJ, la encefalopatía espongiforme humana más común, solo se daba en adultos mayores. Sin embargo, la ECJf y, con mucha menor frecuencia, la ECJe (hasta la fecha, siete casos en adolescentes, uno de ellos una niña de 14 años), se han producido en gente joven. En una adolescente estadounidense se mencionó un caso de insomnio mortal esporádico. El GSS y los síndromes de insomnio no se han diagnosticado en niños ni en adolescentes. La ECJv muestra una predilección especial por las personas jóvenes; de los 174 casos de ECJ descritos hasta la fecha en Reino Unido hasta 2010, todos excepto 23 eran personas menores de 40 años, y 22 eran menores de 20 años; la edad de inicio más joven fue a los 12 años. Se han identificado casos de ECJ en todo el mundo, con tasas anuales de 0,25-2 casos por millón de habitantes (no ajustadas en función de la edad), y focos de incidencia bastante más alta entre los judíos libios de Israel, en aldeas aisladas de Eslovaquia y en otras zonas circunscriptas. La ECJe no se ha relacionado de forma convincente con ninguna exposición común y la

fuente de infección sigue siendo desconocida. Los defensores de la hipótesis de priones están convencidos de que la PrP puede plegarse erróneamente de forma espontánea, autorreplicándose y causando ECJ; los escépticos están a favor de algunos agentes ubicuos de la EET, que afortunadamente causan tasas de ataque sumamente bajas, salvo en personas con ciertas mutaciones en el gen *PRNP*. Ninguna de estas etiologías se ha demostrado. El contagio interpersonal solo se ha confirmado en los casos iatrogénicos. Los cónyuges y contactos domiciliarios de pacientes no presentan riesgo de adquirir la ECJ, aunque se han descrito dos casos de ECJ cónyugales. Sin embargo, el personal médico expuesto a cerebros de pacientes con ECJ puede tener un riesgo mayor; al menos 20 trabajadores sanitarios han contraído la enfermedad.

La sorprendente semejanza de la ECJ con la EEO hizo temer que los tejidos de ovejas infectadas podían ser una fuente de encefalopatía espongiforme para los humanos. Sin embargo, ningún dato epidemiológico fiable sugiere que la exposición a animales, carnes o productos cárnicos potencialmente contaminados, o a preparados experimentales del agente de la EEO, haya transmitido la EET a personas. El potencial del agente de la EAC para infectar a seres humanos no se ha demostrado y sigue bajo investigación; venados, ciervos y alces en 15 estados de Estados Unidos y dos provincias canadienses se han infectado de forma natural; recientemente se han detectado casos de EAC en renos salvajes y en alces (alce europeo) en Noruega y en Finlandia. El consumo de carne contaminada, incluida la carne de animales infectados por el agente EAC, no se ha implicado como factor de riesgo para la EET humana por estudios epidemiológicos. Sin embargo, un estudio reciente no publicado que requirió varios años mostró evidencia de que la EAC fue transmitida experimentalmente a monos alimentados con carne de ciervos infectados por otro lado sanos, provocando una advertencia de salud de las autoridades canadienses. El brote de EEB en el ganado vacuno (probablemente infectado al comer harina de carne y de huesos contaminados con el agente de la EEO añadida al pienso) fue identificado por primera vez en Reino Unido en 1986, y desde allí se extendió al ganado nativo de al menos otros 27 países (incluidos Canadá y Estados Unidos). Se han notificado más de 190.000 casos de EEB a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), y casi el 97% de ellos procede del Reino Unido. Los casos en el Reino Unido disminuyeron progresivamente después de 1992 y más tarde en otros países; en 2016 solo se notificaron a la OIE dos casos en todo el mundo (en Francia y en España) y ninguno en Reino Unido. El hallazgo de una nueva EET en los ungulados y los felinos de zoológicos británicos, y después en gatos domésticos, hizo temer que algún agente de EEB hubiese adquirido una gama más amplia de huéspedes susceptibles que la EEO y supusiese un riesgo potencial para los humanos. Esta parece ser la explicación más probable para la aparición de la ECJv, descrita por primera vez en adolescentes en Reino Unido en 1996 y que, hasta mayo de 2017, había afectado al menos a 178 personas en dicho país (sin contar aquellas con datos de infección «preclínica» o asintomática por ECJv), y a más de 50 en otros 11 países (un total de 231 casos en todo el mundo): 27 en Francia, 5 en España, 4 en Irlanda, 3 en Holanda, 2 en Italia, 2 en Portugal y casos aislados en Japón y Arabia Saudí. La ECJv se ha observado también en británicos emigrados (más de 6 meses) a Irlanda (dos casos), Francia (un caso), Canadá (un caso), Taiwán (un caso) y Estados Unidos (dos casos). Dos casos adicionales de ECJv (uno en Estados Unidos y otro en Canadá) se han descrito en habitantes de origen saudí (país que no tiene casos reconocidos de EEB, pero que podría haber importado productos cárnicos contaminados de Reino Unido). Un tercer caso de ECJv se confirmó previamente en un ciudadano saudí que residía en Arabia Saudí. El caso más reciente de ECJv diagnosticado en Estados Unidos se dio en un inmigrante que, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), es muy probable que fuera infectado durante los primeros años de su estancia en Kuwait.

No se ha confirmado ningún caso de ECJv en ninguna persona nacida en Reino Unido después de 1989. Sin embargo, el examen de los apéndices resecados en Reino Unido en busca de evidencia de infección subclínica con priones sugirió que cerca de 1 de cada 2.000 personas examinadas tenía una acumulación detectable de PrP^{EET} en los folículos linfoides. Sigue siendo controvertido si esas acumulaciones fueron el resultado de una ECJv subclínica o de otra EET; ninguno de los sujetos hasta la fecha ha precisado atención sanitaria con una EET clínicamente manifiesta.

La transmisión iatrogénica de la ECJ se conoce desde hace más de 30 años (tabla 304.2). Se han producido transmisiones accidentales de ECJ por diversos medios: instrumentos neuroquirúrgicos (ningún caso publicado desde 1980) o quirófanos contaminados; electrodos corticales contaminados durante la cirugía de la epilepsia; inyecciones de hormona del crecimiento y gonadotropina de hipófisis de cadáveres humanos (ya no comercializada en Estados Unidos) y trasplantes de córneas contaminadas y aloinjertos de duramadre humana todavía de uso limitado en Estados Unidos, como los parches biológicos. Los productos farmacéuticos y los injertos tisulares derivados de tejidos neurales humanos o contaminados con ellos, sobre

Tabla 304.2

Transmisión iatrogénica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por productos de origen humano

PRODUCTO	NÚMERO DE PACIENTES	TIEMPO DE INCUBACIÓN	
		Media	Rango
Córnea	3	17 meses	16-18 meses
Aloinjerto de duramadre	>100	7,4 años	1,3-16 años
Extracto de hipófisis			
Hormona de crecimiento	>100*	12 años	5-38,5 años
Gonadotropina	4	13 años	12-16 años
Transfusión de eritrocitos	4	¿6 años?	6,3-8,5 años†
Factor VIII de la coagulación derivado de plasma	1	¿>11 años?	

*Se han descrito 28 casos entre unos 8.000 receptores de hormona de crecimiento de cadáver en Estados Unidos (el resto de los casos se han descrito en otros países).

†El segundo caso de ECJv transmitido por transfusión (Peden AH, Head MW, Ritchie DL, et al: Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient, *Lancet* 364:527-529, 2004) falleció por causas no relacionadas unos 5 años después de la transfusión, pero se encontró que tenía acumulaciones de PrP anómala en el bazo y en los ganglios cervicales, hallazgo que es específico de la ECJv y que se interpreta como una probable infección preclínica.

El diagnóstico de infección por ECJv atribuido a la administración de factor VIII obtenido de plasma (UK Health Protection Agency: se detectó proteína priónica anómala de ECJv en un paciente con hemofilia en el examen post mortem, comunicado del 17 de febrero de 2009, http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/webw/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1234859690542?p=1231252394302) también fue avalado mediante tinción histoquímica para PrP anómala en el bazo de una persona que falleció de otras causas. Ambos pacientes con infecciones «preclínicas» parecían haber fallecido durante el período de incubación asintomática de la ECJv.

todo si se obtienen de donantes no seleccionados y de grandes conjuntos de donantes, plantean riesgos especiales.

Los estudios realizados en animales infectados de forma experimental con agentes de la EET sugirieron que la sangre y hemoderivados procedentes de pacientes con infección por ECJ preclínica pueden transmitir la enfermedad a los receptores; como medida preventiva, en la década de 1980 estos productos se retiraron al comprobarse que un donante desarrolló después ECJ y su sangre donada aún no había caducado. Un programa británico de vigilancia ha comunicado ECJv en tres receptores de eritrocitos de donantes que después fueron diagnosticados con la enfermedad y la evidencia en la autopsia de infección preclínica por ECJv en un cuarto receptor de eritrocitos que falleció por otra enfermedad. (La ECJv no se ha presentado en ningún receptor de glóbulos rojos leucorreducidos de un donante que posteriormente haya desarrollado ECJv.) Un estudio realizado durante más de 20 años por la Cruz Roja Americana y los CDC no encontró que ningún receptor de componentes sanguíneos obtenidos de donantes diagnosticados posteriormente con ECJ esporádica (y de un donante con ECJ familiar) desarrollara una EET.

Se objetivó infección preclínica por ECJv en la autopsia de un paciente de Reino Unido con hemofilia A que recibió factor VIII de coagulación derivado de plasma procedente de al menos un donante infectado por ECJv. El factor de coagulación implicado en este hecho no está autorizado en Estados Unidos. Las autoridades de Reino Unido han descrito dos casos de receptores de factores de coagulación derivados del plasma (ambos con antecedentes de transfusión de componentes sanguíneos también) que luego desarrollaron ECJ esporádica, concluyendo que el hallazgo, aunque preocupante, podría ser una coincidencia.

PATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se cree que la puerta de entrada probable para el agente del kuru es el aparato digestivo o las lesiones de la boca o los tegumentos expuestos de forma accidental al agente durante el canibalismo. Se piensa que las personas con ECJv (y los animales con EEB y EET relacionadas con EEB) se han infectado de modo similar con el agente de la EEB, mediante el consumo de algún producto vacuno contaminado. A excepción de la introducción directa en el sistema nervioso, el primer sitio de replicación de los agentes de EET parece estar en los tejidos del sistema reticuloendotelial. Se han detectado títulos bajos de los agentes de EET en la sangre de animales

con infección experimental (ratones, monos, hámsteres y ovejas, y en la sangre de personas con ECJv y quizás ECJe); la infectividad se asociaba fundamentalmente a células nucleadas, aunque el plasma es responsable de una proporción considerable de la infectividad total de la sangre. Las células linfoides circulantes parecen ser necesarias para infectar a los ratones por vías periféricas. Algunos indicios limitados sugieren que el agente de la EET se extiende también al sistema nervioso central (SNC) de los ratones por los nervios periféricos ascendentes. Varios investigadores afirmaban haber detectado el agente de ECJ en la sangre humana, aunque la mayoría de los intentos ha fracasado.

En el kuru humano parece probable que la única puerta de salida del agente, al menos en cantidades suficientes para infectar a otras personas, fuesen los tejidos infectados expuestos durante el canibalismo. En la ECJ transmitida de forma iatrogénica, el cerebro y los ojos de pacientes afectados han sido las fuentes probables de contagio. Los riñones, el hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos, el bazo y el líquido cefalorraquídeo (LCR) también pueden contener este agente; ninguna de estas fuentes se ha implicado en la transmisión accidental de la ECJ a los seres humanos. En ningún momento durante la evolución de cualquier EET se ha demostrado de manera convincente la presencia de anticuerpos o de inmunidad celular contra los agentes infecciosos, ni en los pacientes ni en los animales. Los ratones deben tener competencia inmunológica para ser infectados por el agente de la EET a través de rutas de inoculación periféricas.

Entre los cambios típicos de la EET se encuentran la vacuolación y pérdida de neuronas con hipertrofia y proliferación de las células gliales, más notorias en la corteza cerebral de pacientes con ECJ y en el cerebelo de los afectados por kuru. Las lesiones del SNC suelen ser más graves en la sustancia gris, por lo menos al principio de la enfermedad. La pérdida de mielina parece ser secundaria a la degeneración de las neuronas. Por lo general, no existe inflamación, pero a menudo se aprecia un aumento destacado del número y el tamaño de los astrocitos. Los cambios espongiformes no son un hallazgo autópsico llamativo en los pacientes con IFF, y la degeneración neuronal y la gliosis se limitan en gran parte a los núcleos talámicos.

Se encuentran placas amiloides en el encéfalo de todos los pacientes con GSS y, por lo menos, en el 70% de los que tienen kuru; son menos comunes en los casos de ECJ. Estas placas se encuentran con más frecuencia en el cerebelo, pero también aparecen en cualquier lugar del cerebro. En el cerebro de los pacientes con ECJv se han encontrado de forma constante placas rodeadas por halos de vacuolas (descritas como placas floridas o similares a flores). Las placas amiloides de EET reaccionan con antisero preparado contra PrP, e incluso en ausencia de placas se puede detectar PrP extracelular en el parénquima encefálico mediante inmunotinción.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El kuru es una enfermedad degenerativa progresiva del cerebelo y del tronco del encéfalo, con una afectación menos obvia de la corteza cerebral, aunque ya no se ve. El primer signo de kuru suele ser la ataxia cerebelosa, que da paso a una incoordinación progresiva. Los temblores gruesos, similares a escalofríos, son característicos. Aparecen anomalías variables de la función de los pares craneales, con afectación frecuente de la mirada conjugada y la deglución. Los pacientes mueren de inanición y neumonía, o de las quemaduras producidas en incendios al cocinar, por lo general a partir de 1 año después del comienzo. Aunque son comunes los cambios cognitivos, no existe demencia franca ni progresión a un estado de coma, como en la ECJ. No existen signos de encefalitis aguda, como fiebre, cefalea y crisis convulsivas.

Se producen casos de ECJ en todo el mundo. Los pacientes presentan al principio anomalías sensoriales (más a menudo visuales) o confusión y conducta inapropiada, con progresión a lo largo de semanas o meses hasta la demencia franca, mutismo acinético y, en último término, coma. En algunos casos se presenta ataxia cerebelosa al comienzo de la enfermedad, y la mayoría de los pacientes tiene movimientos mioclonicos. La supervivencia media de los pacientes con ECJe ha sido menor de 1 año desde los primeros signos de enfermedad, aunque alrededor del 10% vive durante 2 años. La ECJv (tabla 304.3) difiere de la más frecuente ECJe: los pacientes con ECJv son mucho más jóvenes en el momento de la aparición (hasta 12 años) y presentan más a menudo disestesia y cambios conductuales sutiles, que muchas veces se confunden con una enfermedad psiquiátrica. El deterioro mental grave aparece más tarde en la ECJv. Estos pacientes han sobrevivido bastante más que los afectados por ECJe. Se han hecho intentos por subclavar los casos de ECJ a partir de las diferencias electroforéticas en la PrP^{EET} y la variación en su sensibilidad a la digestión con enzima proteolítica proteinasa (PK); se dice que las diferentes variantes tienen rasgos clínicos en cierto modo diferentes, como la duración de la enfermedad, aunque a la larga todas son mortales.

Tabla 304.3 Características clínicas e histopatológicas de los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica variante y típica

CARACTERÍSTICA	ECJ VARIANTE (PRIMEROS 10 PACIENTES)	ECJ ESPORÁDICA (185 PACIENTES)
Edad al morir, años* (rango)	29 (19-74)	65
Duración de la enfermedad, meses (rango)	12 (8-23)	4
Signos de presentación	Conducta anómala, disestesias	Demencia
Signos posteriores	Demencia, ataxia, mioclonía	Ataxia, mioclonía
Complejos periódicos en el EEG	Infrecuentes	La mayoría
PRNP 129 Met/Met	Todos los analizados (salvo un caso transmitido por transfusión, un caso transmitido por administración de plasma; un posible caso clínico en Reino Unido sin muestra de tejido para comprobación)	83%
Alteraciones histopatológicas	Vacuolización, pérdida neuronal, astrocitosis, placas (100%)	Vacuolización, pérdida neuronal, astrocitosis, placas ($\leq 15\%$)
Placas PrP floridas†	100%	0
Patrón de glucosilación PrP ^{EEET}	Similar a la EEB‡	No similar a la EEB

*Media de edad y duración de ECJv; medias para ECJ esporádica típica.

†Placas densas con periferia pálida formada por células vacuoladas.

‡Caracterizada por un exceso de banda de masa molecular alta (diglucosilada) y banda no glucosilada de 19 kDa glucoform de PrP-res (Collinge J, Sidle KC, Meads J, et al: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of «new variant» CJD, *Nature* 383:685-690, 1996).

EEB, encefalopatía espongiforme bovina; EEG, electroencefalograma; Met, codón 129 de un gen PRNP codificador de la metionina; PRNP, gen codificador de la proteína priónica.

Modificada de Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK, *Lancet* 347:921-925, 1996.

El GSS es una enfermedad familiar similar a la ECJ, pero con ataxia cerebelosa y placas amiloïdes más destacadas. La demencia puede surgir solo en fases avanzadas de la evolución, y la duración media de la afección es más larga que en la ECJ típica. El IFF y el insomnio mortal esporádico se caracterizan por insomnio de gravedad progresiva y disautonomía, así como ataxia, mioclonía y otros signos semejantes a los de la ECJ y el GSS. Se ha descrito un caso de **insomnio mortal** esporádico en un adolescente joven. Ni este último síndrome ni los de insomnio se han diagnosticado en niños ni en adolescentes.

Se ha comunicado una «enfermedad por priones» novedosa que se expresa en varias generaciones con un patrón autosómico dominante asociado a una mutación singular en el gen PRNP. Las personas afectadas son de mediana edad y tienen antecedentes de diarrea crónica durante años más neuropatía autónoma y un deterioro mental modesto, pero sin demencia florida; aparecían depósitos de PrP resistente a PK con propiedades amiloïdes en el cerebro, los tejidos linfoides, el riñón, el bazo y el sistema digestivo. La enfermedad no se transmite con éxito a tres líneas de ratones susceptibles a varias EET. No está claro que dicho síndrome, que no es una encefalopatía espongiforme y que aparentemente no se asocia a un patógeno infeccioso, se agrupe con las EET. Podría ser resultado del producto génico PRNP anómalo propiamente dicho; en caso afirmativo, supondría la misma amenaza potencial para la salud pública que las EET.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las encefalopatías espongiformes se determina la mayoría de las veces por los datos clínicos, después de excluir otras enfermedades. La presencia de proteína 14-3-3 (v. más adelante en «Pruebas de laboratorio») en el LCR puede contribuir a distinguir entre la ECJ y la enfermedad de Alzheimer, aunque esta posibilidad no se considera en los niños. Las elevaciones de la concentración de proteína 14-3-3 en el LCR no son específicas de las EET, y son habituales en la encefalitis vírica y otras enfermedades que causan una necrosis rápida del tejido cerebral. La biopsia cerebral puede ser diagnóstica para la ECJ, pero solo se puede recomendar si todavía no se ha excluido una enfermedad que pueda ser tratable, o si existe alguna otra razón de peso para establecer un diagnóstico *ante mortem*. El diagnóstico definitivo requiere el estudio microscópico del tejido encefálico obtenido en la autopsia. La demostración de PrP resistentes a la proteasa en extractos cerebrales aumenta el diagnóstico histopatológico. La acumulación de la PrP anómala en los tejidos linfoides, incluso antes del comienzo de los signos neurológicos, es típica de la ECJv. La biopsia de amígdala palatina puede evitar la necesidad de una biopsia cerebral cuando el diagnóstico *ante mortem* de ECJv está indicado. Hasta la fecha no se ha validado ninguna prueba basada en sangre para

pruebas en humanos vivos o animales. La transmisión de la enfermedad a animales susceptibles mediante inoculación de suspensión de cerebro, a pesar de su sensibilidad, especificidad y fiabilidad, se debe reservar para casos de especial interés para la investigación.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Casi todos los pacientes con formas esporádicas típicas, iatrogénicas y familiares de ECJ tienen electroencefalogramas (EEG) anómalos conforme progresa la enfermedad; la actividad de fondo se vuelve lenta e irregular, con amplitud disminuida. También puede aparecer una serie de descargas paroxísticas (ondas lentas, ondas agudas, complejos de puntas y ondas) que pueden ser unilaterales o focales, así como bilateralmente sincrónicas. Un ruido fuerte puede precipitar descargas paroxísticas. En el EEG, muchos pacientes presentan complejos periódicos típicos de salvapresión o de actividad lenta con alto voltaje en algún momento de la enfermedad. Los pacientes con ECJv solo presentaban un enlentecimiento generalizado, sin episodios periódicos de salvadas de alto voltaje en el EEG. La TC o la RM pueden mostrar atrofia cortical y ventriculomegalia en fases avanzadas de la ECJ; muchos pacientes con ECJv tienen un aumento de la densidad del pulvinar en la RM. La fiabilidad de la interpretación de las imágenes debería dejarse en manos de radiólogos experimentados.

Puede existir una hiperproteinorraquia modesta en el LCR de los pacientes con EET. Se observaron manchas proteínicas inusuales en las muestras de LCR después de la separación bidimensional en geles y tinción con plata. Las manchas se identificaron como proteínas 14-3-3, que son proteínas normales (sin relación con la PrP) abundantes en las neuronas, pero que no suelen detectarse en el LCR. Sin embargo, el hallazgo de esta proteína en el LCR no es específico de la ECJ, pues también se ha detectado en las muestras de LCR de algunos pacientes con encefalitis vírica aguda e infartos cerebrales recientes. La presencia de proteína 14-3-3 en el LCR no es sensible ni específica, pero es de cierta ayuda para confirmar el diagnóstico de ECJv, sobre todo cuando se acompaña de incrementos de otras proteínas celulares. El diagnóstico suele basarse en reconocer la serie típica de hallazgos clínicos, el curso de la enfermedad y los hallazgos en las pruebas complementarias (examen del LCR, TC o RM, EEG); siempre será confirmado por la histopatología y la detección de PrP^{EEET} en la autopsia (o, con menos frecuencia, en la biopsia de amígdala palatina o cerebral). Las técnicas de investigación que amplifican la PrP^{EEET} en el LCR, el frotis nasal y la sangre pueden eventualmente mejorar el diagnóstico en vivos, pero permanecen inadecuadamente validadas para el uso sistemático.

TRATAMIENTO

Ningún tratamiento se ha mostrado eficaz. Los estudios realizados con cultivos celulares y roedores infectados experimentalmente con agentes de EET sugirieron que el tratamiento con clorpromazina, quinacrina y tetracíclinas puede ser beneficioso, sobre todo durante el periodo de incubación de las EET. Los resultados de ensayos clínicos basados en esos estudios no han sido esperanzadores, y no parece probable que dicho tratamiento pueda revertir el daño encefálico grave que se observa en las fases avanzadas de la enfermedad. Las infusiones de pentosano polisulfato directamente en los ventrículos cerebrales parecen haber retrasado la progresión de la ECJv al menos en un paciente, pero no revirtieron la lesión cerebral más precoz. Se deben proporcionar cuidados de soporte apropiados a todos los pacientes con ECJ, al igual que para otras enfermedades neurológicas progresivas mortales. Basándose en estudios experimentales en animales, se han sugerido varios regímenes terapéuticos de profilaxis postexposición, pero ninguno ha sido ampliamente aceptado.

CONSEJO GENÉTICO

La EET a veces aparece en familias con un patrón compatible con una herencia autosómica dominante. En pacientes con antecedentes familiares de ECJ, los hallazgos clínicos e histopatológicos son similares a los observados en los casos esporádicos. En Estados Unidos, solo cerca del 10% de los casos de ECJ son familiares. El GSS y el IFF son siempre familiares. En algunas familias afectadas, alrededor del 50% de los hermanos y los hijos de un paciente con EET familiar acaban desarrollando la enfermedad; en otras familias, la «penetrancia» de la enfermedad puede ser menor.

El gen que codifica la PrP está intimamente relacionado con el que controla los períodos de incubación de la EEO en las ovejas y de la EEO y la ECJ en los ratones, o es idéntico a él. El gen que codifica la PrP en el ser humano se denomina *PRNP* y se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. Tiene un marco de lectura abierto de 759 nucleótidos (253 codones), en los que más de 20 mutaciones puntuales diferentes, así como una variedad de secuencias insertadas que codifican octapéptidos repetidos en tandem adicionales, se han relacionado con la aparición de encefalopatía espongiforme en las familias, con un patrón concordante con una dominancia autosómica de penetrancia variable.

La misma sustitución de nucleótidos en el codón 178 del gen *PRNP* asociada con la ECJ en algunas familias se ha encontrado en todos los pacientes con IFF. La homocigosis para la valina (V), y sobre todo para la metionina (M) en el codón 129, parece aumentar la susceptibilidad a la ECJi y la ECJe. Casi todos los pacientes con ECJv en los que se estudió el genotipo han sido homocigotos para la M en el codón 129 del gen *PRNP*. Se han producido unas formas poco probables de infección preclínica por ECJv y dos casos de enfermedad típica (uno confirmado y otro no evaluado completamente) en personas con el genotipo heterocigoto 129 MV. Es interesante señalar que, cuando se secuenciaron los genes *PRNP* de apéndices que contienen acumulaciones de lo que parece ser PrP^{EET} en Reino Unido, un número sorprendente de ellos eran homocigotos para V, el genotipo de solo el 10% de los individuos británicos, y nunca se detectó en un caso de ECKv. No está clara la relevancia de este hallazgo. Las autoridades británicas han adoptado la suposición precavida de que algunas personas con PrP^{EET} en los tejidos linfoides pueden tener infecciones latentes. Se sigue sin conocer si la sangre y los tejidos de dichas personas son contagiosos.

Aunque se debate la interpretación de esos datos en lo que respecta a la hipótesis priónica, en las familias afectadas por ECJ o GSS, las personas heterocigotas para mutaciones relacionadas en el gen *PRNP* tienen claramente una probabilidad elevada de desarrollar la encefalopatía espongiforme. Los portadores de mutaciones asociadas a la EET han empleado un diagnóstico genético preimplantacional y una selección *in vitro* de embriones para evitar transmitir el gen mutante a la descendencia. No se conoce el significado de las mutaciones de los genes *PRNP* de las personas que pertenecen a familias sin antecedentes de encefalopatía espongiforme. Parece sensato no alarmar a quienes tengan diversas mutaciones en el gen *PRNP*, puesto que las implicaciones todavía no están claras; en Estados Unidos, dichas personas no pueden donar sangre si un pariente sanguíneo ha sido diagnosticado de ETT, a menos que el donante no tenga una mutación relacionada con la EET.

PRONÓSTICO

El pronóstico de todas las encefalopatías espongiformes es siempre negativo. Alrededor del 10% de los pacientes puede sobrevivir más de 1 año, pero con una mala calidad de vida.

APOYO FAMILIAR

La CJD Foundation (<http://www.cjdfoundation.org>), organizada y mantenida por familiares y amigos de pacientes con ECJ o trastornos relacionados, trabaja estrechamente con los CDC (www.cdc.gov/prions/index.html) y con el National Prion Disease Pathology Surveillance Center, Case Western Reserve University (Cleveland, <http://www.cjdsurveillance.com>), y es un grupo educativo y de apoyo que supone una fuente útil de información sobre los recursos disponibles para estas enfermedades.

PREVENCIÓN

La exposición al agente de la EEB en productos cárnicos plantea claramente un peligro especial, ahora muy reducido. Las autoridades de Canadá, Estados Unidos y otros países han respondido aplicando progresivamente medidas agrícolas y de salud pública más estrictas durante los últimos 20 años, siendo la medida más eficaz la eliminación de la mayoría de los pieños animales de la mayoría de los materiales procedentes del ganado bovino. Desde 2004 hasta 2012 se declararon tres casos de EEB en ganado vacuno, en Canadá se detectó un caso en una vaca importada de Estados Unidos en 2003. Entre 2003 y 2015 se diagnosticaron 20 casos de EEB en ganado vacuno (un caso importado de Reino Unido en 1993). A pesar de que los estudios epidemiológicos realizados no implican la exposición a agentes de EEO o EAC en las EET humanas, parece prudente evitar la exposición infantil a carne y otros productos que puedan estar contaminados por cualquiera de estos agentes.

La seguridad de la sangre humana, los hemoderivados y componentes plasmáticos en Estados Unidos y Canadá se logra evitando la donación de personas con antecedentes sugestivos de un mayor riesgo de EET: pacientes tratados con hormonas hipofisarias de cadáver (ya no utilizadas) o aloinjertos de duramadre, pacientes con antecedentes familiares de ECJ (a menos que se demuestre que en la sangre del paciente o del donante afectado por ETT no existe mutación en ningún gen *PRNP*) y personas que pasaron mucho tiempo en países concretos durante los años de prevalencia de EEB. Las personas transfundidas con sangre en Reino Unido y Francia después de 1980 deberían descartarse como candidatos para donar sangre (se aplican políticas similares para los donantes de tejidos y células humanas). Las autoridades de Reino Unido advirtieron recientemente de que las personas tratadas con concentrados de factores de coagulación o antitrombina entre 1989 y 2001 pueden «suponer un riesgo de salud pública por ECJv» y requieren «precauciones de control de infecciones especiales».

En principio, sería mejor identificar a los pocos donantes de sangre y tejidos realmente infectados por una EET en lugar de evitar la donación de todos aquellos con riesgo de exposición, dado que es improbable que la mayoría se haya infectado. Las pruebas de cribado de donantes *ante mortem* para identificar a donantes con infecciones preclínicas por EET se encuentran actualmente en desarrollo, aunque no se han validado. Es poco probable que se adopte alguna prueba para el cribado de donantes de sangre sin implementar simultáneamente una prueba confirmatoria validada altamente específica para evitar las graves implicaciones adversas de los inevitables resultados falsos positivos del cribado.

Se deben tomar precauciones estándar para la manipulación de todos los tejidos, la sangre y los líquidos corporales humanos. Los materiales y las superficies con contaminación por tejidos o líquidos de pacientes con posible ECJ se deben tratar con gran cuidado. Siempre que sea posible, los instrumentos contaminados deben desecharse mediante su envasado cuidadoso e incineración. Los tejidos y los productos biológicos contaminados probablemente no puedan ser liberados completamente de la infectividad sin destruir su integridad estructural y su actividad biológica. Por tanto, los antecedentes médicos y familiares de los donantes de tejidos deben revisarse con cuidado para excluir el diagnóstico de EET. Siempre que sea posible, se debe proceder a un examen histopatológico de los tejidos cerebrales de los donantes fallecidos y a pruebas para detectar PrP anómalas, con el fin de aumentar la seguridad. Aunque no se puede confiar en ningún método de esterilización para eliminar toda la infectividad de las superficies contaminadas, la exposición al calor húmedo, el hidróxido sódico, la lejía, el ácido fórmico concentrado, el detergente acidificado y las sales de guanidina la reducen de forma notable en estudios experimentales.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Sección 14

Tratamiento antiparasitario

Capítulo 305

Fundamentos de tratamiento antiparasitario

Beth K. Thielen y Mark R. Schleiss

Los parásitos se dividen en dos grandes grupos taxonómicos: **protozoos**, unicelulares, y **helmintos**, multicelulares. Los agentes quimioterápicos apropiados para un grupo pueden no serlo para el otro, y no todos los fármacos se encuentran fácilmente ([tabla 305.1](#)). Algunos fármacos no están disponibles en Estados Unidos, otros lo están solo por solicitud al propio fabricante, a farmacias especializadas o a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). La información sobre la disponibilidad de los fármacos y las directrices de los expertos en el control pueden obtenerse contactando con el Centro de Información sobre Enfermedades Públicas Parasitarias de los CDC en el número de teléfono 1-404-718-4745, o mediante correo electrónico en parasites@cdc.gov (L-V, 8 de la mañana a 4 de la tarde, horario occidental). Si se necesita ayuda sobre el tratamiento del paludismo, el profesional sanitario debería llamar a la Malaria Hotline de los CDC marcando el 1-770-488-7788 o 1-855-856-7413, sin coste alguno (L-V, de 9 de la mañana a 5 de la tarde, horario occidental). Si es preciso realizar una consulta urgente fuera de hora, los clínicos podrán contactar con el Centro de Operaciones Urgentes de los CDC en el 1-770-488-7100 y solicitar hablar con un médico experto en paludismo o enfermedades parasitarias. El uso de algunos fármacos antiparasitarios no está autorizado en Estados Unidos, pero pueden conseguirse como nuevos fármacos de investigación (IND) en los CDC llamando al número 1-404-639-3670 del Servicio de Farmacología, División de Recursos Científicos y División Global de Migración y Cuarentena.

FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS PARA PROTOZOOS SELECCIONADOS

Nitazoxanida

La nitazoxanida es una nitrotiazol benzamida, desarrollada inicialmente como vermífugo en veterinaria. Inhibe la piruvato-ferrodoxina oxidoreductasa, la cual es una enzima necesaria para el metabolismo energético anaerobio. En humanos, la nitazoxanida es eficaz contra muchos protozoos y helmintos. Se ha aprobado el uso de nitazoxanida para el tratamiento de la diarrea producida por *Cryptosporidium parvum* y por *Giardia intestinalis* en niños de 1 año o más.

La nitazoxanida está disponible en forma de comprimido y de suspensión oral (100 mg/5 ml) de color rosado y sabor a fresa. La biodisponibilidad de la suspensión es aproximadamente el 70% si se compara con la pastilla. El fármaco se absorbe bien a nivel gastrointestinal, pero debería tomarse con comida, ya que de este modo se duplica su biodisponibilidad. Un tercio se excreta por la orina y dos tercios por las heces en forma del metabolito activo tizoxanida. Aunque estudios metabólicos *in vitro* no han demostrado efectos de la enzima citocromo P450, no se ha realizado todavía ningún estudio farmacocinético en pacientes con alteración de la función renal o hepática. Además, tampoco se han llevado a cabo aún estudios en embarazadas ni en mujeres lactantes. Los efectos adversos más comunes son dolor abdominal, diarrea, náuseas y cambios de color de la orina. Otros efectos secundarios raros incluyen anorexia, flatulencia, aumento del apetito, fiebre, prurito y vértigo. Curiosamente, la nitazoxanida ha demostrado tener actividad *in vitro* frente a muchos otros patógenos como el virus de la gripe, rotavirus y hepatitis C, aunque el uso clínico frente a estos virus está en investigación.

Tinidazol

El tinidazol es un nitroimidazol sintético con una estructura química parecida al metronidazol. Fue aprobado por la Food and Drug Adminis-

tration (FDA) para el tratamiento de la tricomoniasis, y para la giardiasis y amebiasis en niños de 3 o más años de edad. Como tratamiento de la giardiasis aporta la ventaja de tener muy pocos efectos secundarios y necesitar una única dosis. Está disponible como comprimido, que puede ser machacado y administrado con la comida. Su mecanismo de acción contra *Trichomonas* puede ser secundario a la generación de radicales nitrógeno libres por el **protozoo**. Se desconoce el mecanismo de acción contra *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*. Al igual que el metronidazol, puede provocar una reacción similar al disulfiram si se combina con alcohol. Tras su administración oral, el tinidazol se absorbe de forma rápida y completa y se distribuye por casi todos los tejidos y fluidos corporales, y cruza incluso la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Se excreta a través de la orina y las heces. La hemodiálisis aumenta el aclaramiento del fármaco. No se ha realizado ningún estudio con enfermos sometidos a diálisis peritoneal ni en pacientes con función hepática alterada. El tinidazol tiene asignada una categoría C en la clasificación del embarazo y puede detectarse en la leche materna. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento y hasta 3 días después de su finalización.

Atovacuona/proguanil

La atovacuona es una hidroxinaftoquinona que ha sido utilizada en el pasado, fundamentalmente para la neumonía por *Pneumocystis* en enfermos de SIDA. Su mecanismo de acción es el colapso del potencial de membrana de la mitocondria por interacción con el citocromo B. La atovacuona puede inhibir de forma efectiva la fase hepática de todas las especies de *Plasmodium*, y en 2000 la FDA aprobó la atovacuona/proguanil para la prevención y tratamiento agudo de paludismo no complicado por *Plasmodium falciparum* en adultos y en niños mayores de 11 años. La atovacuona sola y en combinación con proguanil es el único fármaco que inhibe completamente la fase hepática, lo que ofrece la ventaja de necesitar solamente el uso del fármaco durante 7 días después de abandonar un área endémica de paludismo (en comparación con las varias semanas necesarias de otros fármacos).

El proguanil inhibe la enzima dihidrofolato还原酶 del parásito por el cicloguanil, la forma activa del fármaco. Cuando se utiliza solo tiene una escasa eficacia en la profilaxis, pero cuando es administrado con atovacuona, actúa de modo sinérgico sobre la enzima citocromo B en la mitocondria de los plasmódios, aunque el mecanismo de acción no es conocido.

Dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, para evaluar la profilaxis del paludismo, demostraron que la atovacuona/proguanil era al menos similar (y quizás mejor) a la cloroquina más proguanil, y que la atovacuona/proguanil era también similar a la mefloquina. La combinación atovacuona/proguanil fue mejor tolerada que la de cloroquina más proguanil y que la mefloquina. El tratamiento con atovacuona/proguanil de la infección aguda no complicada por *P. falciparum* ha demostrado tasas de curación similares o mayores cuando se comparó con otros fármacos utilizados para el tratamiento de *P. falciparum*. Si se compara con otros tratamientos antimaláricos, el tratamiento con atovacuona/proguanil es el de mayor coste.

Derivados de la artemisinina (artemeter, artesunato) y terapias combinadas (artemeter/lumefantrina o Coartem)

La artemisinina es una sesquiterpenoactona aislada de la planta herbácea *Artemisia annua*. Se desarrolló en China, donde se conoce como *qinghaosu*. Las artemisininas y sus derivados actúan muy rápidamente contra *Plasmodium vivax*, así como frente a cepas cloroquina-sensible y cloroquina-resistente de *P. falciparum*. Las artemisininas también se eliminan rápidamente. Se ha observado la aparición de resistencia a artemisininas en Camboya, Laos, Myanmar, Tailandia y Vietnam. El Coartem es el primer fármaco que contiene artemisinina aprobado para la FDA para su uso en pacientes de 5 kg o más. Tiene una dosis combinada fija de dos nuevos antipalúdicos, artemeter (20 mg) y lumefantrina (120 mg). Es altamente efectivo frente al paludismo, con 3 días de tratamiento con tasas de curación superiores al 96% en áreas de multirresistencia. El artesunato está disponible a través de los CDC en un protocolo IND como tratamiento intravenoso para malaria grave.

FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS ESPECÍFICOS FRENTES A HELMINTOS

Albendazol

El albendazol es un benzimidazol carbamato estructuralmente relacionado con el mebendazol y tiene similar actividad vermífuga. Su absorción por el tracto gastrointestinal es escasa, pero mejora cuando se administra con una comida rica en grasas. El albendazol sulfóxido, el principal metabolito con

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias

Las infecciones parasitarias se encuentran en todo el mundo. Con el aumento de los viajes, la inmigración, el uso de fármacos inmunosupresores y la propagación del VIH, los médicos pueden ver en cualquier lugar las infecciones causadas por parásitos desconocidos antes. La siguiente tabla muestra los fármacos de primera elección y alternativas para la mayoría de las infecciones parasitarias.

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Queratitis por Acanthamoeba			
Fármaco de elección:	Véase la nota ¹ (a pie de página)		
Amebiasis (<i>Entamoeba histolytica</i>)			
Asintomática			
Fármaco de elección:	Yodoquino ²	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. (máx. 1.950 mg) en 3 dosis × 20 días
o	Paromomicina	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Alternativa:	Furoato de diloxanida ³	500 mg v.o. cada 8 horas × 10 días	20 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 10 días
Enfermedad intestinal leve a moderada			
Fármaco de elección:	Metronidazol	500-750 mg cada 8 horas v.o. × 7-10 días	35-50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7-10 días
o	Tinidazol ⁴	2 g en dosis única al día v.o. × 3 días	50 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en dosis única × 3 días
Seguido de:	Yodoquino ²	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 20 días (máx. 2 g)
o	Paromomicina	25-35 mg/kg al día v.o. cada 8 horas × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Alternativa:	Nitazoxanida ⁵	500 mg cada 12 horas × 3 días	1-3 años: 100 mg dos veces al día × 3 días 4-11 años: 100 mg dos veces al día × 3 días >12 años: véase dosis de adulto
Enfermedad intestinal y extraintestinal grave			
Fármaco de elección:	Metronidazol	750 mg v.o. cada 8 horas × 7-10 días	35-50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7-10 días
o	Tinidazol ⁴	2 g v.o. en dosis única × 5 días	50 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en dosis única × 5 días
Seguida de:	Yodoquino ²	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 20 días (máx. 2 g)
o	Paromomicina	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Meningoencefalitis amebiana, primaria y granulomatosa			
<i>Naegleria fowleri</i>			
Fármaco de elección:	Anfotericina B deoxicíolo ^{6,7}	1,5 mg/kg al día i.v. en 2 dosis × 3 días, luego 1 mg/kg al día i.v. × 11 días	1,5 mg/kg al día i.v. en 2 dosis × 3 días, luego 1 mg/kg al día i.v. × 11 días
	más Anfotericina B deoxicíolo ^{6,7}	1,5 mg/kg intratecal al día × 2 días, luego 1 mg/kg intratecal cada 48 horas × 8 días	1,5 mg/kg intratecal al día × 2 días, luego 1 mg/kg intratecal cada 48 horas × 8 días
	más Rifampicina ⁷	10 mg/kg (máx. 600 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días	10 mg/kg (máx. 600 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días
	Fluconazol ⁷	10 mg/kg (máx. 600 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días	10 mg/kg (máx. 600 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días
	más Azitromicina ⁷	500 mg i.v. o v.o. una vez al día × 28 días	10 mg/kg (máx. 500 mg) i.v. o v.o. una vez al día × 28 días
	más Miltefosina ^{6,7,8}	50 mg v.o. cada 8 horas × 28 días	<45 kg: 50 mg dos veces al día (máx. 2,5 mg/kg) × 28 días ≥45 kg: usar dosificación de adulto
	más Dexametasona	0,6 mg/kg/día i.v. dividido en 4 dosis × 4 días	0,6 mg/kg/día i.v. dividido en 4 dosis × 4 días

¹Para el tratamiento de la queratitis producida por *Acanthamoeba*, ha tenido éxito el uso tópico de polihexametileno biguanida (PHMB) al 0,02% y de clorhexidina al 0,02% por separado o en combinación en un número importante de pacientes (Tabin G, et al: *Cornea* 20:757, 2001; Wysenbeek YS, et al: *Cornea* 19:464, 2000). La duración esperada del tratamiento es de 6 a 12 meses. El PHMB ya no está disponible en Leiter's Park Avenue Pharmacy pero sí en el O'Brien Pharmacy (1-800-627-4360; distribuida en muchos estados) y en Greenpark Pharmacy (1-713-432-9855; solamente en Texas). Se han utilizado con éxito combinaciones con propamidina isetonato y con hexamidina, pero ahora no están disponibles en Estados Unidos. La neomicina ya no está recomendada debido a los altos niveles de resistencias (*Acanthamoeba* keratitis: Treatment Guidelines from The Medical Letter 143, 8/01/2013). También ha tenido éxito la combinación de clorhexadina, natamicina (pimaricina) y desbridamiento quirúrgico (Kitagawa K, et al: *Jpn J Ophthalmol* 47:616, 2003).

²El fármaco no está disponible comercialmente, pero puede ser preparado por cortesía de Expert Compounded Pharmacy, 6744 Balboa Blvd, Lake Balboa, CA 91406 (1-800-247-9767 o 1-818-988-7979 o info@expertpharmacy.org).

³El fármaco no está disponible comercialmente en Estados Unidos.

⁴Un nitroimidazol similar al metronidazol, el tinidazol, fue aprobado por la FDA en 2004 y parece ser tan eficaz como el metronidazol y mejor tolerado. Debería administrarse con comida para minimizar los efectos adversos gastrointestinales. Para niños y pacientes que no sean capaces de tomar pastillas, un farmacéutico puede triturar los comprimidos y mezclarlos con jarabe de cereza. Esta suspensión se mantiene estable durante 7 días a temperatura ambiente y debe ser agitada antes de utilizarse. El ornidazol, un fármaco similar, también es utilizado fuera de Estados Unidos.

⁵La nitazoxanida ha sido aprobada por la FDA como suspensión oral pediátrica para el tratamiento de *Cryptosporidium* en niños inmunocompetentes de 1 año o mayores. También ha sido utilizada en pequeños estudios para infecciones por *Balantidium coli*. Además puede ser eficaz para la amebiasis leve a moderada (Diaz E, et al: *Am J Trop Med Hyg* 68:384, 2003; Rossignol JF, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101:1025, 2007). La nitazoxanida está disponible en tabletas de 500 mg y en suspensión oral; se debe tomar con alimentos.

⁶La infestación por *Naegleria* se ha tratado con éxito por vía intravenosa e intratecal tanto con anfotericina B o miconazol, más rifampicina, como con anfotericina B, rifampicina y ornidazol (Seidel J, et al: *N Engl J Med* 306:346, 1982; Jain R, et al: *Neurol India* 50:470, 2002). Se han publicado otros informes que indican beneficios del tratamiento, pero están peor documentados.

⁷Un fármaco aprobado, pero considerado en investigación para esta patología por la FDA.

⁸Si usted tiene un paciente con sospecha de infestación por amebas de vida libre, por favor póngase en contacto con el CDC Centro de Operaciones Urgentes en el 1-800-CDC-INFO y consulte con un experto el uso de este fármaco. Se ha descrito el tratamiento con éxito de la meningitis amebiana primaria debida a *Naegleria fowleri* con miltefosina, aunque no se han realizado ensayos controlados (Linam M, et al: *Pediatrics* 135:e744-e748, 2015).

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Acanthamoeba			
Fármaco de elección:	Véanse las notas 7 y 8		
Balamuthia mandrillaris			
Fármaco de elección:	Véanse las notas 7, ^{9a} y ^{9b}		
Sappinia diploidea			
Fármaco de elección:	Véase la nota ¹⁰		
Ancylostoma caninum (enterocolitis eosinofílica)			
Fármaco de elección:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. en dosis única	<10 kg/2 años ¹¹ ≥ 2 años: véase dosis de adulto
o	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días ¹²
o	Pamoato de pirante ⁷	11 mg/kg v.o. (máx. 1 g) × 3 días	11 mg/kg v.o. (máx. 1 g) × 3 días
o	Extracción endoscópica		
Ancylostoma duodenale, véase Anquilostoma			
Angiostrongiliasis (Angiostrongylus cantonensis y Angiostrongylus costaricensis)			
Fármaco de elección:	Véase la nota ¹³		
Anisakiasis (<i>Anisakis</i> spp.)			
Tratamiento de elección:	Cirugía o extracción endoscópica		
Alternativa:	Albendazol ^{7,14}	400 mg v.o. cada 12 horas × 6-21 días	<10 kg/2 años ¹¹ 2 años o más: véase dosis de adulto
Ascariasis (<i>Ascaris lumbricoides</i>, vermes redondo)			
Fármaco de elección:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. en dosis única	<10 kg/2 años ¹¹ ≥ 2 años: véase dosis de adulto
o	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días o 500 mg v.o. en dosis única	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días o 500 mg v.o. en dosis única ¹²
o	Ivermectina ⁷	150-200 µg/kg v.o. en dosis única	<15 kg: no indicada >15 kg: véase dosis de adulto
Babesiosis (<i>Babesia microti</i>)			
Fármaco de elección ¹⁵ :	Atovacuona ⁷	750 mg v.o. cada 12 horas × 7-10 días	20 mg/kg al día (máx. 750 mg) v.o. en 2 dosis × 7-10 días
	más Azitromicina ⁷	500-1.000 una vez, luego 250 mg v.o. diarios × 7-10 días. Pueden necesitarse dosis más altas (600-1.000 mg) o tratamientos prolongados (6 semanas o más) en pacientes inmunosuprimidos	10 mg/kg v.o. el día 1 (máx. 500 mg/dosis), luego 5 mg/kg al día (máx. 250 mg/dosis) v.o. días 2-10
o	Clindamicina ⁷	300-600 mg i.v. cada 6 horas o 600 mg cada 8 horas v.o. × 7-10 días	20-40 mg/kg i.v. o v.o. en 3-4 dosis × 7-10 días (máx. 600 mg/dosis)
	más Quinina ⁷	648 mg v.o. cada 8 horas × 7-10 días	10 mg/kg (máx. 648 mg) v.o. tres veces al día × 7-10 días

^{9a}Las cepas de *Acanthamoeba* aisladas en casos de encefalitis amebiana granulomatosa mortal son habitualmente susceptibles *in vitro* a pentamidina, ketoconazol, flucitosina y (algo menos) a anfotericina B. En dos niños se trató con éxito una meningitis crónica por *Acanthamoeba* con una combinación oral de trimetoprima-sulfametoaxazol, rifampicina y ketoconazol (Singhal T, et al: *Pediatr Infect Dis J* 20:623, 2001), y en un enfermo de SIDA con fluconazol, sulfadiazina y pirimetamina combinados con resección quirúrgica de la lesión del SNC (Seijo Martinez M, et al: *J Clin Microbiol* 38:3892, 2000). Se ha tratado con éxito una infección cutánea diseminada en un enfermo inmunodeficiente con pentamidina isetonato por vía intravenosa, clorhexidina tópica y ketoconazol 2% en crema, seguidos por itraconazol oral (Slater CA, et al: *N Engl J Med* 331:85, 1994).

^{9b}Una ameba leptomyxida de vida libre que produce enfermedad subaguda granulomatosa mortal del SNC. Varios casos de encefalitis por *Balamuthia* han sido tratados con éxito con flucitosina, pentamidina, fluconazol y sulfadiazina más azitromicina o claritromicina (también se han utilizado fenotiazinas) combinadas con resección quirúrgica de las lesiones del SNC (Deetz TR, et al: *Clin Infect Dis* 37:1304, 2003; Jung S, et al: *Arch Pathol Lab Med* 128:466, 2004). Los casos publicados y los datos *in vitro* sugieren que la miltefosina puede tener algo de actividad antiamebiana (Aichelburg AC, et al: *Emerg Infect Dis* 14:1743, 2008; Martinez DY, et al: *Clin Infect Dis* 51:e7, 2010; Schuster FL, et al: *J Eukaryot Microbiol* 2006; 53:121). La miltefosina ahora está disponible comercialmente. Contactar con los CDC y la Agencia de Sustancias Tóxicas y Enfermedades en el 1-770-488-7100 o 1-800-232-4636 (número principal) para asistencia en el tratamiento.

¹⁰Una ameba de vida libre no conocida anteriormente como patógena en humanos. Se ha tratado satisfactoriamente con azitromicina, pentamidina vía intravenosa, itraconazol y flucitosina, junto con resección quirúrgica de la lesión del SNC (Gelman BB, et al: *J Neuropathol Exp Neurol* 62:990, 2003).

¹¹Datos limitados en niños menores de 2 años, pero se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la larva migratoria cutánea en niños de tan solo 8 meses a una dosis de 200 mg al día durante 3 días (Black MD, et al: *Australas J Dermatol* 51:281-284, 2010). La OMS también recomienda albendazol en niños menores de 2 años para el tratamiento de las teniasis, estrongiloidiasis, filariasis, anquilostomas, vermes redondos, lombrices intestinales y oxiuros.

¹²Datos limitados en niños menores de 2 años.

¹³La mayoría de los enfermos tiene un curso autolimitado y se recupera por completo. Los analgésicos, los corticoides y la extracción cuidadosa de LCR a intervalos frecuentes pueden aliviar los síntomas de aumento de la presión intracraneal (Lo Re V III, Gluckman SJ: *Am J Med* 114:217, 2003). Ningún fármaco vermífugo ha resultado eficaz, y algunos enfermos han empeorado con el tratamiento (Slom TJ, et al: *N Engl J Med* 346:668, 2002). El mebendazol o el albendazol más un corticoido pareció acortar el curso de la infección (Sawanyawisuth K, Sawanyawisuth K: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102:990, 2008; Chotmongkol V, et al: *Am J Trop Med Hyg* 81:443, 2009).

¹⁴(Repiso Ortega A, et al: *Gastroenterol Hepatol* 26:341, 2003.) Se ha informado del tratamiento satisfactorio con albendazol de un enfermo con anisakiasis (Moore DA, et al: *Lancet* 360:54, 2002).

Tabla 305.1

Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
<i>Balamuthia mandrillaris</i> , véase Meningoencefalitis amebiana primaria			
Balantidiasis (<i>Balantidium coli</i>)			
Fármaco de elección:	Tetraciclina ^{7,16}	500 mg v.o. cada 6 horas × 10 días	<8 años: no indicada ≥8 años: 10 mg/kg (máx. 500 mg) v.o. cuatro veces × 10 días
Alternativas:	Metronidazol ⁷	750 mg v.o. cada 8 horas × 5 días	35-50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 5 días
	Yodoquinol ^{2,7}	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día (máx. 2 g) v.o. en 3 dosis × 20 días
o	Nitazoxanida ^{4,7}	500 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	1-3 años: 100 mg v.o. dos veces al día × 3 días 4-11 años: 200 mg v.o. dos veces al día × 3 días +12 años: véase dosis de adulto
Bailisascariasis (<i>Baylisascaris procyonis</i>)			
Fármaco de elección:	Albendazol ^{7,17}	400 mg v.o. cada 12 horas × 10-20 días	<10 kg/2 años: 25-50 mg/kg/día v.o. en 1-2 dosis × 10-20 días ¹¹ ≥2 años: 25-50 mg/kg/día v.o. en 1-2 dosis × 10-20 días
Infección por <i>Blastocystis hominis</i>			
Fármaco de elección:	Véase la nota ¹⁸		
Capilariasis (<i>Capillaria philippinensis</i>)			
Fármaco de elección:	Mebendazol ⁷	200 mg v.o. cada 12 horas × 20 días	200 mg v.o. dos veces al día × 20 días ¹²
Alternativa:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. al día × 10 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
Enfermedad de Chagas, véase Tripanosomiasis			
Clonorchis sinensis, véase Infestación por duelas			
Criptosporidiosis (<i>Cryptosporidium parvum</i>)			
Inmunocompetentes			
Fármaco de elección:	Nitazoxanida ⁴	500 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	1-3 años: 100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días 4-11 años: 200 mg v.o. cada 12 horas × 3 días +12 años: véase dosis de adulto
Infectados por VIH			
Fármaco de elección:	Véase la nota ¹⁹		

¹⁵Se ha utilizado la exanguinotransfusión en pacientes muy graves y en aquellos con elevada (>10%) parasitemia (Hatcher JC, et al: *Clin Infect Dis* 32:1117, 2001). En pacientes gravemente enfermos, el tratamiento preferido es la clindamicina y la quinina. En pacientes no demasiado graves, el tratamiento combinado con atovacauna y azitromicina fue tan eficaz como aquel con clindamicina y quinina, y podría ser mejor tolerado (Krause PJ, et al: *N Engl J Med* 343:1454, 2000). Los pacientes muy inmunodeprimidos deberían recibir tratamiento durante 6 semanas como mínimo y al menos 2 semanas después del último frotis positivo (Krause PJ, et al: *Clin Infect Dis* 46:370, 2008). Se han empleado dosis altas de azitromicina (600-1.000 mg) combinadas con atovacauna para tratar a los pacientes inmunodeprimidos (Weiss LM, et al: *N Engl J Med* 344:773, 2001). Se ha descrito resistencia a la atovacauna más azitromicina en pacientes inmunodeprimidos tratados con un solo ciclo subcurativo de este régimen (Wormser GP, et al: *Clin Infect Dis* 50:381, 2010). La mayoría de los pacientes asintomáticos no necesitan tratamiento a menos que la parasitemia persista durante más de 3 meses (Wormser GP, et al: *Clin Infect Dis* 43:1089-1134, 2006).

¹⁶El uso de tetraciclinas está contraindicado o en el embarazo y en niños menores de 8 años.

¹⁷No se ha demostrado la eficacia de ningún fármaco de forma constante. La combinación de albendazol a 37 mg/kg v.o. y dosis altas de esteroides se ha empleado con buenos resultados (Peters JM, et al: *Pediatrics* 129:e806, 2012; Haider S: *Emerg Infect Dis* 18:347, 2012). El tratamiento con albendazol 25 mg/kg al día v.o. durante 20 días iniciado lo antes posible (hasta 3 días tras la potencial infección) podría evitar la aparición de enfermedad clínica y se recomienda en niños con exposición conocida, como la ingestión de heces de mapache o de tierra contaminada (Murray WJ, Kazacos KR: *Clin Infect Dis* 39:1484, 2004). Si no estuviera disponible el albendazol, podría tratarse con mebendazol, levamisol o ivermectina. La bailisascariasis ocular se ha tratado satisfactoriamente con terapia de fotoocoagulación con láser para destruir las larvas intrarrretinianas.

¹⁸La importancia clínica de estos organismos es discutible; se ha observado eficacia con metronidazol, 750 mg cada 8 horas durante 10 días; yodoquinol, 650 mg cada 8 horas durante 20 días; o trimetoprima-sulfametoaxazol, un comprimido de LM cada 12 horas durante 7 días (Stenzel DJ, Borenstein, PFL: *Clin Microbiol Rev* 9:563, 1996; Ok UZ, et al: *Am J Gastroenterol* 94:3245, 1999). Puede ser habitual la resistencia a metronidazol (Haresh K, et al: *Trop Med Int Health* 4:274, 1999). La nitazoxanida ha sido eficaz en niños (Diaz E, et al: *Am J Trop Med Hyg* 68:384, 2003).

¹⁹No se ha mostrado de forma consistente que la nitazoxanida sea superior a placebo en pacientes infectados por VIH (Amadi B, et al: *Lancet* 360:1375, 2002). En los enfermos infectados por VIH, la base de la terapia es el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Se puede probar la nitazoxanida, 500-1.000 mg durante 14 días; la paromomicina, 500 mg cuatro veces al día durante 14-21 días; o una combinación de paromomicina y azitromicina para reducir la diarrea y la malabsorción recalcitrante de los fármacos antimicrobianos, que puede producirse en la criptosporidiosis crónica (Pantenburg B, et al: *Expert Rev Anti Infect Ther* 7:385, 2009).

(Continúa)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Larva cutánea migratoria (<i>Ancylostoma braziliense</i>, <i>A. caninum</i>, anquilostoma en perro y gato, erupción progresiva)			
Fármaco de elección:	Albendazol ^{7,20}	400 mg v.o. al día × 3-7 días	<10 kg/2 años: 200 mg v.o. al día × 3 días ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Ivermectina ⁷	200 µg/kg v.o. al día × 1-2 días	<15 kg: no indicada ≥15 kg: véase dosis de adulto
Alternativa:	Tiabendazol	Aplicar tópicamente cada 8 horas × 7 días	Aplicar tópicamente tres veces al día × 7 días
Ciclosporasis (<i>Cyclospora cayetanensis</i>)			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxyzol (TMP-SMX) ^{7,21}	160 mg de TMP/800 mg de SMX (un comprimido de LM) v.o. cada 12 horas × 7-10 días	4-5 mg/kg TMP (máx. 160 mg) v.o. dos veces al día × 7-10 días
Cisticercosis, véase Infección por cestodos			
Cistoisoporiasis (<i>Cystoisospora belli</i>, denominada antes Isospora)			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxyzol (TMP-SMX) ⁷	160 mg de TMP/800 mg de SMX (un comprimido de LM) v.o. cada 12 horas × 10 días	4-5 mg/kg TMP (máx. 160 mg) v.o. dos veces al día × 10 días
Alternativa:	Pirimetamina más leucovorina	50-75 mg v.o. cada 12 horas × 10 días 10-25 mg v.o. al día × 10 días	— —
o	Ciprofloxacina ⁷	500 mg v.o. cada 12 horas × 7-10 días	—
Infección por <i>Dientamoeba fragilis</i>²²			
	Paromomicina ⁷	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
o	Yodoquinol ²	650 mg v.o. cada 8 horas × 20 días	30-40 mg/kg al día v.o. (máx. 2 g) en 3 dosis × 20 días
o	Metronidazol ⁷	500-750 mg v.o. cada 8 horas × 10 días	35-50 mg/kg al día en 3 dosis × 10 días
<i>Diphyllobothrium latum</i>, véase Infección por tenia			
Infección por <i>Dracunculus medinensis</i> (gusano de Guinea)			
Fármaco de elección:	Extracción mecánica lenta del gusano ²³		
<i>Equinococcus</i>, véase Infección por tenia			
<i>Entamoeba histolytica</i>, véase Amebiasis			
Infección por <i>Enterobius vermicularis</i> (lombriz intestinal)²⁴			
Fármaco de elección:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. en dosis única; repetir en 2 semanas	<10 kg/2 años: 200 mg v.o. en dosis única; repetir en 2 semanas ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Mebendazol	100 mg v.o. en dosis única; repetir en 3 semanas	100 mg v.o. en dosis única; repetir en 3 semanas ¹²
o	Pamoato de pirantel	11 mg/kg base v.o. en dosis única (máx. 1 g); repetir en 2 semanas	11 mg/kg base v.o. en dosis única (máx. 1 g); repetir en 2 semanas
<i>Fasciola hepatica</i>, véase Infestación por duelas			
Filariasis²⁵			

²⁰Albanese G, et al: *Int J Dermatol* 40:67, 2001.²¹Pacientes infectados con VIH pueden necesitar dosis más altas y mantenimiento a largo plazo (Kansouzidou A, et al: *J Trav Med* 11:61, 2004).²²Norberg A, et al: *Clin Microbiol Infect* 9:65, 2003.²³El tratamiento de elección consiste en la lenta extracción del gusano junto con el cuidado de la herida (MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 2011; 60:1450). Pueden encontrarse las instrucciones en <https://www.cdc.gov/parasites/guineaworm/treatment.html>. Un tratamiento de 10 días con metronidazol, 250 mg cada 8 horas en adultos, y 25 mg/kg al día en tres dosis en niños, no es curativo, pero disminuye la inflamación y facilita la extracción del gusano. Se ha descrito que el mebendazol, 400-800 mg/día durante 6 días, mata al gusano directamente.²⁴Como habitualmente se infectan todos los miembros de la familia, se recomienda el tratamiento de todos los familiares.²⁵Para disminuir las reacciones alérgicas secundarias a la muerte de las microfilarias durante el tratamiento de las infestaciones por filarias, puede ser necesario administrar antihistamínicos o corticoides, especialmente en las producidas por *Loa loa*. Las bacterias endosimbóticas *Wolbachia* pueden desempeñar un importante papel en el desarrollo de las filarias y en la respuesta del huésped, y constituir una nueva diana terapéutica. El tratamiento con doxiciclina, 100 o 200 mg/día durante 4-6 semanas, en las filariasis linfáticas y en la oncocercosis tiene como consecuencia una considerable disminución de *Wolbachia*, con el subsiguiente bloqueo de la producción de microfilarias y la ausencia de estas cuando se realizó un seguimiento del enfermo durante 24 meses después del tratamiento (Hoerauf A, et al: *Med Microbiol Immunol* 192:211, 2003; Hoerauf A, et al: *BMJ* 326:207, 2003).

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Filariasis linfática (<i>Wuchereria bancrofti</i>, <i>Brugia malayi</i> y <i>Brugia timori</i>)			
Fármaco de elección ²⁶ :	Dietilcarbamazina ^{27,28}	6 mg/kg una vez o 6 mg/kg v.o. en 3 dosis × 12 días ²⁹	<18 meses: no indicado ≥18 meses: véase dosis de adulto
<i>Loa loa</i>			
<8.000 microfilarias/ml ²⁸			
Fármaco de elección:	Dietilcarbamazina ^{27,28}	9 mg/kg v.o. en 3 dosis × 14 días ²⁹	<18 meses: no indicado ≥18 meses: véase dosis de adulto
Alternativa:	Albendazol ²⁷	200 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
≥8.000 microfilarias/ml^{28,30}			
Tratamiento de elección:	Aféresis		
o	Albendazol ²⁷	200 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
Cualquiera seguido de:	Dietilcarbamacina ^{27,28}	8-10 mg/kg v.o. en 3 dosis × 21 días ²⁹	<18 meses: no indicado ≥18 meses: véase dosis de adulto
<i>Mansonella ozzardi</i>			
Fármaco de elección:	Véase la nota ³¹		
<i>Mansonella perstans</i>			
Fármaco de elección:	Doxiciclina ^{7,16,32}	100 mg v.o. cada 12 horas × 6 semanas	4 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 6 semanas
<i>Mansonella streptocerca</i>³³			
Fármaco de elección:	Dietilcarbamazina	6 mg/kg al día v.o. × 14 días	6 mg/kg al día v.o. × 14 días
o	Ivermectina ⁷	150 µg/kg al día v.o. en dosis única	<15 kg: no indicada ≥15 kg: véase dosis de adulto
Eosinofilia pulmonar tropical (EPT)³⁴			
Fármaco de elección:	Dietilcarbamazina ²⁷	6 mg/kg una vez o 6 mg/kg v.o. en 3 dosis × 14-21 días ²⁶	<18 meses: no indicado ≥18 meses: véase dosis de adulto
<i>Onchocerca volvulus</i> (ceguera de los ríos)			
Fármaco de elección:	Ivermectina ³⁵	150 µg/kg v.o. en dosis única, repetir cada 6-12 meses hasta que esté asintomático	<15 kg: no indicada ≥15 kg: véase dosis de adulto

²⁶La mayoría de los síntomas están producidos por el gusano adulto. Una combinación en dosis única de albendazol (400 mg) con ivermectina (200 µg/kg) o dietilcarbamazina (6 mg/kg) es eficaz para la reducción o la supresión de microfilarias de *Wuchereria bancrofti*, pero no elimina las formas adultas (Addiss D, et al: Cochrane Database Syst Rev (1):CD003753, 2004).

²⁷Este fármaco no está aprobado por la FDA y no está comercialmente disponible, pero sí lo está bajo aplicación de IND a través del servicio de farmacología de los CDC (Servicio de Farmacología, División de Recursos Científicos de los CDC, teléfono 1-404-639-3670).

²⁸La dietilcarbamazina está contraindicada en pacientes con *Onchocerca volvulus*, debido al riesgo de reacción de Mazzotti potencialmente mortal, y en enfermos con infección por *Loa loa* y con niveles de filaremia iguales o superiores a 8.000 mm³, debido al riesgo de encefalopatía e insuficiencia renal. Algunos expertos usan un nivel de corte igual o superior a 2.500 mm³.

²⁹Para enfermos con microfilarias en sangre, consultores del *Medical Letter* recomiendan comenzar con dosis más bajas que seguirán subiendo progresivamente: el día 1, 50 mg; el día 2, 50 mg cada 8 horas; el día 3, 100 mg cada 8 horas; del día 4 al 14, 6 mg/kg en tres dosis (para *Loa loa* del día 4 al 14, 9 mg/kg en tres dosis). Los regímenes multidosis han mostrado que proporcionan una reducción más rápida de las microfilarias que la dietilcarbamazina en dosis únicas, pero los niveles de microfilarias son similares 6-12 meses después del tratamiento (Andrade LD, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:319, 1995; Simonsen PE, et al: *Am J Trop Med Hyg* 53:267, 1995). En áreas endémicas se utiliza una dosis única de 6 mg/kg para el tratamiento masivo de la población (Figueroedo-Silva J, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 90:192, 1996; Noroes J, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 91:78, 1997).

³⁰En infecciones intensas con *Loa loa*, la rápida destrucción de las microfilarias puede provocar encefalopatía. Se ha descrito que la aféresis es eficaz para disminuir el número de microfilarias en enfermos muy infectados con *Loa loa* (Ottesen EA: *Infect Dis Clin North Am* 7:619, 1993). Para reducir la microfilaremia también se han utilizado albendazol o ivermectina; se suele preferir el albendazol por su inicio más lento de acción y menor riesgo de encefalopatía (Klion AD, et al: *J Infect Dis* 168:202, 1993; Kombila M, et al: *Am J Trop Med Hyg* 58:458, 1998). El albendazol puede ser útil para el tratamiento de la loasis cuando la dietilcarbamazina es ineficaz o no puede ser utilizada, pero pueden ser necesarios cursos repetidos (Klion AD, et al: *Clin Infect Dis* 29:680, 1999). Para la prevención de loasis se ha recomendado dietilcarbamazina, 300 mg a la semana (Nutman TB, et al: *N Engl J Med* 319:752, 1988).

³¹La dietilcarbamazina no tiene efecto. La ivermectina 200 µg/kg en dosis única ha sido eficaz.

³²Para cepas que llevan la bacteria *Wolbachia* se prefiere la doxiciclina. En cepas que no llevan *Wolbachia* se ha utilizado con éxito el tratamiento combinado con dietilcarbamacina y mebendazol y la monoterapia con mebendazol. Las evidencias son limitadas y el tratamiento óptimo desconocido. La ivermectina y el albendazol parecen no ser eficaces.

³³La dietilcarbamazina es potencialmente curativa por su actividad tanto contra los gusanos adultos como contra las microfilarias. La ivermectina es solo activa contra las microfilarias. (*The Medical Letter: Drugs for parasitic infections*, vol 11, 2013.)

³⁴Se produce recidiva que puede tratarse con dietilcarbamazina.

³⁵El tratamiento anual con ivermectina, 150 µg/kg, puede evitar la aparición de ceguera secundaria a oncocercosis ocular (Mabey D, et al: *Ophthalmology* 103:1001, 1996). La ivermectina mata solo las microfilarias, pero no los gusanos adultos; están apareciendo evidencias que sugieren que la doxiciclina es eficaz a la hora de matar gusanos adultos y de esterilizar a las hembras. El protocolo recomendado por los CDC es doxiciclina, 100-200 mg v.o. al día durante 6 semanas comenzando 1 semana después de una dosis de ivermectina utilizada para reducir la carga de microfilarias. La dietilcarbamazina y la suramina han sido usadas anteriormente en el tratamiento de esta enfermedad, pero no se deberían seguir empleando debido a la disponibilidad de tratamientos menos tóxicos.

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Duelas, hermafroditas, infestación			
<i>Clonorchis sinensis</i> (duela hepática china)			
Fármaco de elección:	Praziquantel	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 2 días	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 2 días ³⁶
o	Albendazol ⁷	10 mg/kg v.o. × 7 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
<i>Fasciola hepatica</i> (duela hepática de ovejas)			
Fármaco de elección:	Triclabendazol ^{17,37,38}	10 mg/kg v.o. una o dos veces	10 mg/kg v.o. una o dos veces
Alternativa:	Nitazoxanida ⁷	500 mg v.o. dos veces al día × 7 días	1-3 años: 100 mg v.o. cada 12 horas 4-11 años: 200 mg v.o. cada 12 horas ≥12 años: véase dosis de adulto
o	Bitionol ^{3,7}	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis
<i>Fasciolopsis buski</i> , <i>Heterophyes heterophyes</i> y <i>Metagonimus yokogawai</i> (trematodos intestinales)			
Fármaco de elección:	Praziquantel ⁷	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 1 día	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 1 día ³⁶
<i>Metorchis conjunctus</i> (duela hepática de Norteamérica) ³⁹			
Fármaco de elección:	Praziquantel ⁷	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 1 día	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 1 día ³⁶
<i>Nanophyetus salmincola</i>			
Fármaco de elección:	Praziquantel ⁷	20 mg/kg v.o. cada 8 horas × 1 día	20 mg/kg v.o. tres veces al día × 1 día ³⁶
<i>Opisthorchis viverrini</i> (duela hepática del sudeste asiático), <i>O. felineus</i> (duela hepática del gato)			
Fármaco de elección:	Praziquantel	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 2 días	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 2 días ³⁶
o	Albendazol ⁷	10 mg/kg al día v.o. × 7 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
<i>Paragonimus westermani</i> (duela pulmonar)			
Fármaco de elección:	Praziquantel ⁷	25 mg/kg v.o. cada 8 horas × 2 días	25 mg/kg v.o. tres veces al día × 2 días ³⁶
o	Triclabendazol ^{17,40}	10 mg/kg v.o. cada 12 horas × 1 día o 5 mg/kg diarios × 3 días	10 mg/kg v.o. dos veces al día × 1 día o 5 mg/kg diarios × 3 días
o	Bitionol ^{3,7}	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis	30-50 mg/kg v.o. en días alternos × 10-15 dosis
Giardiasis (<i>Giardia intestinalis</i> , <i>duodenalis</i> o <i>lamblia</i>)			
Fármaco de elección:	Metronidazol ⁷	250 mg v.o. cada 8 horas × 5 días	5 mg/kg (máx. 250 mg) v.o. tres veces al día × 5 días
o	Nitazoxanida ⁵	500 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	1-3 años: 100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días 4-11 años: 200 mg v.o. cada 12 horas × 3 días +12 años: véase dosis de adulto
o	Tinidazol ⁴	2 g v.o. en dosis única	50 mg/kg v.o. en dosis única (máx. 2 g)
Alternativas ⁴¹ :	Paromomicina ^{7,42}	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días	25-35 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
o	Furazolidona ³	100 mg v.o. cada 6 horas × 7-10 días	6 mg/kg v.o. en 4 dosis × 7-10 días
o	Quinacrina ²	100 mg v.o. cada 8 horas × 5 días	2 mg/kg v.o. tres veces al día × 5 días (máx. 300 mg/día)

³⁶Los datos de la seguridad en niños menores de 4 años son limitados, pero han sido utilizados en masa en campañas de prevención sin que se hayan descrito efectos adversos.

³⁷Al contrario que en las infestaciones por otras duelas, la infección por *Fasciola hepatica* puede no responder al praziquantel. El triclabendazol puede ser seguro y eficaz, pero solo se dispone de datos muy limitados (Graham CS, et al: *Clin Infect Dis* 33:1, 2001). En Estados Unidos, el fármaco no está aprobado por la FDA y todavía no está disponible comercialmente. No obstante, está disponible para los médicos con licencia en Estados Unidos a través del Servicio de Farmacología de los CDC, bajo un protocolo especial, que requiere que tanto la FDA como los CDC estén de acuerdo en que el fármaco está indicado para el tratamiento del paciente en particular. Se puede contactar con el servicio de farmacología de los CDC, División de Recursos Científicos, en el 1-404-639-3670. Está disponible en Victoria Pharmacy, Zúrich, Suiza (www.pharmaworld.com). Debe administrarse con alimentos para una mejor absorción. Un único estudio ha encontrado que la nitazoxanida presenta una limitada eficacia para el tratamiento de la fascioliasis en adultos y niños (Favennec L, et al: *Aliment Pharmacol Ther* 17:265, 2003).

³⁸Richter J, et al: *Curr Treat Option Infect Dis* 4:313, 2002.

³⁹MacLean JD, et al: *Lancet* 347:154, 1996.

⁴⁰El triclabendazol podría ser eficaz en dosis de 5 mg/kg una vez al día durante 3 días, o de 10 mg/kg dos veces al día durante 1 día (Calvopiña M, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 92:566, 1998). En Estados Unidos, el fármaco no está aprobado por la FDA y todavía no está disponible comercialmente. No obstante, está disponible para los médicos con licencia en Estados Unidos a través del Servicio de Farmacología de los CDC, bajo un protocolo especial, que requiere que tanto la FDA como los CDC estén de acuerdo en que el fármaco está indicado para el tratamiento del paciente en particular. Se puede contactar con el Servicio de Farmacología de los CDC, División de Recursos Científicos, en el 1-404-639-3670. Ahora el fármaco está disponible en Victoria Pharmacy, Zúrich, Suiza (teléfono: 41 43 344 60 60; fax: 41 43 344 60 69; <http://www.pharmaworld.com>; correo electrónico: info@pharmaworld.com).

⁴¹El albendazol, 400 mg diarios durante 5 días, solo o en combinación con metronidazol, también puede ser eficaz (Hall A, Nahar Q: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87:84, 1993; Dutta AK, et al: *Indian J Pediatr* 61:689, 1994; Cacopardo B, et al: *Clin Ter* 146:761, 1995). El tratamiento combinado con dosis estándar de metronidazol y quinacrina durante 3 semanas ha sido eficaz en un pequeño número de infecciones refractarias (Nash TE, et al: *Clin Infect Dis* 33:22, 2001). En un estudio, la nitazoxanida fue utilizada satisfactoriamente en dosis elevadas para tratar un caso de *Giardia* resistente a metronidazol y albendazol (Abboud P, et al: *Clin Infect Dis* 32:1792, 2001).

⁴²No se absorbe; puede ser útil para el tratamiento de la giardiasis durante el embarazo.

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Gnathostomiasis (<i>Gnathostoma spinigerum</i>)			
Tratamiento de elección: ⁴³	Albendazol ⁷	400 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
○	Ivermectina ⁷	200 µg/kg al día v.o. × 2 días	<15 kg: no indicada ≥15 kg: véase dosis de adulto
±	Extirpación quirúrgica		
Gongylonemiasis (<i>Gongylonema sp.</i>)⁴⁴			
Tratamiento de elección:	Extirpación quirúrgica		
○	Albendazol ⁷	400 mg al día v.o. × 3 días	10 mg/kg al día v.o. × 3 días
Anquilostomiasis (<i>Ancylostoma duodenale</i> y <i>Necator americanus</i>)			
Fármaco de elección:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. en dosis única	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
○	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días o 500 mg en dosis única	100 mg v.o. dos veces al día × 3 días o 500 mg en dosis única ¹²
○	Pamoato de pirantel ⁷	11 mg/kg (máx. 1 g) v.o. × 3 días	11 mg/kg (máx. 1 g) v.o. × 3 días
Quiste hidatídico, véase Infección por tenia			
<i>Hymenolepis nana</i>, véase Infección por tenia			
Infección por <i>Leishmania</i>⁴⁵			
Visceral⁴⁶			
Fármaco de elección:	Anfotericina B liposomal ^{47,48}	3 mg/kg al día i.v. días 1-5, 14 y 21 (dosis total 21 mg/kg)	3 mg/kg al día i.v. días 1-5, 14 y 21 (dosis total 21 mg/kg)
○	Miltefosina ⁴⁹	30-44 kg: 50 mg v.o. cada 12 horas × 28 días ≥45 kg: 50 mg v.o. cada 8 horas × 28 días	<12 años: 2,5 mg/kg al día × 28 días ⁷ 12 años: véase dosis de adulto
○	Estibogluconato sódico ^{27,50}	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 28 días	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 28 días
○	Anfotericina B deoxicolato ⁷	1 mg/kg i.v. al día o cada 2 días durante 15-20 dosis	1 mg/kg i.v. al día o cada 2 días i.v. durante 15-20 dosis
Alternativa:	Antimoniato de meglumina ^{3,50}	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 días	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 días
○	Pentamidina ⁷	4 mg/kg i.v. o i.m. diarios o cada 2 días durante 15-30 dosis	4 mg/kg i.v. o i.m. diarios o cada 2 días durante 15-30 dosis
Cutánea^{51,52}			
Fármaco de elección:	Estibogluconato sódico ^{27,50}	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 20 días	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 20 días
○	Anfotericina B liposomal ⁷	3 mg/kg al día i.v. días 1-5, y 10 o 1-7 (dosis total 18-21 mg/kg)	3 mg/kg al día i.v. días 1-5, y 10 o 1-7 (dosis total 18-21 mg/kg)
○	Anfotericina B deoxicolato ⁷	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada dos días (dosis total 15-30 mg/kg)	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada dos días (dosis total 15-30 mg/kg)
○	Miltefosina ⁴⁹	30-44 kg: 50 mg v.o. cada 12 horas × 28 días ≥45 kg: 50 mg v.o. cada 8 horas × 28 días	<12 años: 2,5 mg/kg al día × 28 días ⁷ 12 años: véase dosis de adulto

⁴³De Gorgolas M, et al: *J Travel Med* 10:358, 2003. Todos los enfermos deberían tratarse con alguna medicación, independientemente de si se va a realizar o no cirugía.

⁴⁴Eberhard ML, Busillo C: *Am J Trop Med Hyg* 61:51, 1999; Wilson ME, et al: *Clin Infect Dis* 32:1378, 2001.

⁴⁵Se recomienda consultar con médicos expertos en el tratamiento de esta enfermedad. Para aumentar al máximo la eficacia y reducir la toxicidad, se debería individualizar la elección del fármaco, la dosis y la duración del tratamiento en función de la región en la que se contrajo la enfermedad, la especie que probablemente produjo la infección, el número, la importancia y la localización de las lesiones y los factores del huésped, así como la situación inmunitaria (Murray, HW: *Lancet* 366:1561, 2005; Aronson N, et al: *Clin Infect Dis* 63:202, 2016). Algunos de los fármacos y regímenes enumerados solo son eficaces frente a determinadas cepas/especies de *Leishmania* y en determinadas regiones del mundo (Sundar S, Chakravarty J: *Expert Opin Pharmacother* 14:53, 2013).

⁴⁶La infección visceral se debe, la mayoría de las veces, a las especies del Viejo Mundo *Leishmania donovani* (kala-azar) y *Leishmania infantum*, y a la especie *Leishmania chagasi* del Nuevo Mundo. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, de la situación inmunitaria del huésped, de las especies y del área geográfica donde se adquirió la infección. La anfotericina B liposomal es el tratamiento de elección en las recomendaciones para leishmaniasis en pacientes con SIDA (Aronson N, et al: *Clin Infect Dis* 63:202, 2016).

⁴⁷Se han utilizado tres formulaciones lípidicas de anfotericina B en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Ampliamente apoyada por ensayos clínicos, la FDA aprobó la anfotericina B para el tratamiento de la leishmaniasis visceral en pacientes con infecciones por *Leishmania infantum* (Meyerhoff A: *Clin Infect Dis* 28:42, 1999). El complejo lípido de anfotericina B y la anfotericina B colesterol sulfato también se han empleado con buenos resultados, pero la FDA los considera de investigación.

⁴⁸El protocolo de dosificación aprobado por la FDA para pacientes inmunodeprimidos (p. ej., infección por VIH) es de 4 mg/kg/día los días 1-5, y 4 mg/kg/día los días 10, 17, 24, 31 y 38. El índice de recaídas es alto; puede estar indicado el tratamiento de mantenimiento, aunque no existe consenso sobre la dosis y la duración (Russo R, Nigro LC, Minniti S, et al: *Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B [AmBisome]*, *J Infect* 32:133-137, 1996).

⁴⁹Para el tratamiento del kala-azar en adultos en India, la miltefosina oral, 100 mg/día (~205 mg/kg/día) durante 3-4 semanas, tuvo una eficacia del 97% después de 6 meses (Jha TK, et al: *N Engl J Med* 341:1795, 1999; Sangraula J, et al: *J Assoc Physicians India* 51:686, 2003). Son frecuentes los efectos adversos GI, y el fármaco está contraindicado en gestantes. La dosis de la miltefosina en un ensayo fuera de registro en niños en India fue de 2,5 mg/kg/día durante 28 días (Bhattacharya SK, et al: *Clin Infect Dis* 38:217, 2004). La miltefosina ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la leishmaniasis debida a *Leishmania donovani*; leishmaniasis cutánea debida a *L. braziliensis*, *L. guyanensis* y *L. panamensis*; y en leishmaniasis mucosa debida a *L. braziliensis* desde 2014, y ahora está disponible comercialmente.

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Alternativas:	Antimonio de meglumina ^{3,50}	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 20 días	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 20 días
o	Pentamidina ^{7,53}	3-4 mg/kg i.v. o i.m. días alternos × 3-4 dosis	2-3 mg/kg i.v. o i.m. diarios o días alternos × 4-7 dosis
o	Paromomicina ^{7,54}	Tópico dos veces por día × 10-20 días	Tópico dos veces por día × 10-20 días
o	Ketoconazol ⁷	600 mg diarios × 28 días	
o	Fluconazol ⁷	200 mg diarios × 6 semanas	
o	Tratamiento local, incluyendo crioterapia, termoterapia, Sb ^v intralesión, paromomicina tópica, terapia fotodinámica o láser		
De las mucosas ^{54,55}			
Fármaco de elección:	Estibogluconato sódico ^{27,50}	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 28 días	20 mg/kg al día i.v. o i.m. × 28 días
o	Anfotericina B liposomal ⁷	3 mg/kg al día i.v. × 10 días o 4 mg/kg los días 1-5, 10, 17 y 24, 31 y 38 (dosis total 20-60 mg/kg)	2-4 mg/kg al día i.v. × 10 días o 4 mg/kg los días 1-5, 10, 17, 24, 31 y 38 (dosis total 20-60 mg/kg)
o	Anfotericina B deoxicolato ⁷	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada 2 días (dosis total 20-45 mg/kg)	0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada 2 días (dosis total 20-45 mg/kg)
o	Miltefosina ⁴⁹	30-44 kg: 50 mg v.o. cada 12 horas × 28 días ≥45 kg: 50 mg v.o. cada 8 horas × 28 días	<12 años: 2,5 mg/kg al día × 28 días ⁷ 12 años: véase dosis de adulto
Alternativa:	Antimonio de meglumina ^{3,50}	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 días	20 mg de antimonio pentavalente/kg al día i.v. o i.m. × 28 días
Infestación por piojos (del cuerpo y de la cabeza) (<i>Pediculus humanus capitis</i> y <i>Pediculus humanus humanus</i>)			
Fármaco de elección:	Malatión 0,5% ⁵⁶	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 6 años
o	Permetrina 1% ⁵⁶	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 2 meses
o	Piretrinas con butóxido de piperonilo ⁵⁷	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 2 años
o	Loción de ivermectina al 0,5%	Tópico, una sola vez	Tópico, una sola vez, aprobado a partir de 6 meses
o	Suspensión de spinosad al 0,9%	Tópico una sola vez, segunda dosis en una semana si se ven piojos adultos vivos	Tópico una sola vez, segunda dosis en una semana si se ven piojos adultos vivos, aprobado a partir de 6 meses
o	Ivermectina ^{7,58}	200-400 µg/kg v.o. × 2, con una semana de intervalo	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
o	Loción de alcohol bencílico al 5%	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo

⁵⁰Puede ser repetido o continuado; algunos enfermos pueden necesitar una duración más prolongada (Herwaldt BL: *Lancet* 354:1191, 1999).

⁵¹La infección cutánea está producida, la mayoría de las veces, por las especies del Viejo Mundo *Leishmania major* y *Leishmania tropica*, y por las especies del Nuevo Mundo *Leishmania mexicana*, *Leishmania (Viannia) braziliensis* y otras. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, la situación inmunitaria del huésped, las distintas especies y el área geográfica donde se adquirió la infección.

⁵²En un ensayo controlado con placebo en enfermos de 12 años de edad o mayores, la miltefosina oral fue eficaz para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea por *Leishmania (Viannia) panamensis* en Colombia, pero no por *L. (V.) braziliensis* en Guatemala, en dosis de unos 2,5 mg/kg al día durante 28 días. Los mareos por cinetosis, las náuseas, el dolor de cabeza y la elevación de la creatinina fueron los acontecimientos adversos más frecuentes (Soto J, et al: *Clin Infect Dis* 38:1266, 2004). Para el tratamiento de lesiones cutáneas por *L. major*, un estudio en Arabia Saudí encontró que el fluconazol oral, 200 mg una vez al día durante 6 semanas, parecía acelerar la curación (Alrahi AA, et al: *N Engl J Med* 346:891, 2002).

⁵³A esta dosis, la pentamidina ha sido eficaz para la leishmaniasis en Colombia, donde el organismo era probablemente *L. (V.) panamensis* (Soto-Mancipe J, et al: *Clin Infect Dis* 16:417, 1993; Soto J, et al: *Am J Trop Med Hyg* 50:107, 1994); no se ha establecido adecuadamente su efecto frente a otras especies. Actualización basada en las directrices sobre la práctica en *Leishmania* (Aronson N, et al: *Clin Infect Dis* 63:202-264, 2016).

⁵⁴La paromomicina tópica debe ser utilizada solo en regiones geográficas donde las especies productoras de leishmaniasis cutánea tengan un potencial escaso de diseminación a las mucosas. Se ha descrito una formulación de 15% paromomicina/12% cloruro de metilbencetonio (Leshcutan) en parafina líquida blanca para uso tópico que es parcialmente eficaz en algunos enfermos con leishmaniasis cutánea debida a *L. major* en Israel y con *L. mexicana* y *L. (V.) braziliensis* en Guatemala, donde la diseminación a las mucosas es muy poco frecuente (Arana BA, et al: *Am J Trop Med Hyg* 65:466, 2001). El metilbencetonio es irritante para la piel; las lesiones pueden empeorar incluso antes de que mejoren.

⁵⁵La afectación de las mucosas suele deberse a las especies del Nuevo Mundo *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) panamensis* o *L. (V.) guyanensis*. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, la situación inmunitaria del huésped, las distintas especies y el área geográfica donde se adquirió la infección.

⁵⁶Yoon KS, et al: *Arch Dermatol* 139:994, 2003.

⁵⁷Se recomienda una segunda aplicación al cabo de 1 semana para eliminar la progenie que se encuentra en fase de incubación. Los piojos están aumentando su resistencia a las piretrinas y a la permetrina (Meinking TL, et al: *Arch Dermatol* 138:220, 2002). En 2012, la FDA aprobó la loción de ivermectina al 0,5% para el tratamiento del piojo de la cabeza en personas de 6 meses o mayores. No es ovicida, pero parece que evita que las ninfas sobrevivan. Es eficaz en la mayoría de los pacientes cuando se administra una única aplicación sobre el pelo seco sin peine de liendres (www.cdc.gov/lice/head/treatment.html).

⁵⁸La ivermectina es eficaz contra los piojos adultos, pero no tiene efecto sobre las liendres (Jones KN, English JC III: *Clin Infect Dis* 36:1355, 2003).

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Infestación por piojos (pubis) (<i>Pthirus pubis</i>)⁵⁹			
Fármaco de elección:	Permetrina 1% ⁵⁶	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 2 meses
○	Piretrinas con butóxido de piperonilo ⁵⁷	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 2 años
○	Malatión 0,5% ⁵⁸	Tópico × 2, con una semana de intervalo	Tópico × 2, con una semana de intervalo, aprobado a partir de 6 años
○	Loción de ivermectina al 0,5%	Tópico, una sola vez	Tópico, una sola vez, aprobado a partir de 6 meses
○	Ivermectina ^{7,58}	200-400 µg/kg v.o. × 2, con una semana de intervalo	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
<i>Loa loa</i>, véase Filariasis			
Malaria (<i>Plasmodium falciparum</i>, <i>Plasmodium ovale</i>, <i>Plasmodium vivax</i> y <i>Plasmodium malariae</i>): tratamiento			
Infección no complicada por <i>P. falciparum</i> o especies no identificadas adquiridas en áreas resistentes a la cloroquina o de resistencia desconocida⁶⁰			
Fármaco de elección ⁶¹ :	Atovacuona/proguanil Comprimidos de adulto: 50 mg atovacuona/100mg proguanil Comprimidos pediátricos: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil ⁶²	4 comp. adulto v.o. una vez al día o 2 comp. adulto v.o. cada 12 horas × 3 días ⁶³	<5 kg: no indicado 5-8 kg: 2 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 9-10 kg: 3 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 21-30 kg: 2 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 31-40 kg: 3 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días >40 kg: 4 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días
○	Coartem (artemeter-lumefantrina) Dosis fija de 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina por comprimido	4 comprimidos por dosis. Se recomienda un protocolo terapéutico de 3 días con 6 dosis orales en total para los pacientes adultos y pediátricos en función del peso. Estas 6 dosis se deberían administrar en 3 días (4 comp./dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas)	5 a <15 kg: 1 comp. v.o. por dosis 15 a <25 kg: 2 comp. v.o. por dosis 25 a <35 kg: 3 comp. v.o. por dosis ≥35 kg: 4 comp. v.o. por dosis
○	Sulfato de quinina más Doxiciclina ^{7,16} o más Tetraciclina ^{7,16} o más Clindamicina ^{7,65}	648 mg sal v.o. cada 8 horas × 3-7 días ⁶³ 100 mg v.o. cada 12 horas × 7 días 250 mg v.o. cada 6 horas × 7 días 20 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días ⁶⁶	10 mg sal/kg al día v.o. en 3 dosis × 3-7 días ⁶⁴ 4 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 7 días 6,25 mg/kg v.o. cuatro veces al día × 7 días 20 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
Alternativa:	Mefloquina ^{67,68}	750 mg v.o. seguidos a las 12 horas de 500 mg	15 mg/kg v.o. seguidos a las 12 horas de 10 mg/kg

⁵⁹En la infestación de las pestañas por piojos *Pthirus pubis*, se utiliza vaselina; también se ha utilizado TMP-SMX (Meinking TL: *Curr Probl Dermatol* 24:157, 1996). Para los piojos del pubis, se ha de tratar con permetrina 5% o ivermectina, del mismo modo que en la sarna. Para el piojo de la cabeza también ha sido eficaz el uso de TMP-SMX junto con permetrina (Hipólito RB, et al: *Pediatrics* 107:E30, 2001).

⁶⁰Existe *P. falciparum* resistente a cloroquina en todas las áreas con paludismo, excepto en Centroamérica al oeste de la zona del canal de Panamá, México, Haití, República Dominicana y la mayoría de Oriente Medio (se ha informado resistencia a la cloroquina en Yemen, Omán, Arabia Saudí e Irán). Para el tratamiento de *P. falciparum* multirresistente en el sudeste de Asia, especialmente en Tailandia, donde es frecuente la resistencia a mefloquina, puede utilizarse atovacuona/proguanil, artesunato más mefloquina, o artemeter más mefloquina (Luxemburger JC, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 88:213, 1994; Karbwang J, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89:296, 1995).

⁶¹El paludismo leve o no complicado puede tratarse con fármacos orales.

⁶²Para aumentar la absorción y reducir las náuseas y los vómitos se debe tomar con alimentos o con alguna bebida láctea. Se ignora la seguridad durante el embarazo y en general no se recomienda usarlos. Unos pocos pequeños estudios demostraron una evolución normal de las mujeres tratadas con esta combinación normal en los trimestres segundo y tercero (Paternak B, et al: *Arch Intern Med* 171:259, 2001; Boggild AK, et al: *Am J Trop Med Hyg* 76:208, 2007). Este fármaco no debe administrarse a enfermos con insuficiencia renal intensa (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min). Se tiene conocimiento de varios informes aislados de resistencia de *P. falciparum* en África, pero los consultores de *Medical Letter* no creen que exista un riesgo alto de adquirir una enfermedad resistente a este fármaco (Schwartz E, et al: *Clin Infect Dis*; 37:450, 2003; Farnert A, et al: *BMJ* 326:628, 2003; Kuhn S, et al: *Am J Trop Med Hyg* 72:407, 2005; Happi C, et al: *Malar J* 5:82, 2006).

⁶³Aunque aprobado para una sola dosis diaria, consultores de *Medical Letter* dividen habitualmente la dosis en dos para disminuir la aparición de náuseas y vómitos.

⁶⁴En el sudeste de Asia, ha aumentado la resistencia relativa a la quinina y, por ello, el tratamiento debe continuarse hasta 7 días.

⁶⁵Para uso en el embarazo.

⁶⁶Lell B, Kremsner PG: *Antimicrob Agents Chemother* 46:2315, 2002.

⁶⁷A esas dosis, pueden producirse acontecimientos adversos como náuseas, vómitos, diarrea, vértigo, alteraciones del equilibrio, psicosis tóxica y convulsiones. La mefloquina no debe ser utilizada para el tratamiento del paludismo en el embarazo a menos que no haya otra opción de tratamiento, por el riesgo de muerte del feto (Nosten F, et al: *Clin Infect Dis* 28:808, 1999). El tratamiento del paludismo se debe evitar en personas con depresión activa o con antecedentes de psicosis o convulsiones, y debe ser administrado con precaución a personas con cualquier enfermedad psiquiátrica. La mefloquina puede darse a enfermos que estén recibiendo bloqueantes β si no presentan arritmia subyacente; no debe ser utilizada en enfermos con trastornos de la conducción cardiaca. La mefloquina no debe darse junto con quinina, quinidina o halofantrina, y se requiere precaución al utilizar quinina, quinidina o halofantrina para tratar a enfermos con paludismo que hayan estado recibiendo mefloquina como profilaxis. Se ha informado resistencia a mefloquina en algunas áreas, como las fronteras entre Tailandia-Myanmar y Tailandia-Camboya, y en la cuenca del Amazonas, donde debe utilizarse a dosis de 25 mg/kg. En Estados Unidos, un comprimido de mefloquina de 250 mg contiene 228 mg de mefloquina base. Fuera de Estados Unidos, cada comprimido de 275 mg contiene 250 mg de mefloquina base.

⁶⁸*P. falciparum* resistente a mefloquina es un problema significativo en las regiones con malaria de Tailandia y en regiones de Myanmar y Camboya fronterizas con Tailandia. También se ha descrito en la frontera entre Myanmar y China, Laos y Myanmar, y en la región sur de Vietnam. En Estados Unidos, un comprimido de 250 mg de mefloquina contiene 228 mg de mefloquina base. Fuera de Estados Unidos, cada comprimido de 275 mg contiene 250 mg de fármaco base.

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Infección no complicada por a <i>P. falciparum</i> o especies no identificadas adquiridas en áreas sensibles a la cloroquina o <i>P. malariae</i> o <i>P. knowlesi</i> no complicados			
Fármaco de elección:	Fosfato de cloroquina	600 mg base v.o., luego 300 mg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas	10 mg/kg base v.o., luego 5 mg/kg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas
o	Hidroxicloroquina ⁷¹	620 mg base v.o., luego 310 mg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas	10 mg/kg base v.o., luego 5 mg/kg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas
Infección no complicada por a <i>P. vivax</i> adquirido en áreas de resistencia a la cloroquina ⁶⁸			
Fármaco de elección ⁶¹ :	Atovacuona/proguanil Comprimidos de adulto: 50 mg atovacuona/100 mg proguanil Comprimidos pediátricos: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil ⁶²	4 comp. adulto v.o. una vez al día o 2 comp. adulto v.o. cada 12 horas × 3 días ⁶³	<5 kg: no indicado 5-8 kg: 2 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 9-10 kg: 3 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 21-30 kg: 2 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 31-40 kg: 3 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días >40 kg: 4 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 0,5 mg/kg/día v.o. × 14 días
o	más Primaquina ⁷⁰	30 mg base v.o. al día × 14 días	
o	Sulfato de quinina más Doxiciclina ^{7,16} o más Tetraciclina ^{7,16} o más Clindamicina ^{7,65} más Primaquina ⁶⁹	648 mg sal v.o. cada 8 horas × 3-7 días ⁶³ 100 mg v.o. cada 12 horas × 7 días 250 mg/kg al día cada 6 horas × 7 días 20 mg/kg al día v.o. dividido en 3 dosis × 7 días ⁶⁶ 30 mg base al día v.o. × 14 días	10 mg sal/kg v.o. tres veces al día × 3-7 días ⁵⁷ 4 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 7 días 6,25 mg/kg v.o. cuatro veces al día × 7 días 20 mg/kg al día en 3 dosis × 3 días 0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
o	Mefloquina ⁶⁷ más Primaquina ⁷⁰	750 mg v.o. seguidos a las 12 horas de 500 mg v.o. 30 mg base v.o. al día × 14 días	15 mg/kg v.o. seguido a las 12 horas de 10 mg/kg v.o. 0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
Infección no complicada por <i>P. ovale</i> y <i>P. vivax</i> adquirida en áreas sin resistencia a cloroquina ⁶⁸			
Fármaco de elección:	Fosfato de cloroquina más Primaquina ⁷⁰	600 mg base v.o., luego 300 mg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas 30 mg base v.o. al día × 14 días	10 mg base/kg base v.o., luego 5 mg base/kg v.o. a las 6, 24 y 48 horas 0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
o	Hidroxicloroquina ⁷¹ más Primaquina ⁷⁰	620 mg base v.o., luego 310 mg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas 30 mg base v.o. al día × 14 días	10 mg/kg base v.o., luego 5 mg/kg base v.o. a las 6, 24 y 48 horas 0,5 mg/kg al día v.o. × 14 días
Infecciones graves por todas las especies de <i>Plasmodium</i>			
Fármaco de elección ⁷² :	Gluconato de quinidina ⁷³ más Doxiciclina ^{7,16} o más Tetraciclina ^{7,16} o más Clindamicina ^{7,65}	Dosis de carga 10 mg sal/kg i.v. (máx. 600 mg) en salino normal durante 1-2 horas, seguida de infusión continua de 0,02 mg sal/kg/min hasta poder iniciar el tratamiento oral 100 mg v.o. o i.v. cada 12 horas × 7 días 250 mg/kg al día cada 6 horas × 7 días 20 mg/kg al día v.o. dividido en 3 tomas × 7 días o 10 mg/kg i.v. dosis de carga, luego 5 mg/kg cada 8 horas hasta que poder iniciar el tratamiento oral ⁶⁰	Dosis de carga 10 mg sal/kg i.v. (máx. 600 mg) en salino normal durante 1-2 horas, seguida de infusión continua de 0,02 mg sal/kg/min hasta poder iniciar el tratamiento oral 4 mg/kg al día v.o. o i.v. en 2 dosis × 7 días 6,25 mg/kg v.o. cuatro veces al día × 7 días 20 mg/kg al día v.o. dividido en 3 dosis × 7 días o 10 mg/kg i.v. dosis de carga, luego 5 mg/kg cada 8 horas hasta que poder iniciar el tratamiento oral ⁶⁰
Alternativa:	Artesunato ^{27,74}	2,4 mg/kg por dosis i.v. × 3 días a las 0, 12, 24, 48 y 72 horas	2,4 mg/kg por dosis i.v. × 3 días a las 0, 12, 24, 48 y 72 horas
Seguido de:	Atovacuona-proguanil, doxiciclina, clindamicina o mefloquina como más arriba		

⁶⁹*P. vivax* con baja susceptibilidad a cloroquina es un problema significativo en Papúa-Nueva Guinea e Indonesia. Hay también unos pocos informes de resistencia en Myanmar, India, Islas Salomón, Vanuatu, Guyana, Brasil, Colombia y Perú.

⁷⁰El fosfato de primaquina puede producir anemia hemolítica, especialmente en enfermos con eritrocitos deficientes en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Este déficit es muy frecuente entre los habitantes de zonas mediterráneas, asiáticas y africanas. Antes de iniciar un tratamiento, debe efectuarse a los enfermos un análisis para rastreo de la posible deficiencia de G6PD. No debe utilizarse primaquina durante el embarazo.

⁷¹Si no se dispone de fosfato de cloroquina, el sulfato de hidroxicloroquina es igual de eficaz; 400 mg de sulfato de hidroxicloroquina equivalen a 500 mg de fosfato de cloroquina.

⁷²La exanguinotransfusión ha sido de ayuda en algunos enfermos con elevada (mayor del 10%) parasitemia, alteración de conciencia, edema pulmonar o complicaciones renales (Miller KD, et al: *N Engl J Med* 321:65, 1989).

⁷³Se recomienda vigilancia continua del ECG, de la presión arterial y de la glucosa, especialmente en mujeres embarazadas y en niños pequeños. En caso de problemas con la disponibilidad de quinidina, se ha de llamar al fabricante (Eli Lilly, 1-800-545-5979) o a la Malaria Hotline de los CDC (1-770-488-7788). La quinidina puede tener mayor actividad antimalárica que la quinina. La dosis de carga debe ser menor u omitirse en los enfermos que hayan recibido quinina o mefloquina. Si fueran necesarias más de 48 horas de tratamiento parenteral, la dosis de quinina o quinidina debe reducirse un 30-50%.

⁷⁴El artesunato oral no está disponible en Estados Unidos; el compuesto intravenoso está disponible a través de la rama para la malaria de los CDC como fármaco nuevo en investigación para los pacientes con una enfermedad grave que no tienen acceso a tiempo o no pueden tolerarla o no responden a la quinidina intravenosa (*Med Lett Drugs Ther* 50:37, 2008). Para evitar el desarrollo de resistencias, los adultos tratados con artesunato deben recibir dosis orales adicionales de atovacuona/proguanil, doxiciclina, clindamicina o mefloquina; los niños deberían recibir atovacuona/proguanil, doxiciclina, clindamicina o mefloquina (Nosten F, et al: *Lancet* 356:297, 2000; Van Vugt M: *Clin Infect Dis* 35:1498, 2002; Smithuis F, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 98:182, 2004). Si se administra artesunato por vía intravenosa, se debería comenzar el tratamiento oral cuando el paciente pueda tolerarlo (SEAQUAMAT group, *Lancet* 366:717, 2005; Duffy PE, Sibley CH: *Lancet* 366:1908, 2005). Se ha publicado una menor sensibilidad al artesunato con una eliminación del parásito más lenta en Camboya (Rogers WO, et al: *Malar J* 8:10, 2009; Dundorp AM, et al: *N Engl J Med* 361:455, 2009).

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Malaria, prevención solamente de recaídas de <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i>			
Fármaco de elección:	Fosfato de primaquina ⁷⁰	30 mg base v.o. al día × 14 días	0,6 mg/kg al día v.o. × 14 días
Malaria: prevención⁷⁵			
Áreas sensibles a la cloroquina⁶⁰			
Fármaco de elección:	Fosfato de cloroquina ^{76,77,78}	500 mg sal (300 mg base) v.o. una vez a la semana empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso	5 mg/kg base una vez a la semana, hasta la dosis de adulto de 300 mg base, empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso
o	Hidroxicloroquina sulfato ⁷¹	400 mg (310 mg base) v.o. una vez a la semana empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso	5 mg/kg base una vez a la semana, hasta la dosis de adulto de 310 mg base, empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso
Áreas de resistencia a la cloroquina⁶⁰			
Fármaco de elección:	Atovacuona/proguanil ^{62,77,79,80}	1 comp. adulto v.o. diario empezando 1 a 2 días antes de viajar a la zona endémica hasta 7 días después del regreso	11-20 kg: 1 comp. pediátrico v.o. diario 21-30 kg: 2 comp. pediátricos v.o. diarios 31-40 kg: 3 comp. pediátricos v.o. diarios >40 kg: 1 comp. adulto v.o. diario
o	Mefloquina ^{67,77,78,81}	1 comp. adulto v.o. diario empezando 1 a 2 semanas antes de viajar a la zona endémica hasta 4 semanas después del regreso	<9 kg: 5 mg/kg sal una vez a la semana 9-19 kg: 1/4 de comp. una vez a la semana 19-30 kg: 1/2 de comp. una vez a la semana 31-45 kg: 3/4 de comp. una vez a la semana >45 kg: 1 comp. una vez a la semana
o	Doxiciclina ^{7,82}	100 mg v.o. diarios	≥8 años: 2 mg/kg al día hasta 100 mg/día
Alternativa en áreas con prevalencia de <i>P. vivax</i> :	Primaquina ^{7,83}	30 mg base v.o. diarios, empezando 1 a 2 días antes de viajar a la zona endémica hasta 7-14 días después del regreso	0,5 mg/kg base (máx. 30 mg) diarios, empezando 1 a 2 días antes de viajar a la zona endémica hasta 7-14 días después del regreso
Malaria: autotratamiento presuntivo⁸⁴			
Fármaco de elección:	Atovacuona/proguanil Comprimido de adulto: 50 mg atovacuona/100 mg proguanil Comprimido pediátrico: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil ⁶²	4 comp. adultos v.o. diarios × 3 días	<5 kg: no indicado 5-8 kg: 2 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 9-10 kg: 3 comp. pediátricos v.o. una vez al día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 21-30 kg: 2 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días 31-40 kg: 3 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días >40 kg: 4 comp. adulto v.o. una vez al día × 3 días
o	Sulfato de quinina ⁶³ más Doxiciclina ^{7,16}	648 mg sal v.o. cada 8 horas × 3-7 días 100 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	10 mg/kg sal al día v.o. en 3 dosis × 3-7 días 4 mg/kg v.o. al día en 2 dosis × 7 días
o	Mefloquina ^{67,68}	750 mg v.o. seguidos a las 12 horas de 500 mg	15 mg/kg seguidos a las 12 horas de 10 mg/kg

⁷⁵Ningún régimen farmacológico garantiza una protección total contra el paludismo. Si se desarrolla fiebre en el transcurso de 1 año (especialmente dentro de los primeros 2 meses) después del viaje a una zona con transmisión de malaria, se debe aconsejar a los viajeros que busquen atención médica. Los repelentes para insectos, las mosquiteras de cama impregnadas con insecticida y una vestimenta apropiada son importantes medidas adicionales para la profilaxis del paludismo (*Med Lett* 45:41, 2003). El paludismo en el embarazo es particularmente grave tanto para la madre como para el feto; por tanto, está indicada la utilización de profilaxis si no puede evitarse la exposición.

⁷⁶En el embarazo se ha utilizado la cloroquina en la profilaxis de un modo extenso y sin riesgo.

⁷⁷Para la prevención de un ataque después de salir de áreas endémicas de *P. vivax* y *P. ovale*, lo que incluye casi todas las áreas donde hay paludismo (excepto Haití), algunos expertos prescriben además fosfato de primaquina, 30 mg base/día, o, para niños, 0,6 mg base/kg al día durante las dos últimas semanas de profilaxis. Otros prefieren evitar la toxicidad de la primaquina y solo recomiendan vigilancia para detectar los casos en el supuesto de que se produzcan, particularmente cuando la exposición ha sido limitada o dudosa. Véase también la nota 69.

⁷⁸Comenzando 1-2 semanas antes del viaje y continuando semanalmente durante toda la estancia y hasta 4 semanas después de abandonar la zona de riesgo. La mayor parte de los efectos adversos se producen cuando se reciben tres dosis. Algunos consultores de *Medical Letter* recomiendan comenzar la administración de mefloquina 3 semanas antes de iniciar el viaje y monitorizar la aparición de efectos adversos en el paciente, ya que de este modo se dispone de tiempo para iniciar un régimen alternativo si no se tolera la mefloquina. Esta no debe ser tomada con el estómago vacío, sino con al menos 250 ml de agua. Cuando se emplean dosis pediátricas inferiores a ½ comprimido, se recomienda pedir al farmacéutico que triture el comprimido, calcule las dosis por el peso y los envase en cápsulas de gelatina. No se dispone de datos sobre el uso de este compuesto en niños de menos de 5 kg, pero se pueden emplear dosis de 5 mg/kg extrapolando las dosis en otros grupos de peso.

⁷⁹Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 1 semana después de abandonar la zona de riesgo. En un estudio sobre profilaxis del paludismo, la combinación atovacuona/proguanil fue mejor tolerada que la mefloquina en viajeros no inmunes (Overbosch D, et al: *Clin Infect Dis* 33:1015, 2001).

⁸⁰Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 1 semana después de abandonar la zona de riesgo de paludismo. En un estudio sobre profilaxis del paludismo, la combinación atovacuona/proguanil fue mejor tolerada que la mefloquina en viajeros no inmunes (Overbosch D, et al: *Clin Infect Dis* 33:1015, 2001). La eficacia protectora de Malarone frente a *P. vivax* es variable, desde el 84% en la parte indonesia de Nueva Guinea (Ling J, et al: *Clin Infect Dis* 35:825, 2002), hasta el 100% en Colombia (Soto J, et al: *Am J Trop Med Hyg* 75:430, 2006). Algunos consultores de *Medical Letter* prefieren fármacos alternativos si se va a viajar a zonas donde predomina *P. vivax*.

⁸¹La mefloquina no ha sido aprobada para su uso durante el embarazo. Sin embargo, se ha informado de que es segura como profilaxis durante los trimestres segundo y tercero del embarazo y posiblemente también durante el inicio del embarazo. No se recomienda mefloquina para enfermos con trastornos de la conducción cardíaca, y se debería evitar la profilaxis con mefloquina en personas con antecedentes depresivos, convulsiones, psicosis u otros trastornos psiquiátricos. Se ha descrito resistencia a la mefloquina en algunas áreas, como las fronteras entre Tailandia-Myanmar y entre Tailandia-Camboya; en estas áreas, debe utilizarse atovacuona/proguanil o doxiciclina para la profilaxis.

⁸²Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 4 semanas después de abandonar la zona de riesgo. El uso de tetraciclinas está contraindicado en el embarazo y en niños menores de 8 años. La doxiciclina puede producir trastornos gastrointestinales, candidiasis vaginal y reacciones de fotosensibilidad.

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Microsporidiosis			
Ocular (<i>Encephalitozoon hellem</i>, <i>Encephalitozoon cuniculi</i> y <i>Vittaforma corneae</i> [<i>Nosema corneum</i>])			
Fármaco de elección:	Albendazol ^{7,85} más fumagilina ⁸⁶	400 mg v.o. cada 12 horas	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosificación de adulto
Intestinal (<i>Enterocytozoon bieneusi</i> y <i>Encephalitozoon [Septata] intestinalis</i>)			
<i>E. bieneusi</i> ⁸⁷	Fármaco de elección: Fumagilina	60 mg/día v.o. × 14 días dividido en 3 dosis	
<i>E. intestinalis</i>			
Fármaco de elección:	Albendazol ^{7,85}	400 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosificación de adulto
Diseminada (<i>E. hellem</i>, <i>E. cuniculi</i>, <i>E. intestinalis</i>, <i>Pleistophora</i> sp., <i>Trachipleistophora</i> sp. y <i>Brachiola vesicularum</i>)			
Fármaco de elección ⁸⁸ :	Albendazol ^{7,85}	400 mg v.o. cada 12 horas	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosificación de adulto
Ácaros, véase Sarna			
Infección por <i>Moniliformis moniliformis</i>			
Fármaco de elección:	Pamoato de pirantel ⁷	11 mg/kg v.o. en dosis única, repetir dos veces con 2 semanas de separación	11 mg/kg v.o. en dosis única, repetir dos veces con 2 semanas de separación
<i>Naegleria</i> spp., véase Meningoencefalitis amebiana primaria			
<i>Necator americanus</i>, véase Anquilostomiasis			
<i>Oesophagostomum bifurcum</i>			
Fármaco de elección:	Véase la nota ⁸⁹		
<i>Onchocerca volvulus</i>, véase Filariasis			
<i>Opisthorchis viverrini</i>, véase Infestación por duelas			
<i>Paragonimus westermani</i>, véase Infestación por duelas			
<i>Pediculus capitis</i>, <i>Pediculus humanus</i> y <i>Pthirus pubis</i>, véase Piojos			
Lombrices intestinales, véase <i>Enterobius</i>			
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (antiguo <i>Pneumocystis carinii</i>), neumonía (PCP)⁹⁰			
Enfermedad moderada a grave			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoxyzol (TMP-SMX)	15-20 mg/kg al día de TMP, i.v. dividido en 3-4 dosis × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)	15-20 mg/kg al día de TMP, en 3 o 4 dosis × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)
Alternativas:	Pentamidina	3-4 mg i.v. diarios × 21 días	3-4 mg i.v. diarios × 21 días
o	Primaquina más Clindamicina ⁷	30 mg base v.o. diarios × 21 días 600-900 mg i.v. cada 6-8 horas × 21 días o 300-450 mg v.o. cada 6-8 horas × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)	0,3 mg/kg base v.o. (máx. 30 mg) diarios × 21 días 15-25 mg/kg i.v. cada 6-8 horas × 21 días o 10 mg/kg v.o. cada 6-8 horas (máx. 300-450 mg/dosis) × 21 días (cambiar a v.o. cuando mejoría clínica)

⁸³Algunos estudios han demostrado que la primaquina diaria, comenzando 1 día antes de la salida y continuando hasta 3-7 días después de dejar el área malárica, proporciona una profilaxis eficaz contra *P. falciparum* resistente a cloroquina (Baird JK, et al: *Clin Infect Dis* 37:1659, 2003). Algunos estudios han mostrado menos eficacia contra *P. vivax*. Las náuseas y el dolor abdominal pueden disminuirse si se administra con comida.

⁸⁴El propio viajero puede tomar un ciclo de atovacuona/proguanil, melfloquina, o quinina más doxiciclina como autotratamiento preventivo en caso de enfermedad febril. El fármaco administrado como autotratamiento debe ser diferente del utilizado para la profilaxis. Esta opción ha de ser utilizada solo en circunstancias excepcionales cuando el viajero no pueda conseguir la oportuna atención médica.

⁸⁵Para pacientes con infecciones por el VIH, continuar hasta la resolución de los síntomas oculares y hasta que el recuento de CD4 sea mayor de 200 células/microlitro durante más de 6 meses después de haber iniciado el tratamiento antiviral.

⁸⁶Lesiones oculares por *E. hellem* en enfermos infectados por VIH han respondido a la fumagilina en colirio preparado a partir de Fumidil-B (bicitclohexil fumagilina amónica) utilizado para controlar una enfermedad de abejas melíferas por microsporidios (Diesenhouse MC: *Am J Ophthalmol* 115:293, 1993), disponible en Leiter Pharmacy (San Jose CA; 1-800-292-6773; www.leiterrx.com). Para lesiones producidas por *V. corneae*, generalmente no es eficaz el tratamiento tópico y puede ser necesaria la queratoplastia (Davis RM, et al: *Ophthalmology* 97:953, 1990).

⁸⁷La fumagilina oral (Sanofi Recherche, Gentilly, Francia) ha sido eficaz para el tratamiento de *E. bieneusi* (Molina J-M, et al: *N Engl J Med* 346:1963, 2002), pero ha sido asociada con trombocitopenia. El TARGA puede conseguir respuesta clínica y microbiológica en pacientes infectados por VIH con diarrea por microsporidios (Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al: *Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America*, *MMWR Recomm Rep* 53[RR-15]:1-112, 2004). La octreotida (Sandostatin) ha proporcionado alivio sintomático en algunos enfermos con diarrea intensa.

⁸⁸Molina J-M, et al: *J Infect Dis* 171:245, 1995. No hay un tratamiento establecido para *Pleistophora*. En casos de enfermedad diseminada por *Trachipleistophora* o *Brachiola*, puede intentarse también con itraconazol, 400 mg oral una vez al día más albendazol (Coyle CM, et al: *N Engl J Med* 351:42, 2004).

⁸⁹El albendazol o el pamoato de pirantel pueden ser eficaces (Ziem JB, et al: *Ann Trop Med Parasitol* 98:385, 2004).

⁹⁰*Pneumocystis* ha sido reclasificado como un hongo. En la enfermedad grave (con una PO₂ igual o menor de 70 mmHg o un gradiente igual o mayor de 35 mmHg con oxígeno ambiental), también debe utilizarse prednisona (Gagnon S, et al: *N Engl J Med* 323:1444, 1990; Caumes E, et al: *Clin Infect Dis* 18:319, 1994).

⁹¹La profilaxis primaria/secundaria en enfermos con VIH puede interrumpirse una vez que el recuento de CD4 aumente hasta más de 200 por 10⁶/l durante más de 3 meses.

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Enfermedad leve a moderada			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX)	320 mg/1.600 mg (dos comprimidos de LM) v.o. cada 8 horas × 21 días	TMP 15-20 mg/kg al día v.o. en 3-4 dosis × 21 días
Alternativa:	Dapsona más Trimetoprima	100 mg v.o. al día × 21 días 15 mg/kg al día v.o. en 3 dosis	2 mg/kg al día (máx. 100 mg) v.o. × 21 días 15 mg/kg al día v.o. en 3 dosis
o	Primaquina más Clindamicina	30 mg base v.o. al día × 21 días 300-450 mg v.o. cada 6-8 horas × 21 días	0,3 mg/kg base v.o. al día (máx. 30 mg) × 21 días 10 mg/kg v.o. tres o cuatro veces al día (máx. 300-450 mg/dosis) × 21 días
o	Atovacuona	750 mg v.o. cada 12 horas × 21 días	1-3 meses: 30 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 21 días
Profilaxis primaria y secundaria⁹¹			
Fármaco de elección:	Trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX)	1 comp. (de potencia sencilla o doble) v.o. diario o 1 comp. de LM prolongada v.o. en 3 dosis/semana	TMP 150 mg/m ² v.o. en 1-2 dosis durante el día o 3 días consecutivos por semana ⁹²
Alternativas ⁹¹ :	Dapsona ⁷	50 mg v.o. cada 12 horas o 100 mg v.o. diarios	2 mg/kg al día (máx. 100 mg) v.o. o 4 mg/kg (máx. 200 mg) v.o. cada semana
o	Dapsona ⁷ más Pirimetamina ⁹³	50 mg v.o. diarios o 200 mg v.o. semanales 50 mg v.o. diarios o 75 mg v.o. semanales	
o	Pentamidina en aerosol	300 mg mensuales inhalados a través del nebulizador Respirgard II	≥5 años: 300 mg mensuales inhalados a través del nebulizador Respirgard II
o	Atovacuona ⁷	1.500 mg/día v.o. en 1-2 dosis	1-3 meses: 30 mg/kg al día v.o. 4-24 meses: 45 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 21 días >24 meses: 30 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 21 días
Parásitos intestinales, véase Ascariasis			
Sappinia diploidea, véase Meningoencefalitis amebiana primaria			
Sarna (<i>Sarcoptes scabiei</i>)			
Fármaco de elección:	Permetrina al 5% ⁹⁴	Tópico × 2 al menos con 7 días de diferencia	Tópico × 2 al menos con 7 días de diferencia a partir de los 2 meses de edad
Alternativas ^{94,95} :	Ivermectina ^{7,94,96}	200 µg/kg v.o. × 2 al menos con 7 días de diferencia	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
	Crotamítón al 10%	Tópico durante la noche los días 1, 2, 3 y 8	Tópico durante la noche los días 1, 2, 3 y 8
Esquistosomiasis (bilharziasis)			
<i>Schistosoma haematobium</i> o <i>S.intercalatum</i>			
Fármaco de elección:	Praziquantel	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día ³⁶
<i>Schistosoma japonicum</i> o <i>S. mekongi</i>			
Fármaco de elección:	Praziquantel	60 mg/kg al día v.o. en 2-3 dosis × 1 día	60 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 1 día ³⁶
<i>Schistosoma mansoni</i>			
Fármaco de elección:	Praziquantel	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día	40 mg/kg al día v.o. en 1-2 dosis × 1 día ³⁶
Alternativa:	Oxamniquina ^{97,98}	15 mg/kg v.o. en dosis única	20 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 1 día

⁹²Un régimen alternativo de trimetoprima-sulfametoaxazol es 1 comprimido de LM a tres dosis por semana. El tratamiento semanal con sulfadoxina 500 mg/pirimetamina 25 mg/leucovorina 25 mg fue una profilaxis eficaz de neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) en enfermos de trasplante hepático (Torre-Cisneros J, et al: Clin Infect Dis 29:771, 1999).

⁹³Más leucovorina 25 mg con cada dosis de pirimetamina.

⁹⁴En algunos casos puede ser necesario repetir el tratamiento al cabo de 10-14 días (Currie BJ, McCarthy JS: N Engl J Med 362:717, 2010). Una segunda dosis de ivermectina tomada a las 2 semanas aumentó la frecuencia de curaciones al 95%, que es equivalente a la obtenida con permetrina al 5% (Usha V, et al: J Am Acad Dermatol 42:236, 2000). La ivermectina, sola o combinada con un escabicida tópico, es el fármaco de elección para la sarna costrosa en pacientes inmunodeprimidos (Del Giudice P: Curr Opin Infect Dis 15:123, 2004).

⁹⁵El lindano (γ -hexacloruro de benceno; Kwell) debe reservarse como agente de segunda línea. La FDA ha recomendado que no se utilice para enfermos inmunodeficientes, niños jóvenes, ancianos y en enfermos con un peso menor de 50 kg.

⁹⁶La ivermectina, sola o en combinación con un escabicida tópico, es el fármaco de elección para la sarna costrosa en enfermos inmunodeficientes (Del Giudice P: Curr Opin Infect Dis 15:123, 2004). No se ha establecido la seguridad de la ivermectina oral en el embarazo y en niños pequeños.

⁹⁷La oxamniquina ha sido eficaz en algunas áreas en las que el praziquantel es menos eficaz (Stelma FF, et al: J Infect Dis 176:304, 1997). La oxamniquina está contraindicada en el embarazo.

⁹⁸En el este de África, la dosis debe aumentarse a 30 mg/kg, y en Egipto y Sudáfrica, a 30 mg/kg al día durante 2 días. Algunos expertos recomiendan 40-60 mg/kg a lo largo de 2-3 días en toda África (Shekhar KC: Drugs 42:379, 1991).

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Enfermedad del sueño, véase <i>Trypanosomiasis</i>			
Estrongiloidiasis (<i>Strongyloides stercoralis</i>)			
Fármaco de elección ⁹⁹ :	Ivermectina	200 µg/kg al día v.o. × 2 días	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
Alternativa:	Albendazol ^{7,100}	400 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
Infección por tenias			
Adulta (fase intestinal)			
<i>Diphyllobothrium latum</i> (pescado), <i>Taenia saginata</i> (carne de vacuno), <i>Taenia solium</i> (cerdo) y <i>Dipylidium caninum</i> (perro)			
Fármaco de elección:	Praziquantel ⁷	5-10 mg/kg v.o. en dosis única	5-10 mg/kg v.o. en dosis única ³⁶
Alternativa:	Niclosamida	2 g v.o. en dosis única	50 mg/kg v.o. en dosis única
<i>Hymenolepis nana</i> (Tenia enana)			
Fármaco de elección:	Praziquantel ⁷	25 mg/kg v.o. en dosis única	25 mg/kg v.o. en dosis única ³⁶
Alternativa:	Niclosamida ¹⁰¹	2 g v.o. diarios × 7 días	11-34 kg: 1 g v.o. el día 1 y luego 500 mg/día v.o. × 6 días >34 kg: 1,5 g v.o. el día 1 y luego 1 g/día v.o. × 6 días
Larva (fase tisular)			
<i>Echinococcus granulosus</i> (quistes hidatídicos, equinococosis)			
Fármaco de elección ¹⁰² :	Albendazol ⁷	400 mg v.o. cada 12 horas × 1-6 meses	<10 kg/2 años: 5-7,5 mg/kg v.o. dos veces al día (máx. 400 mg) ¹¹ ≥2 años: 5-7,5 mg/kg v.o. dos veces al día (máx. 400 mg) × 1-6 meses
<i>Echinococcus multilocularis</i> (equinococosis alveolar)			
Tratamiento de elección:	Véase la nota ¹⁰³		
<i>Taenia solium</i> (cisticercosis)			
Tratamiento de elección ¹⁰⁴ :	Albendazol	400 mg v.o. cada 12 horas × 8-30 días; se puede repetir según necesidad	<10 kg/2 años: 7,5 mg/kg v.o. dos veces al día × 8-30 días; se puede repetir según necesidad ¹¹ ≥2 años: 7,5 mg/kg v.o. (máx. 400 mg) dos veces al día × 8-30 días; se puede repetir según necesidad
más Esteroides			
Alternativa:	Praziquantel ⁷	50 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 15 días	50 mg/kg al día v.o. × 15 días
O	Extracción quirúrgica		

⁹⁹En los enfermos inmunodeficientes o con enfermedad diseminada, puede ser necesario prolongar o repetir el tratamiento, o usar otros agentes. En pacientes gravemente enfermos incapaces de tomar medicación oral se han utilizado formulaciones veterinarias de ivermectina parenteral y en enema (Chiodini PL, et al: *Lancet* 355:43, 2000; Orem J, et al: *Clin Infect Dis* 37:152, 2003; Tarr PE: *Am J Trop Med Hyg* 68:453, 2003).

¹⁰⁰El albendazol se debe tomar con alimento; la comida grasa aumenta la biodisponibilidad oral.

¹⁰¹La niclosamida debe ser masticada o triturada por completo y tragada con una pequeña cantidad de agua. La nitazoxanida puede ser una alternativa (Ortiz JJ, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 96:193, 2002; Chero JC, et al: *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101:203, 2007; Diaz E, et al: *Am J Trop Med Hyg* 68:384, 2003).

¹⁰²El tratamiento óptimo depende de múltiples factores, incluyendo el tamaño, la localización y el número de quistes, así como la presencia de complicaciones. En algunos pacientes se prefiere el tratamiento médico únicamente, pero otros podrían beneficiarse de una resección quirúrgica o de un drenaje percutáneo de los quistes. El praziquantel es útil antes de la cirugía o en el caso de derrame del contenido del quiste durante esta. El tratamiento por aspiración-inyección-reaspiración percutánea (PAIR) con guía de ultrasonidos más albendazol ha sido eficaz para el manejo del quiste hidatídico hepático (Smego RA Jr, et al: *Clin Infect Dis* 37:1073, 2003).

¹⁰³La escisión quirúrgica es la única forma fiable de curación. Algunos trabajos han sugerido que, en casos no resecables, el uso de albendazol o mebendazol puede estabilizar, y a veces curar, la infección (Craig P: *Curr Opin Infect Dis* 16:437, 2003). El tratamiento médico se debe prolongar hasta 2 años o más.

¹⁰⁴La terapia inicial de los enfermos con cisticercosis parenquimatosas inflamatoria debe ir enfocada al tratamiento sintomático con fármacos anticomiales.

El tratamiento de los cisticercos parenquimatosos con albendazol o praziquantel es todavía motivo de controversia (Maguire JM: *N Engl J Med* 350:215, 2004).

Los enfermos con quistes parenquimatosos que presenten convulsiones deben tratarse con albendazol y esteroides (6 mg de dexametasona o 40-60 mg diarios de prednisona) y algún fármaco anticomicial (García HH, et al: *N Engl J Med* 350:249, 2004). Algunos estudios recientes han mostrado la mejoría en los resultados con la combinación de albendazol y praziquantel (García HH, et al: *Lancet Infect Dis* 14:687, 2014). Los enfermos con quistes subaracnoideos o quistes gigantes en las fisuras deben tratarse al menos durante 30 días (Proaño JV, et al: *N Engl J Med* 345:879, 2001). La intervención quirúrgica o la derivación del LCR están indicadas en casos de hidrocefalia obstructiva; puede administrarse prednisona, 40 mg/día, con la cirugía. Si aparece aracnoiditis, vasculitis o edema cerebral, se tratarán con prednisona, 60 mg/día, o dexametasona, 4-6 mg/día, junto con albendazol o praziquantel (White AC Jr: *Annu Rev Med* 51:187, 2000). Cualquier fármaco letal para los cisticercos puede producir lesión irreparable si se utiliza para tratar quistes espinales u oculares, incluso aunque se administren corticoides. Para descartar la presencia de quistes intraoculares, siempre debe realizarse un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento.

Tabla 305.1

Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Toxocariasis, véase Larva migratoria visceral			
Toxoplasmosis (<i>Toxoplasma gondii</i>) ¹⁰⁵			
Fármaco de elección ^{106,107} :	Pirimetamina ¹⁰⁸ más Sulfadiacina o más Clindamicina o más Atovacuona	200 mg v.o. × 1, luego 50-75 mg/día × 3-6 semanas 1,5 g v.o. cada 6 horas × 3-6 semanas 1,8-2,4 g/día i.v. o v.o. en 3-4 dosis × 3-6 semanas 1.500 mg v.o. cada 12 horas	2 mg/kg al día × 3 días, luego 1 mg/kg al día (máx. 25 mg diarios) × 3-6 semanas ¹⁰⁹ 100-200 mg/kg al día dividido en 4 dosis × 3-6 semanas 5-7,5 mg/kg al día i.v. o v.o. en 3-4 dosis (máx. 600 mg/dosis) × 3-6 semanas 1.500 mg v.o. cada 12 horas
Alternativa:	Trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) ⁷	15-20 mg/kg al día de TMP, v.o. o i.v. en 3-4 dosis × 3-6 semanas	15-20 mg/kg al día de TMP, v.o. o i.v. en 3-4 dosis × 3-6 semanas
Triquinelosis (<i>Trichinella spiralis</i>)			
Fármaco de elección:	Esteroides para los síntomas graves más Albendazol ⁷	Prednisona 30-60 mg v.o. diario × 10-15 días 400 mg v.o. cada 12 horas × 8-14 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
Alternativa:	Mebendazol ⁷	200-400 mg v.o. cada 8 horas × 3 días, luego 400-500 mg v.o. cada 8 horas × 10 días	200-400 mg v.o. cada 8 horas × 3 días, luego 400-500 mg v.o. cada 8 horas × 10 días ¹²
Tricomoniasis (<i>Trichomonas vaginalis</i>)			
Fármaco de elección ¹¹⁰ :	Metronidazol	2 g v.o. en dosis única o 500 mg v.o. cada 12 horas × 7 días	15 mg/kg al día v.o. en 3 dosis × 7 días
o	Tinidazol ⁴	2 g v.o. en dosis única	50 mg/kg v.o. en dosis única (máx. 2 g)
Infección por <i>Trichostrongylus</i>			
Fármaco de elección:	Pamoato de pirantel ⁷	11 mg/kg base v.o. en dosis única (máx. 1 g)	11 mg/kg base v.o. en dosis única (máx. 1 g)
Alternativa:	Mebendazol ⁷	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días ¹²
o	Albendazol ⁷	400 mg v.o. en dosis única	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: 15 mg/kg/día v.o. (máx. 800 mg) × 1-6 meses
Tricuriasis (<i>Trichuris trichiura</i> , tricocéfalo)			
Fármaco de elección:	Mebendazol	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días	100 mg v.o. cada 12 horas × 3 días ¹²
Alternativa:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. × 3 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Ivermectina ⁷	200 µg/kg v.o. × 3 días	<15 kg: no indicado ≥15 kg: véase dosis de adulto
Tripanosomiasis ¹¹¹			
<i>Trypanosoma cruzi</i> (trypanosomiasis americana, enfermedad de Chagas)			
Fármaco de elección:	Benznidazol ²⁷	5-7 mg/kg al día v.o. dividido en 2 dosis × 60 días	≤12 años: 5-7,5 mg/kg al día v.o. en 2 dosis × 60 días >12 años: véase dosis de adulto
Alternativa:	Nifurtimox ^{27,112}	8-10 mg/kg al día v.o. en 3-4 dosis × 90 días	≤10 años: 15-20 mg/kg al día v.o. en 3-4 dosis × 90 días 11-16 años: 12,5-15 mg/kg al día en 3-4 dosis × 90 días >16 años: véase dosis de adulto

¹⁰⁵En la toxoplasmosis ocular con afectación macular, se recomienda administrar corticoides además del tratamiento antiparasitario para conseguir un efecto antiinflamatorio.

¹⁰⁶Para tratar en la toxoplasmosis del SNC en pacientes infectados con VIH, algunos clínicos han utilizado pirimetamina, 50-100 mg/día (tras una dosis de carga de 200 mg), con sulfadiazina y, si aparece sensibilidad a la sulfamida, administran clindamicina, 1,8-2,4 g/día, en dosis divididas en lugar de la sulfamida. La atovacuona más pirimetamina parece ser una alternativa eficaz en pacientes intolerantes a las sulfamidas (Chirgwin K, et al: *Clin Infect Dis* 34:1243, 2002). Este tratamiento se continua con regímenes a dosis más bajas de los mismos fármacos para una supresión crónica. Para la profilaxis primaria en enfermos por VIH con cifras de células CD4 menores de 100 por 10⁶/l, puede utilizarse trimetoprima-sulfametoaxazol, pirimetamina con dapsona, o atovacuona con o sin pirimetamina. La profilaxis primaria o secundaria puede interrumpirse cuando el recuento de CD4 aumenta a más de 200 por 10⁶/l durante más de 3 meses (Benson CA, Kaplan JE, Masur H, et al: Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America, *MMWR Recomm Rep* 53[RR-15]:1-112, 2004).

¹⁰⁷Las mujeres que desarrollan toxoplasmosis durante el primer trimestre del embarazo pueden tratarse con espiramicina (3-4 g/día). Despues del primer trimestre, si no hay transmisión documentada al feto, la espiramicina puede continuarse hasta llegar a término. Si se ha producido transmisión en el útero, debe comenzarse tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina (Montoya JG, Liesenfeld O: *Lancet* 363:1965, 2004). La pirimetamina es un teratógeno potencial y debe ser utilizado solo después del primer trimestre.

¹⁰⁸Más leucovorina, 10-25 mg, con cada dosis de pirimetamina.

¹⁰⁹Los neonatos infectados de forma congénita deben tratarse con pirimetamina cada 2 o 3 días y una sulfamida a diario aproximadamente durante 1 año (Remington JS, Klein JO, editors: *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*, ed 5, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p. 290).

¹¹⁰Las parejas sexuales deberían tratarse simultáneamente. Se han informado cepas resistentes a metronidazol que pueden tratarse con dosis más elevadas de metronidazol (2-4 g/día durante 7-14 días) o con tinidazol (Hager WD: *Sex Transm Dis* 31:343, 2004).

¹¹¹Barrett MP, et al: *Lancet* 362:1469, 2003.

¹¹²La adición de interferón γ a nifurtimox durante 20 días en animales de experimentación y en un limitado número de enfermos parece acortar la fase aguda de la enfermedad de Chagas (McCabe RE, et al: *J Infect Dis* 163:912, 1991).

(Continúa)

Tabla 305.1 Medicamentos para las infecciones parasitarias (cont.)

INFECCIÓN	FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
<i>Trypanosoma brucei gambiense</i> (trípanosomiasis africana occidental, enfermedad del sueño)			
Fase hemolinfática			
Fármaco de elección: ¹¹³	Pentamidina isetonato ⁷	4 mg/kg al día i.m. × 7-10 días	4 mg/kg al día i.m. o i.v. × 7-10 días
Alternativa:	Suramina ²⁷	100 mg (dosis de prueba) i.v., luego 1 g i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21	2 mg/kg (dosis de prueba) i.v., luego 20 mg/kg i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21
Enfermedad latente con compromiso del SNC			
Fármaco de elección:	Eflornitina ^{27,114}	100 mg/kg i.v. cada 6 horas × 14 días	100 mg/kg al día i.v. cuatro veces al día × 14 días
Alternativa:	Melarsoprol ^{27,115}	2-3,6 mg/kg (máx. 200 mg) al día i.v. (aumentando progresivamente durante la serie) × 3 días. Después de 7 días, 3,6 mg/kg al día × 3 días. Después de 7 días, administrar una tercera serie de 3,6 mg/kg al día × 3 días	2-3,6 mg/kg (máx. 200 mg) al día i.v. (aumentando progresivamente durante la serie) × 3 días. Después de 7 días, 3,6 mg/kg al día × 3 días. Después de 7 días, administrar una tercera serie de 3,6 mg/kg al día × 3 días
<i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i> (trípanosomiasis del África oriental, enfermedad del sueño)			
Fase hemolinfática			
Fármaco de elección:	Suramina ²⁷	100 mg (dosis de prueba) i.v., luego 1 g i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21	2 mg/kg (dosis de prueba) i.v., luego 20 mg/kg i.v. los días 1, 3, 7, 14 y 21
Enfermedad tardía con afectación del SNC			
Fármacos de elección:	Melarsoprol ^{27,114}	2-3,6 mg/kg (máx. 200 mg) al día i.v. (aumentando progresivamente durante la serie) × 3 días. Después de 7 días, 3,6 mg/kg al día × 3 días. Después de 7 días, administrar una tercera serie de 3,6 mg/kg al día × 3 días	2-3,6 mg/kg (máx. 200 mg) al día i.v. (aumentando progresivamente durante la serie) × 3 días. Después de 7 días, 3,6 mg/kg al día × 3 días. Después de 7 días, administrar una tercera serie de 3,6 mg/kg al día × 3 días
Larva migratoria visceral (toxocariasis) ¹¹⁶			
Fármacos de elección:	Albendazol ⁷	400 mg v.o. cada 12 horas × 5 días	<10 kg/2 años: ¹¹ ≥2 años: véase dosis de adulto
o	Mebendazol ⁷	100-200 mg v.o. cada 12 horas × 5 días	100-200 mg v.o. cada 12 horas × 5 días ¹²
Tricocéfalo, véase Tricuriasis			
Wuchereria bancrofti, véase Filariasis			

¹¹³Para el tratamiento de *T. b. gambiense*, la pentamidina y la suramina tienen la misma eficacia, pero la pentamidina se tolera mejor.

¹¹⁴La eflornitina es altamente eficaz frente a las infecciones producidas por *T. b. gambiense*, pero no por *T. b. rhodesiense*. Solo está disponible como suministro limitado en la OMS y los CDC. Las dosis de eflornitina se pueden reducir a 400 mg/kg i.v. en dos dosis durante 7 días cuando se combina con nifurtimox en una dosis de 15 mg/kg al día en tres dosis durante 10 días (Priotto G, et al: Lancet 374:56, 2009).

¹¹⁵En enfermos debilitados, comenzar tan solo con 18 mg y aumentar la dosis progresivamente. Se ha propuesto un tratamiento previo con suramina para enfermos muy debilitados. Se han utilizado corticoides para evitar la aparición de encefalopatía arsenical (Pepin J, et al: Trans R Soc Trop Med Hyg 89:92, 1995). Hasta un 20% de los enfermos con *T. b. gambiense* no responde a melarsoprol (Barrett MP: Lancet 353:1113, 1999). Se recomienda consultar con expertos de los CDC.

¹¹⁶Se desconoce la duración óptima del tratamiento; algunos consultores tratan durante 20 días. En caso de síntomas graves o afectación ocular, pueden utilizarse, además, corticoides.

CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; ECG, electrocardiograma; FDA, Food and Drug Administration; GI, gastrointestinal; LCR, líquido cefalorraquídeo; LM, doble dosis; SMX, sulfametoaxazol; SNC, sistema nervioso central; TARGA, tratamiento antiviral de gran actividad; TMP, trimetoprima; OMS, Organización Mundial de la Salud.

De Drugs for parasitic infection, Med Lett 11(Suppl):e1-e23, 2013. Disponible en: <http://www.medicalletter.org>.

actividad vermicífuga, tiene una semivida plasmática de 8,5 horas. Se distribuye ampliamente por todo el organismo, incluyendo la bilis y el líquido cefalorraquídeo. Se elimina por la bilis. El albendazol ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de dos infecciones por cestodos (tenias): la neurocisticercosis y la hidatidosis (*Echinococcus granulosus*). Se utiliza fuera de prospecto para otras numerosas verminosis, que incluyen la larva migratoria cutánea (*Ancylostoma caninum* y *Ancylostoma braziliense*), ascaridiasis (*Ascaris lumbricoides*), la duela china del hígado (*Clonorchis sinensis*), oxiuriasis (*Enterobius vermicularis*), filariasis linfática (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Brugia timori*), gnatostomiasis (*Gnathostoma* spp.), ucinarias (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*), microsporidiosis y la larva migratoria visceral (*Toxocara canis* y *Toxocara cati*). Por lo general, el albendazol se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes son dolor de cabeza, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Algunos efectos adversos graves son elevación de las enzimas hepáticas y leucopenia, que se han producido en unos pocos enfermos durante el tratamiento de una hidatidosis. Entre los efectos adversos raros se incluyen insuficiencia renal aguda, pancitopenia, granulocitopenia y trombocitopenia. A pesar de la

realidad de que el albendazol y otros fármacos antiparasitarios, incluidos el mebendazol, el praziquantel y la pirimetamina, han sido utilizados durante décadas, el número de fabricantes es escaso y los costes han aumentado en los últimos años.

Ivermectina

La ivermectina es un derivado semisintético de una de las avermectinas, un grupo de lactonas macrocíclicas producidas por *Streptomyces avermitilis*. Tras su administración oral, la ivermectina alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de unas 4 horas, con una semivida de eliminación plasmática de unas 12 horas. Se excreta por las heces en forma de metabolitos a lo largo de un periodo de 2 semanas. Está aprobada por la FDA para el tratamiento de dos nematodos (gusanos redondos): la oncocercosis y de la estriñgiloidiasis intestinal. Puede tener algún efecto en el tratamiento de un amplio espectro de helmintos y ectoparásitos, que incluyen la larva migratoria cutánea (*Ancylostoma braziliense*), ascaridiasis (*Ascaris lumbricoides*), loasis, oxiuriasis (*Enterobius vermicularis*), tricocéfalos (*Trichuris trichiura*), gnatostomiasis (*Gnathostoma spinigerum*), infecciones por *Mansonella*,

piojos (*Pediculus humanus* y *Pthirus pubis*), ácaros (*Demodex* spp.) y sarna. Se han utilizado combinados de ivermectina con albendazol o dietilcarbamazina para el tratamiento de las filariasis linfáticas. Los combinados con albendazol y el uso fuera de registro de las formulaciones inyectables veterinarias se han empleado para el tratamiento de infecciones complicadas de *Strongyloides*, incluyendo enfermedades diseminadas y síndrome de hiperinfección. Los efectos adversos más comunes son vértigos, dolor de cabeza, prurito y molestias gastrointestinales. Entre los acontecimientos adversos graves se han observado **reacciones de Mazzotti**, con artralgias, sinovitis, aumento de tamaño de las adenopatías, exantema y fiebre, secundarias a la muerte de las microfilarias en pacientes con oncocercosis. Hay disponible una formulación tópica para el tratamiento de los piojos de la cabeza, los cuales están llegando a ser muy resistentes debido al uso de productos de venta sin receta como las permeterinas.

Praziquantel

La actividad antiparasitaria del praziquantel se localiza en el anillo pirazino isoquinolina y fue sintetizado originalmente con fines potencialmente relajantes. Tras la administración oral, el praziquantel se absorbe rápidamente con niveles máximos en 1-2 horas y tiene una semivida plasmática de alrededor de 1-3 horas. Su eliminación por la orina y las heces es mayor del 80% al cabo de 24 horas. El praziquantel es metabolizado en el hígado por el citocromo P450 microsomal (especialmente 2B1 y 3A). La biodisponibilidad del praziquantel aumenta con la administración concomitante de agentes que inhiben el citocromo P450. El praziquantel ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la duela china del hígado, de la duela hepática del sudeste asiático y de la esquistosomiasis. Se utiliza para el tratamiento de bastantes especies de trematodos (vermes planos), que incluyen las duelas chinas (*Clonorchis sinensis*), la duela del sudeste asiático (*Opisthorchis viverrini*) y la esquistosomiasis. Se está usando fuera de registro para el tratamiento de trematodos adicionales, que incluyen la duela de Norteamérica (*Metorchis conjunctus*), *Nanophyetus salmincola*, duelas intestinales (*Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokogawai*) y duelas del pulmón (*Paragonimus westermani* y *Paragonimus kellicotti*). También fuera de registro se está empleando para muchas infecciones por cestodos (tenias). En el 30-60% de los enfermos pueden observarse acontecimientos adversos, aunque la mayoría son leves y desaparecen dentro de las primeras 24 horas. Entre los efectos adversos más comunes se incluyen cefalea, dolor abdominal, vértigo y malestar general. Otros acontecimientos adversos graves pero infrecuentes son arritmias, bloqueo cardíaco y convulsiones.

Sección 15

Enfermedades protozoarias

Capítulo 306

Meningoencefalitis amebiana primaria

Matthew D. Eberly

Naegleria, *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *Sappinia* son pequeñas amebas de vida libre que causan meningoencefalitis amebiana en humanos, la cual tiene dos presentaciones clínicas diferentes. La más frecuente es una **meningoencefalitis amebiana primaria (MAP)** aguda, fulminante y generalmente fatal, causada por *Naegleria* y que se da en niños y adultos jóvenes previamente sanos. La **meningoencefalitis amebiana granulomatosa** se debe a *Acanthamoeba*, *Balamuthia* y *Sappinia*, y es una infección más indolente que aparece de forma típica en individuos inmunodeprimidos y que puede presentarse también como una forma diseminada de la enfermedad.

ETIOLOGÍA

Naegleria es un ameboflagelado que puede existir como quiste, trofozoito y como formas flageladas transitorias. Los principales factores determinantes

del estado en el que se encuentra la ameba son la temperatura y los nutrientes del entorno, así como las concentraciones de iones. La única forma invasora es la de trofozoito, aunque algunos quistes son potencialmente infecciosos, ya que pueden pasar a la forma vegetativa muy rápidamente si se dan unas condiciones medioambientales determinadas. Aunque existen unas 30 especies de *Naegleria*, solo *Naegleria fowleri* ha demostrado ser patógena en humanos.

Acanthamoeba presenta formas quística y trofozoítica móvil; solo el trofozoito es invasivo. Algunos casos de **queratitis** por *Acanthamoeba* se producen después de pequeños traumatismos corneales triviales aclarados con agua del grifo contaminada. Las infecciones también pueden producirse en personas que utilizan lentes de contacto y que se contaminan con agua infestada, o bien nadando o por limpiar o almacenar las lentes en esa agua. Se han informado casos de encefalitis granulomatosa amebiana por *Acanthamoeba* producidas en todo el mundo y se han asociado a algún tipo de inmunodeficiencia, como infección por VIH, diabetes mellitus, hepatopatía crónica, insuficiencia renal, tratamiento inmunosupresor o radioterapia.

Balamuthia mandrillaris se ha visto implicada como etiología de encefalitis amebiana granulomatosa. Aunque la presentación clínica es similar a la infección por *Acanthamoeba*, la mayoría de los pacientes no presenta ninguna inmunodepresión.

Otras amebas de vida libre también pueden causar infección, como lo demuestran los casos publicados de encefalitis granulomatosa por *Sappinia pedata*.

EPIDEMIOLOGÍA

Las amebas de vida libre tienen una distribución mundial. Se han aislado especies de *Naegleria* de diversas fuentes de agua dulce, incluidas lagunas y lagos, suministros de agua doméstica, fuentes termales y balnearios, vertidos de centrales térmicas, aguas profundas y, en ocasiones, de las vías nasales de niños sanos. Especies de *Acanthamoeba* han sido aisladas de la tierra, de los vegetales y los champiñones, de aguas salobres y de agua de mar, así como de la mayoría de las fuentes de agua dulce, que también lo son de *Naegleria*. También puede encontrarse en el agua del grifo, ya que la cloración no destruye a *Acanthamoeba*. *Balamuthia* está presente en el suelo y puede transmitirse por inhalación o contaminación de lesiones cutáneas preexistentes.

La meningoencefalitis por *Naegleria* se ha descrito en todos los continentes excepto en la Antártida. La mayoría de los casos se produce durante los meses de verano en individuos previamente sanos que tienen antecedentes de haberse bañado o haber tenido contacto con agua dulce de ríos o lagos antes de presentar la enfermedad. Entre 1962 y 2017 fueron descritos 143 casos de MAP en Estados Unidos. La mayoría de ellos se produjo en los estados del sur y del suroeste, sobre todo en Florida y Texas, aunque también se produjeron en Kansas, Indiana e incluso en Minnesota. Es interesante recordar que dos casos ocurridos en 2011 en Luisiana se relacionaron con la irrigación sinusal con nebulizadores que contenían agua corriente contaminada. En 2013, un niño también de Luisiana desarrolló MAP debido a la exposición en un parque acuático que utilizaba su agua corriente a partir de un sistema público de agua potable tratada. En 2015, una mujer de 21 años desarrolló una meningoencefalitis por *N. fowleri* posiblemente de una piscina que recibía el agua de una tubería terrestre.

PATOGENIA

Las amebas de vida libre entran en las cavidades nasales por medio de la inhalación o aspiración de agua o polvo contaminados con trofozoitos o quistes. *Naegleria* llega al sistema nervioso central a través del epitelio olfatorio y migra por el nervio olfatorio hasta los bulbos olfatorios localizados en el espacio subaracnoidal y bañado por el líquido cefalorraquídeo (LCR). Este espacio goza de una rica vascularización y es la vía de diseminación hacia otras áreas del sistema nervioso central. Macroscópicamente hay edema cerebral difuso e hiperemia de las meninges. Los bulbos olfatorios presentan necrosis, hemorragias y están rodeados por un exudado purulento. Microscópicamente, la sustancia gris es la que se ve afectada de manera más intensa; llega a presentar una afectación grave en todos los casos. Se puede encontrar un exudado fibrinopurulento a lo largo de los hemisferios cerebrales, del tronco cerebral, del cerebelo y de las porciones superiores de la médula espinal. Se pueden observar acumulos de trofozoitos en el tejido nervioso necrótico, generalmente en los espacios perivasculares de las arterias y arteriolas.

La vía de invasión y penetración en los casos de meningoencefalitis amebiana granulomatosa causada por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* podría ser directa a través del epitelio olfatorio o por vía hematogena, a partir de un foco primario en la piel o en los pulmones. La anatomía patológica

muestra una encefalitis granulomatosa, con células gigantes multinucleadas, sobre todo en las estructuras de la fosa posterior, los ganglios basales, las bases de los hemisferios cerebrales y el cerebelo. En las lesiones del sistema nervioso central se pueden encontrar tanto trofozoítos como quistes, principalmente localizados en los espacios perivasculares e invadiendo las paredes de los vasos sanguíneos. Por lo general, los bulbos olfatorios y la médula espinal están respetados. El único caso de encefalitis por *Sappinia* se produjo tras una infeccción de los senos, y la exploración reveló una masa aislada de 2 cm en el lóbulo temporal con una discreta intensificación del anillo circundante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incubación de la **infección por *Naegleria*** puede durar apenas 2 días o prolongarse unos 15 días. Los síntomas comienzan de forma aguda y progresan rápidamente. La infección se caracteriza por cefalea intensa, fiebre, faringitis, congestión nasal o rinorrea, y náuseas y vómitos, que se siguen de alteración del estado mental, rigidez de la nuca, fotofobia, confusión, somnolencia, convulsiones y, finalmente, coma. En la mayoría de los casos, se produce la muerte 3-10 días después del inicio de los síntomas.

La **meningoencefalitis amebiana granulomatosa** puede ocurrir semanas o meses después de la infección inicial. Los signos y síntomas de presentación suelen ser lesiones ocupantes de espacio del sistema nervioso central, únicas o múltiples, e incluyen hemiparesia, ataxia, cambios en el comportamiento, convulsiones y disminución del nivel de conciencia. La alteración del nivel de conciencia suele ser un síntoma significativo. La cefalea y la fiebre se producen de forma esporádica, pero en la mayoría de los casos se observa rigidez en el cuello. Pueden darse parálisis de pares craneales, sobre todo de los pares III y VI. También se ha descrito un caso de hidrocefalia aguda y fiebre por *Balamuthia*. La meningoencefalitis amebiana granulomatosa sucede resultar mortal tras 4-6 semanas de enfermedad. Los estudios de neuroimagen del encéfalo suelen mostrar la existencia de múltiples lesiones hipointensas que se asemejan a infartos o lesiones con una captación de contraste similar a los granulomas (fig. 306.1).

DIAGNÓSTICO

En la infección por *Naegleria*, el LCR puede confundirse con el de la encefalitis por herpes simple en sus etapas precoces, y más tarde, en la evolución de la enfermedad, con la meningitis bacteriana aguda, con pleocitosis neutrofílica, aumento de proteínas e hipoglucorraquia. Se pueden identificar las amebas móviles en un frotis en fresco de LCR teñido con Wright o Giemsa, pero es frecuente confundirlas con linfocitos o macrófagos. Dado que *Naegleria* son las únicas amebas que se distinguen en estado flagelado en un entorno hipotónico, poner una gota de LCR reciente en 1 ml de agua destilada y mirarlo 1-2 horas después para ver si aparecen flagelados natatorios permite confirmar la presencia de *Naegleria*. *Naegleria* puede crecer también en una placa de agar sin nutrientes recubierta por *Escherichia coli*, de la que se alimentan.

El diagnóstico de meningoencefalitis granulomatosa amebiana depende del aislamiento o de la identificación histológica de trofozoítos o quistes de

Acanthamoeba en las muestras de tejido cerebral. En la meningoencefalitis granulomatosa, los hallazgos en el LCR incluyen pleocitosis linfocitaria, incremento moderado de las proteínas y concentración baja de glucosa. Sin embargo, es más difícil aislar los trofozoítos móviles de *Acanthamoeba* que de *Naegleria*, y el LCR es generalmente estéril. *Acanthamoeba* puede cultivarse del mismo agar que se emplea para el cultivo de *Naegleria*; en cambio, *Balamuthia* se debe cultivar en células de mamífero. Se han diagnosticado casos pediátricos de meningoencefalitis por *Balamuthia* mediante biopsias cerebrales *ante mortem*, así como en estudios *post mortem*. La tinción con inmunofluorescencia del tejido cerebral puede diferenciar *Acanthamoeba* de *Balamuthia*. También está disponible una prueba de inmunofluorescencia indirecta.

TRATAMIENTO

La infección por *Naegleria* casi siempre es mortal y el diagnóstico y tratamiento precoces son cruciales para conseguir un éxito terapéutico. Hasta 2013, solo ha habido conocimiento de dos supervivientes en Norteamérica, con regímenes de anfotericina B, sola o combinada con rifampicina, cloranfenicol, fluconazol o ketoconazol y dexametasona. En 2013, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) norteamericanos introdujeron la **miltefosina**, un fármaco antileishmania, para tratamiento de la MAP. Ese verano, dos niños infectados por *Naegleria* sobrevivieron; ambos habían recibido miltefosina oral como parte del tratamiento, y a uno de ellos se le colocó un drenaje ventricular externo y se le sometió a hipotermia terapéutica. El tratamiento farmacológico recomendado por los CDC para la MAP incluye anfotericina B intravenosa e intratecal, miltefosina oral, junto con azitromicina, fluconazol, rifampicina y dexametasona. La identificación y la iniciación de una terapia combinada de un modo temprano y un tratamiento intensivo del aumento de la presión intracranial son los elementos clave para un resultado exitoso. Para los casos en los cuales existe sospecha, los médicos deberían contactar con el Centro de Emergencias de los CDC en el (770) 488-7100.

El tratamiento óptimo para la meningoencefalitis amebiana granulomatosa tampoco ha sido establecido todavía. No obstante, la miltefosina se ha empleado con buenos resultados en el tratamiento de los pacientes con infecciones diseminadas por *Balamuthia* o *Acanthamoeba*. Las cepas de *Acanthamoeba* aisladas en casos mortales suelen ser sensibles *in vitro* a la pentamidina, al ketoconazol, a la flucitosina y, en menor medida, a la anfotericina B. Un paciente fue tratado con éxito con sulfadiazina y fluconazol, y otro fue tratado exitosamente con pentamidina intravenosa seguida de itraconazol oral. La queratitis por *Acanthamoeba* responde a cursos prolongados de manera tópica de propamidina-polimixina B sulfato o de polihexametileno biguanida o gluconato de clorhexidina también tópicos, y a antifúngicos azoles más esteroides tópicos. Se ha objetivado una eficacia limitada con el tratamiento de la infección por *Balamuthia* a base de terapia sistémica con azoles combinada con flucitosina. Más recientemente, la combinación de flucitosina, pentamidina, fluconazol, sulfadiazina, un macrólido y fenotiazinas ha conseguido la supervivencia de dos enfermos con meningoencefalitis por *Balamuthia*, aunque ambos quedaron con un deterioro neuromotor y cognitivo leve.

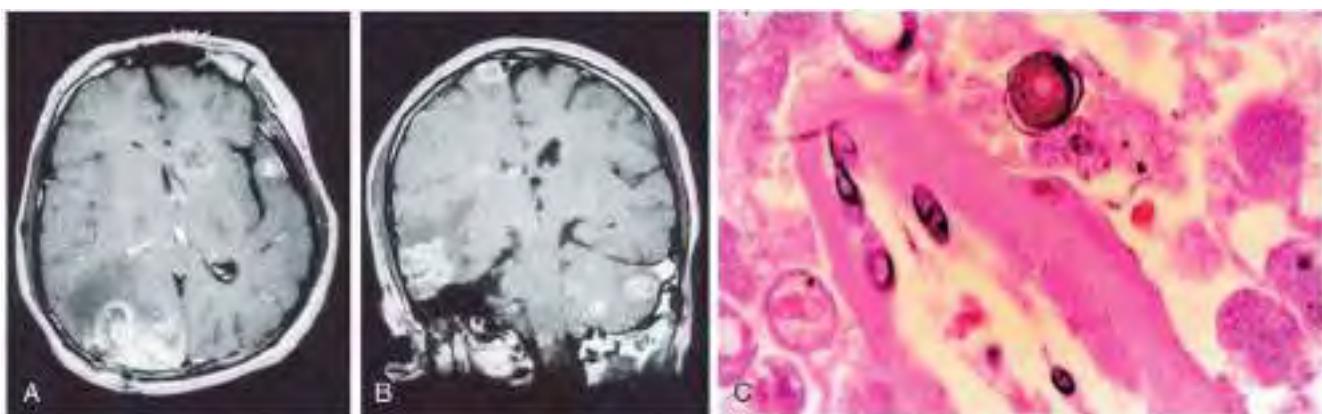


Fig. 306.1 A y B, RM del encéfalo de un paciente con encefalitis amebiana granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris*. Se observan múltiples lesiones con realce en el hemisferio cerebral derecho, cerebro izquierdo, encéfalo medio y tronco del encéfalo. C, Fotografía con microscopio de la lesión cerebral del mismo enfermo que muestra trofozoítos amebianos perivasculares. En la zona central superior de la imagen se observa un quiste amebiano redondeado con su característica doble pared (hematoxilina-eosina, aumento original $\times 100$). (De Deol I, Robledo L, Meza A, et al: Encephalitis due to a free-living amoeba [*Balamuthia mandrillaris*]: case report with literature review, Surg Neurol 53:611-616, 2000.)

Los corticoides antes de iniciar un tratamiento eficaz parecen presentar un efecto perjudicial, ya que contribuyen a una progresión rápida de la enfermedad.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 307

Amebiasis

Edsel Maurice T. Salvana y Robert A. Salata

Las especies de *Entamoeba* infectan o colonizan hasta un 10% de la población mundial, sobre todo en áreas con recursos limitados. En la mayoría de los individuos infectados, *Entamoeba histolytica* o las especies relacionadas parasitan la luz del tracto gastrointestinal y causan pocos síntomas o secuelas. Aunque *E. histolytica* es la única especie invasiva, otras especies de *Entamoeba* han sido relacionadas con enfermedades en personas, y la epidemiología molecular está ayudando a detallar la importancia que estos protozoos tienen en la salud pública. La infección por *E. histolytica* invasiva puede producir una **colitis amebiana, abscesos amebianos en el hígado** y, menos frecuentemente, abscesos en otras localizaciones extraintestinales.

ETIOLOGÍA

Cuatro especies de *Entamoeba* idénticas en su morfología, pero distintas genéticamente, suelen infectar a humanos. *Entamoeba dispar*, la especie más prevalente, no causa enfermedad sintomática. Se ha demostrado que *Entamoeba moshkovskii*, que antes se consideraba no patógena, produce diarrea en lactantes y en niños y la infección asintomática puede ser tan frecuente como la infección con *E. dispar* en algunas comunidades. *E. histolytica*, la principal especie patógena, causa un espectro de enfermedades, y puede ser invasora en un 4-10% de los pacientes infectados. Es probable que pacientes anteriormente descritos como portadores asintomáticos de *E. histolytica* basándose en los hallazgos de microscopía albergaran una *E. dispar* o una *E. moshkovskii*. Una cuarta especie, *E. bangladeshii*, fue descubierta en 2012, pero se necesitan más estudios para confirmar su patogenicidad en humanos. Existen otras cuatro especies no patogénicas de *Entamoeba* que pueden colonizar el tracto gastrointestinal humano: *E. coli*, *E. hartmanni*, *E. gingivalis* y *E. polecki*.

La infección se adquiere a través de la ingestión de los quistes del parásito, que miden 10-18 µm de diámetro y que contienen cuatro núcleos. Los quistes son resistentes a condiciones medioambientales duras, incluidas las concentraciones de cloro utilizadas habitualmente para la purificación de las aguas, pero pueden destruirse a 55 °C. Tras su ingesta, los quistes son resistentes a los ácidos gástricos y a las enzimas digestivas, y germinan en el intestino delgado para formar trofozoitos. Estos organismos, grandes y muy móviles, colonizan la luz del intestino grueso y pueden invadir la mucosa. Algunos, excepcionalmente, se transforman en quistes y se eliminan con las heces para infectar a otros hospedadores.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección por *E. histolytica* varía mucho dependiendo de las regiones geográficas y de la situación socioeconómica. La mayoría de los estudios de prevalencia no ha diferenciado *E. histolytica* de *E. dispar*, pero las estimaciones más recientes muestran que la infección con *E. histolytica* provoca 100 millones de casos de enfermedad sintomática y unas 2.000-17.000 muertes anuales. Estudios prospectivos demuestran que el 4-10% de los individuos infectados con *E. histolytica* desarrolla colitis amebiana y que menos de un 1% de ellos desarrolla algún tipo de enfermedad diseminada, incluidos abscesos hepáticos amebianos. Estas cifras varían según la zona geográfica; por ejemplo, en Sudáfrica y Vietnam, los abscesos hepáticos representan un número desproporcionadamente grande de los casos de enfermedad invasora por *E. histolytica*. Los abscesos amebianos hepáticos son raros

en niños y se observan igual en niños y niñas. La incidencia máxima de formación de abscesos ocurre entre los 30 y los 60 años y es de 10 a 12 veces más prevalente en hombres que en mujeres, posiblemente debido a un efecto inhibitorio de la testosterona sobre los mecanismos de la respuesta innata.

La amebiasis es endémica en África, el sudeste de Asia y el Mediterráneo oriental. En Estados Unidos, la amebiasis se observa con más frecuencia en inmigrantes y en viajeros procedentes de países en desarrollo. Los residentes de instituciones mentales y los hombres que practican sexo con otros hombres presentan también un mayor riesgo de amebiasis invasora. Las vías más frecuentes de infección son los alimentos o las bebidas contaminadas con quistes de *Entamoeba*, y el sexo oral-anogenital. Las aguas sin tratar y las heces humanas utilizadas como fertilizantes son importantes fuentes de infección. Los manipuladores de alimentos portadores de quistes de amebas pueden desempeñar un papel en la diseminación de la infección.

PATOGENIA

Los trofozoítos son responsables de la invasión y destrucción tisular. La cisteína proteasa 5 secretada por la ameba induce la hipersecreción de moco por parte las células caliciformes del colon, lo que eventualmente provoca la degradación de la capa mucosa y la exposición de las células epiteliales colónicas. Las amebas entonces se adhieren a las células epiteliales del colon mediante galactosa/N-acetil-D-galactosamina-lectina. Esta lectina también es responsable de la resistencia a la lisis mediada por el complemento. Una vez adheridas a la mucosa colónica, los trofozoitos penetran a través de la capa epitelial destruyendo las células del huésped por citólisis y apoptosis. La citólisis se produce por la liberación de amebapores (proteínas formadoras de poros), fosfolipasas y hemolisinas por el trofozoito. La trogocitosis, donde la ameba ingiere trozos de las células vivas e induce la elevación intracelular de calcio que lleva a la apoptosis, fue descrita recientemente como un mecanismo de muerte directa de las células del huésped por parte de la ameba.

Una vez que las células del huésped han sido parcialmente digeridas por las proteasas amebianas, el material degradado llega al interior mediante fagocitosis. La amebiasis invasora precoz produce una significativa inflamación, debida en parte a la activación parasitaria del factor nuclear- κ B. Cuando los trofozoitos de *E. histolytica* invaden la mucosa intestinal, los organismos se multiplican y se diseminan lateralmente por debajo del epitelio intestinal para producir las características *úlceras en forma de matraz*. Las amebas producen lesiones líticas similares si llegan al hígado. Estas lesiones se denominan comúnmente *abscesos*, aunque no contienen granulocitos. Las úlceras bien desarrolladas y los abscesos amebianos hepáticos muestran poca respuesta inflamatoria local.

La inmunidad a la infección se manifiesta por una respuesta IgA secretora de la mucosa contra la galactosa/N-acetil-D-galactosamina-lectina. Los neutrófilos parecen ser importantes en la defensa inicial del huésped, pero el daño inducido por *E. histolytica* a la célula epitelial libera sustancias quimiotácticas de los neutrófilos, aunque *E. histolytica* es capaz de destruir esos neutrófilos, que liberan entonces otros mediadores que dañan aún más las células epiteliales. La disparidad entre la extensión de la destrucción tisular y la ausencia de respuesta inflamatoria local por parte del huésped en presencia de respuestas sistémicas humorales (anticuerpos) y celulares puede significar tanto una apoptosis inducida por el parásito como la capacidad del trofozoito para matar no solo las células epiteliales, sino también neutrófilos, monocitos y macrófagos. Los polimorfismos del receptor de leptina han sido relacionados con factores genéticos del huésped que afectan a la susceptibilidad a la infección por *E. histolytica*. El efecto quimiotáxico de la leptina está disminuido en individuos con un polimorfismo de arginina en posición 223 del receptor de la leptina, y este polimorfismo también disminuye la expresión génica del STAT-3 del huésped, lo que provoca la inducción de la apoptosis por parte de la ameba.

El genoma es funcionalmente tetraploide y contiene evidencia de transferencia lateral con genes de bacterias. Se ha demostrado que el gen de amebapores-A (Ap-A), junto con otros genes importantes, puede silenciarse epigenéticamente usando plásmidos con secuencias diseñadas específicamente o ARN de horquilla corta. Con perfiles transcripcionales basados en la proteómica y los microarrays se han identificado varios factores de virulencia, incluyendo proteasas de cisteína, las cuales modulan la función de los lisosomas y fagosomas, y un total de 219 proteínas excretoras-secretoras. También se ha demostrado que el microbioma bacteriano influye en la patogenicidad de *E. histolytica*, ya que afecta a la expresión de la lectina, con un aumento en las poblaciones de *Prevotella copri* asociadas con altos índices de diarrea en niños infectados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El rango de presentaciones clínicas abarca desde quistes asintomáticos hasta la colitis amebiana, disentería amebiana, ameboma o enfermedad extraintestinal. Hasta un 10% de las personas infectadas desarrolla la enfermedad invasiva en 1 año, por lo que se debería tratar a los portadores asintomáticos. La forma grave es más frecuente en los niños pequeños, las embarazadas, las personas que presentan malnutrición y en aquellos que están recibiendo tratamiento con corticoides, y la enfermedad invasiva es más frecuente en los hombres. La enfermedad extraintestinal suele afectar al hígado, pero existen manifestaciones extraintestinales menos comunes, como los abscesos cerebrales amebianos, la afectación pleuropulmonar y las lesiones ulcerosas en la piel y en el sistema genitourinario.

Colitis amebiana

La colitis amebiana puede producirse durante las 2 semanas siguientes a la infección o puede manifestarse de forma diferida, varios meses después de esta. El inicio suele ser gradual, con dolores abdominales de tipo cólico y aumento del número de deposiciones (6-8/día). A menudo la diarrea se asocia con tenesmo. Casi todas las heces son hemopositivas, pero la mayoría de los pacientes no se presenta con sangre macroscópica en las deposiciones. De forma característica, los signos y síntomas constitucionales suelen estar ausentes; se documenta fiebre en solo un tercio de los pacientes. La colitis amebiana afecta a todos los grupos de edad, pero su incidencia es especialmente frecuente en los niños de 1-5 años. La colitis amebiana grave en los lactantes y en los niños jóvenes suele ser rápidamente progresiva, con más afectación extraintestinal y elevadas tasas de mortalidad, en particular en los países tropicales. La disentería amebiana puede dar lugar a deshidratación y alteraciones electrolíticas.

Absceso amebiano hepático

El absceso amebiano hepático, una grave manifestación de infección diseminada, es poco frecuente en niños. Aunque se ha asociado el aumento difuso del tamaño del hígado con la amebiasis intestinal, los abscesos hepáticos se producen en menos de un 1% de los individuos infectados y pueden presentarse en pacientes sin antecedentes claros de enfermedad intestinal. El absceso amebiano hepático puede aparecer meses o años después de la exposición, por lo que resulta fundamental obtener una detallada historia de viajes previos. En los niños, la fiebre es el signo clave del absceso hepático amebiano, y se asocia a menudo con dolor y distensión abdominal y aumento doloroso del tamaño del hígado. También pueden darse cambios en la base del pulmón derecho, como elevación del diafragma y atelectasia o derrame.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas complementarias son con frecuencia poco llamativas en la colitis amebiana no complicada. En el absceso amebiano hepático, las pruebas de laboratorio muestran una ligera leucocitosis, una anemia moderada, un aumento de la velocidad de sedimentación y elevaciones de las enzimas hepáticas (en especial, la fosfatasa alcalina). El examen de las heces en busca de amebas es negativo en más de la mitad de los pacientes con abscesos amebianos hepáticos documentados. La ecografía, la TC o la RM pueden localizar y delinear el tamaño de la cavidad del absceso (fig. 307.1). El hallazgo más frecuente es un absceso único en el lóbulo hepático derecho.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de colitis amebiana se basa en síntomas compatibles junto con la detección de antígenos de *E. histolytica* en las heces o mediante PCR. Este enfoque tiene más del 95% de sensibilidad y especificidad, y junto con una serología positiva es el medio más preciso de diagnóstico en los países desarrollados. En Estados Unidos existen diferentes kits de antígenos en heces comercialmente disponibles, pero la mayoría no pueden distinguir entre *E. histolytica* y *E. dispar*. El examen microscópico de las heces tiene una sensibilidad del 60%. La sensibilidad puede incrementarse hasta el 85-95% si se examinan tres muestras de heces. Por microscopia no se puede diferenciar entre *E. histolytica* y *E. dispar* a menos que se observen eritrocitos fagocitados (específicos de *E. histolytica*). Cuando los resultados de las muestras de heces son negativos y la sospecha de amebiasis sigue siendo elevada, deben realizarse también una endoscopia y biopsias de las áreas sospechosas.

Se dispone de varias pruebas serológicas con anticuerpos antiamebianos. Los resultados serológicos son positivos en el 70-80% de los pacientes con enfermedad invasiva (colitis o absceso hepático) ya en el momento de la presentación, y en más del 90% de los enfermos tras 7 días de síntomas. La prueba serológica más sensible, la hemaglutinación indirecta, proporciona



Fig. 307.1 TC abdominal de un paciente con un absceso amebiano hepático. (De Miller Q, Kenney JM, Cotlar AM: Amebic abscess of the liver presenting as acute cholecystitis, Curr Surg 57:476-479, 2000, Fig. 1, p. 477.)

un resultado positivo incluso años después de producirse una infección invasora. Por tanto, muchos adultos y niños no infectados en áreas altamente endémicas muestran anticuerpos frente a *E. histolytica*. El método más sensible es la PCR convencional y múltiple a tiempo real en heces, y es el método preferido para distinguir entre *E. histolytica* y las no patógenas *E. dispar* y *E. moshkovskii*. También se han desarrollado diferentes formatos múltiples, incluyendo perfiles de patógenos entéricos con diferentes sensibilidades y especificidades. La técnica de amplificación isotérmica por bucle de ácidos nucleicos (LAMP) y con recombinasas son prometedoras y facilitarán de forma notable el tratamiento, especialmente en los países en desarrollo.

El **diagnóstico diferencial** de la colitis amebiana incluye las colitis bacterianas, micobacterianas y víricas, además de causas no infecciosas como la enfermedad inflamatoria intestinal. El absceso piógeno del hígado secundario a infección bacteriana, el hepatoma y el quiste hidatídico deben también tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del absceso amebiano hepático. Sin embargo, los quistes hidatídicos rara vez se manifiestan con síntomas sistémicos como la fiebre, a menos que haya rotura o fuga de un quiste.

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones de la colitis amebiana se incluyen colitis necrotizante aguda, amebomas, megacolon tóxico, extensión extraintestinal o perforación local y peritonitis. Menos comúnmente se desarrolla una forma crónica de colitis amebiana con recidivas frecuentes a lo largo de varios años. Los amebomas son un foco nodular de inflamación proliferativa que algunas veces se desarrollan en la pared del colon. Antes de iniciar un tratamiento con corticoides para una enfermedad inflamatoria intestinal, debe excluirse la presencia de amebiasis crónica, ya que el tratamiento con corticoides está asociado con altas tasas de mortalidad.

Un absceso amebiano hepático puede romperse hacia el peritoneo, la cavidad pleural, la piel y el pericardio. Se han publicado casos de abscesos amebianos en órganos extrahepáticos, incluyendo el pulmón y el cerebro.

TRATAMIENTO

La amebiasis invasora se trata con un nitroimidazol, como metronidazol o tinidazol, y después un amebicida luminal (tabla 307.1). El tinidazol tiene una eficacia similar al metronidazol, con una dosificación más corta y más simple y efectos adversos menos frecuentes. Los efectos adversos incluyen náuseas, malestar abdominal y un sabor metálico en la boca que desaparecen al finalizar el tratamiento. La terapia con un nitroimidazol debe ir seguida por un tratamiento con algún agente luminal, como paromomicina (de elección) o yodoquinol. En niños mayores de 2 años, también puede utilizarse furoato de diloxanida, pero ya no está disponible en Estados Unidos. La paromomicina no debe administrarse conjuntamente con metronidazol o tinidazol, porque la diarrea es un efecto secundario frecuente de la paromomicina y puede complicar el cuadro. La infección intestinal asintomática por *E. histolytica* debe tratarse preferiblemente con paromomicina o, como alternativa, con yodoquinol o furoato de diloxanida. Para casos de colitis

Tabla 307.1 Tratamiento farmacológico de las amebiasis

MEDICACIÓN	DOSIFICACIÓN EN ADULTOS (ORAL)	DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA (ORAL)*
ENFERMEDAD INVASIVA		
Metronidazol	Colitis o absceso hepático: 750 mg tres veces al día por 7-10 días	Colitis o absceso hepático: 35-50 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 7-10 días
o Tinidazol	Colitis: 2 g una vez al día por 3 días Absceso hepático: 2 g una vez al día por 3-5 días	Colitis: 50 mg/kg/día una vez al día por 3 días Absceso hepático: 50 mg/kg/día una vez al día por 3-5 días
Seguidos por:		
Paromomicina (de elección)	500 mg tres veces al día por 7 días	25-35 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 7 días
o Furoato de diloxanida†	500 mg tres veces al día por 10 días	20 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 7 días
o Yodoquinol	650 mg tres veces al día por 20 días	30-40 mg/kg/día divididos en 3 dosis por 20 días
COLONIZACIÓN INTESTINAL ASINTOMÁTICA		
Paromomicina (de elección)	Igual que la enfermedad invasora	Igual que la enfermedad invasora
o Furoato de diloxanida†		
o Yodoquinol		

*Todas las dosis pediátricas se administrarán hasta un máximo equivalente a la dosis adulta.

†No disponible en Estados Unidos.

amebiana fulminante, algunos expertos sugieren añadir dehidroemetina (1 mg/kg/día por vía subcutánea o intramuscular, nunca intravenosa), disponible solamente a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Los pacientes en los que se administra dehidroemetina deben ser hospitalizados para vigilancia. La dehidroemetina ha de interrumpirse si se produce taquicardia, depresión de la onda T, arritmias o se desarrolla proteinuria.

Puede estar indicado el tratamiento con antibióticos de amplio espectro en la colitis fulminante, con el fin de cubrir el posible paso de bacterias intestinales al peritoneo y la translocación al torrente sanguíneo. La perforación intestinal y el megacolon tóxico son indicaciones de cirugía. En el absceso amebiano hepático puede ser necesaria la aspiración guiada por imagen de lesiones grandes o de abscesos del lóbulo izquierdo, si la rotura del absceso es inminente o si el paciente muestra una mala respuesta clínica a los 4-6 días de administración de los fármacos amebicidas. Un metaanálisis Cochrane, que compara metronidazol y metronidazol más aspiración en absceso hepático amebiano no complicado, mostró que no hay suficiente evidencia para hacer una recomendación a favor o en contra de este enfoque. La cloroquina, que se concentra en el hígado, puede ser también un fármaco útil como coadyuvante de los nitroimidazoles para el tratamiento del absceso amebiano hepático. Para confirmar la curación, una vez terminado el tratamiento, se deben repetir los análisis de heces cada 2 semanas hasta su negativización.

Se ha demostrado que el auranoftin, un fármaco antirreumático que contiene sales de oro, que inhibe la tiorredoxina reductasa de *E. histolytica*, es activo frente a los trofozoitos amebianos y se ha mostrado como un antiparasitario de amplio espectro prometedor. Recientemente se ha completado la fase uno de los ensayos clínicos.

PRONÓSTICO

La mayoría de las infecciones evolucionan hacia un estado de portador asintomático o hacia la erradicación. La infección extraintestinal tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente el 5%.

PREVENCIÓN

Se puede controlar la amebiasis mediante un saneamiento e higiene adecuados. El examen regular de los manipuladores de alimentos y la investigación en profundidad de los episodios de diarrea pueden ayudar a identificar el origen de la infección. No se dispone de quimioprofilaxis ni de vacuna contra la amebiasis. La inmunización con una combinación de galactosa/N-acetil-D-galactosamina-lectina y oligodesoxinucleótidos CpG resulta útil en animales, y una vacuna intranasal con subunidades galactosa-lectina es protectora en los babuinos. Trabajos recientes han confirmado que el fragmento C terminal de la subunidad intermedia biológicamente activa de la galactosa/N-acetil-D-galactosamina es un candidato prometedor a vacuna y también puede prevenir el desarrollo de los abscesos hepáticos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 308

Giardiasis y balantidiasis

308.1 Giardia duodenalis

Chandy C. John

Giardia duodenalis es un protozoo flagelado que infecta el duodeno y el intestino delgado. La infección da lugar a manifestaciones clínicas, que van desde la colonización asintomática hasta la diarrea aguda o crónica y la malabsorción. La infección es más prevalente en los niños que en los adultos. *Giardia* es endémica en las zonas del mundo con malas condiciones sanitarias. También es una importante causa de morbilidad en los países desarrollados, en los que se asocia con guarderías, residencias para personas con discapacidad mental y brotes transmitidos por alimentos o relacionados con el agua. *Giardia* es un patógeno particularmente significativo en niños con malnutrición y con ciertas inmunodeficiencias (deficiencia en IgA, inmunodeficiencia variable común o hipogammaglobulinemia ligada al cromosoma X).

ETIOLOGÍA

El ciclo vital de *G. duodenalis* (también denominada *Giardia lamblia* o *Giardia intestinalis*) comprende dos estadios: trofozoitos y quistes. *Giardia* infecta a los humanos tras la ingesta de solo 10-100 quistes, los cuales miden 8-10 µm de diámetro. Cada quiste ingerido produce dos trofozoitos en el duodeno. Una vez abiertos los quistes, los trofozoitos colonizan la luz del duodeno y del yeyuno proximal, donde se unen al borde en cepillo del epitelio intestinal y se multiplican por fisión binaria. El cuerpo del trofozoito tiene forma de lágrima y mide 10-20 µm de longitud y 5-15 µm de ancho. Los trofozoitos de *Giardia* contienen dos núcleos ovales en su parte anterior, un gran disco ventral, una convexidad dorsal y cuatro pares de flagelos. A medida que los trofozoitos pasan por el tracto intestinal se enquistan para formar quistes ovales que contienen cuatro núcleos. Los quistes salen con las heces de los individuos afectados y pueden seguir siendo viables en el agua hasta 2 meses después. Su viabilidad no se ve afectada por el empleo de cloro en las concentraciones que se utilizan para potabilizar las aguas.

Las cepas de *Giardia* que infectan a los humanos son biológicamente diversas, como muestran las diferencias en los antígenos, en los patrones de restricción de endonucleasa, en el ADN, en las isoenzimas y en la electrofresis en gel de campo pulsado. Los estudios sugieren que los diferentes genotipos de *Giardia* podrían producir manifestaciones clínicas específicas, pero estos hallazgos parecen variar según la región geográfica en la que se realiza el estudio.

EPIDEMIOLOGÍA

La giardiasis es una enfermedad mundial y la *Giardia* es el parásito intestinal más frecuentemente identificado en los laboratorios de salud pública de Estados Unidos, donde se estima que se producen hasta 2 millones de casos anualmente. La infección por *Giardia* suele ser esporádica, pero también es un agente etiológico que a menudo se identifica en los brotes asociados con el agua potable. La prevalencia específica para la edad es más alta durante la infancia y comienza a descender tras la adolescencia. La tasa de portadores asintomáticos de *G. lamblia* en Estados Unidos llega al 20-30% en los niños menores de 36 meses de edad que acuden a guarderías. El estado de portador asintomático puede persistir durante varios meses.

La transmisión de *Giardia* es frecuente en ciertos grupos de alto riesgo que incluyen a los niños y a los trabajadores de las guarderías, a los consumidores de aguas contaminadas, a los viajeros a ciertas áreas del mundo, a los hombres que practican sexo con otros hombres y a las personas expuestas a determinados animales. El mayor reservorio y vehículo de diseminación de *Giardia* parece ser el agua contaminada con quistes de *Giardia*, pero también existe la transmisión alimentaria. El pico estacional de los casos específicos para la edad coincide con la temporada estival de recreo acuático y podría ser el resultado del amplio uso comunal que hacen los niños pequeños de las piscinas, de la baja dosis infectiva y del largo periodo de viabilidad de los quistes. Además, los quistes de *Giardia* son relativamente resistentes a la cloración y a la radiación con luz ultravioleta. La ebullición es eficaz en la inactivación de los quistes.

También existe la transmisión persona-persona, en particular en áreas con malas condiciones higiénicas, con contagio fecal-oral frecuente y hacinamiento. La susceptibilidad individual, la falta de hábito en la utilización del baño, el hacinamiento y la contaminación fecal del medio predisponen a la transmisión de enteropatógenos, incluido *Giardia*, en las guarderías. Estos centros desempeñan un papel importante en la transmisión de la giardiasis en el ámbito urbano; las tasas de brotes familiares secundarios llegan a un 17-30%. Los niños de las guarderías pueden excretar quistes durante meses. Las personas que beben agua de ríos o de fuentes no tratadas durante las acampadas, particularmente en la zona occidental de Estados Unidos, y los residentes de instituciones para discapacitados mentales presentan también un mayor riesgo de adquirir la infección.

Las inmunodeficiencias humorales, como la inmunodeficiencia variable común y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, predisponen a la infección crónica sintomática por *Giardia* en los humanos, lo que sugiere la importancia de la inmunidad humoral en el control de la giardiasis. El déficit selectivo de inmunoglobulina A también se asocia a la infección por *Giardia*. Aunque muchos individuos con SIDA presentan infecciones por *Giardia* relativamente leves, pueden producirse infecciones refractarias al tratamiento en este subconjunto de enfermos. En 1988 se describió una más alta incidencia de infecciones por *Giardia* en pacientes con fibrosis quística, sobre todo en niños mayores y en adultos, pero no han existido confirmaciones posteriores de un riesgo mayor. La leche materna contiene glucoconjungados y anticuerpos inmunoglobulina A secretores que pueden proporcionar protección a los lactantes frente a *Giardia*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación de *Giardia* es de 1-2 semanas, pero puede ser más largo. Se produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que depende de la interacción entre *G. lamblia* y el huésped. Los niños expuestos a *G. lamblia* pueden presentar una excreción asintomática del parásito, diarrea aguda infecciosa o diarrea crónica con signos y síntomas gastrointestinales persistentes, incluido el retraso en el crecimiento y dolor abdominal o retortijones. La giardiasis fue la causa del 15% de las diarreas no disentéricas en niños en consultas externas en Estados Unidos en un estudio. La mayoría de las infecciones tanto en niños como en adultos son asintomáticas. Generalmente no hay diseminación extraintestinal, pero en ocasiones los trofozoitos migran a la bilis o a los conductos pancreáticos.

Las infecciones sintomáticas son más frecuentes en los niños que en los adultos. La mayoría de los pacientes sintomáticos presenta un periodo limitado de diarrea aguda con o sin febrícula, náuseas y anorexia; en una pequeña proporción de ellos, el curso es intermitente o lento y se caracteriza por diarrea, dolor y distensión abdominal, hinchazón, malestar, flatulencia, náuseas, anorexia y pérdida de peso (tabla 308.1). Las heces inicialmente son profusas y acuosas, y luego se vuelven grasiás, malolientes y flotantes. Las heces no contienen moco, sangre ni leucocitos fecales. Se pueden dar distintos grados de malabsorción. Las deposiciones anómalas pueden alternarse con periodos de estreñimiento y ritmo intestinal normal. La malabsorción de azúcares, grasas y vitaminas liposolu-

Tabla 308.1 Síntomas y signos clínicos de la giardiasis

SÍNTOMA	FRECUENCIA (%)
Diarrea	64-100
Malestar general, debilidad	72-97
Distensión abdominal	42-97
Flatulencia	35-97
Dolores cólicos abdominales	44-81
Náuseas	14-79
Heces esteatorreicas, muy malolientes	15-79
Anorexia	41-73
Pérdida de peso	53-73
Vómitos	14-35
Fiebre	0-28
Estreñimiento	0-27

bles está demostrada y puede ser la causa de la notable pérdida de peso. *Giardia* se ha asociado con deficiencia de hierro en niños adoptados internacionalmente. Las manifestaciones extraintestinales parecen ser más frecuentes en adultos que en niños, e incluyen artritis y, según un informe después de un brote, síndrome de fatiga crónica. La giardiasis se ha relacionado con retraso del crecimiento, y las infecciones repetidas por *Giardia* se correlacionan con una disminución de la función cognitiva en niños de áreas endémicas.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar una giardiasis en los niños que presenten diarrea aguda no disentérica, diarrea persistente, diarrea intermitente y estreñimiento, malabsorción, dolor abdominal crónico e hinchazón, retraso en el crecimiento o pérdida de peso. Se debe mantener un grado elevado de sospecha en el diagnóstico diferencial de los niños que acuden a guardería, en contacto con un caso índice, con historia reciente de viaje a una zona endémica y en niños con inmunodeficiencia humoral. La detección de la giardiasis debe estar estandarizada en niños de adopción internacional de áreas endémicas de *Giardia*, y en los que tengan giardiasis se debe descartar la deficiencia de hierro.

El enzimoinmunoanálisis (EIA) de las heces o las pruebas de detección de anticuerpos mediante fluorescencia directa frente a antígenos de *Giardia* son las pruebas de elección para giardiasis en la mayoría de las situaciones. El EIA es menos dependiente del personal que lo lleva a cabo y es más sensible para la detección de *Giardia* que la microscopia. Algunos estudios han mostrado que una única muestra de heces es suficientemente sensible para la detección de *Giardia* por EIA, mientras que otros sugieren que la sensibilidad es mayor al realizar el test con dos muestras. Tradicionalmente, el diagnóstico de giardiasis se establecía por documentación microscópica de trofozoitos o quistes en muestras de heces, pero se requieren tres muestras de heces para lograr una sensibilidad mayor del 90% mediante este abordaje. En aquellos enfermos en los que el diagnóstico diferencial incluya otras parasitosis intestinales, la microscopia de las heces permite una evaluación de estas infecciones además de la producida por *Giardia*.

La reacción en cadena de la polimerasa y la detección mediante sondas específicas de *Giardia* han sido usadas para la monitorización ambiental y como pruebas clínicas. La reacción en cadena de la polimerasa múltiple para varios parásitos es una opción viable.

En los pacientes con síntomas crónicos en los que se sospeche la giardiasis pero el resultado de las pruebas realizadas en muestras de heces sea negativo, se debe considerar un aspirado o biopsia del duodeno o del yeyuno proximal. En una muestra fresca, los trofozoitos generalmente se ven mediante visión directa al microscopio. Una forma alternativa de obtención de fluido duodenal es el Entero-Test, ya comercializado (Hedeco Corp, Mountain View, CA), aunque este método es menos sensible que la aspiración convencional o la biopsia. La biopsia puede servir para hacer cortes tisulares con el fin de identificar *Giardia* y otros enteropatógenos, y también para ver los cambios en la histología. Se

Tabla 308.2 Tratamiento farmacológico de la giardiasis

MEDICACIÓN	DOSIFICACIÓN PARA ADULTOS (ORAL)	DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA (ORAL)*
RECOMENDADO		
Tinidazol	2 g en dosis única	>3 años: 50 mg/kg en dosis única
Nitazoxanida	500 mg dos veces al día durante 3 días	1-3 años: 100 mg (5 ml) dos veces al día, 3 días 4-11 años: 200 mg (10 ml) dos veces al día, 3 días >12 años: 500 mg dos veces al día, 3 días
Metronidazol	250 mg tres veces al día durante 5-7 días	15 mg/kg/día en 3 dosis, 5-7 días
ALTERNATIVA		
Albendazol	400 mg una vez al día durante 5 días	>6 años: 400 mg una vez al día, 5 días
Paromomicina	25-35 mg/kg/día en 3 dosis durante 5-10 días	No recomendado
Quinacrina [†]	100 mg tres veces al día durante 5-7 días	6 mg/kg/día en 3 dosis, 5 días

*Todas las dosis pediátricas se administrarán hasta un máximo equivalente a la dosis adulta.

[†]No comercializado. Puede ser preparado por Medical Center Pharmacy en New Haven, CT (203-688-8970) o por Panorama Compounding Pharmacy en Van Nuys, CA (818-988-7979).

debe considerar la realización de una biopsia del intestino delgado en los pacientes que presenten síntomas clínicos característicos, resultados negativos en el examen de heces y de líquido duodenal y uno o más de los siguientes: hallazgos anómalos en la radiografía (como edema y segmentación del intestino delgado), resultado anómalo de la prueba de tolerancia a la lactosa, ausencia de nivel de inmunoglobulina A secretora, hipogammaglobulinemia y aclorhidria. La biopsia duodenal puede mostrar hallazgos consistentes en inflamación crónica, incluyendo infiltrado eosinofílico de la lámina propia.

Los estudios radiográficos con contraste del intestino delgado muestran hallazgos inespecíficos, como el engrosamiento irregular de los pliegues mucosos. El hemograma suele ser normal. La giardiasis no es invasora y no se asocia con eosinofilia periférica.

TRATAMIENTO

Los niños con diarrea aguda en los que se identifica *Giardia* deben recibir tratamiento. Por otra parte, los que manifiesten un retraso en el crecimiento o malabsorción o síntomas digestivos como diarrea crónica también deben ser tratados.

Los excretores asintomáticos generalmente no reciben tratamiento, excepto en determinadas circunstancias, como el control de un brote, para la prevención de la transmisión familiar de niños pequeños a embarazadas y pacientes con hipogammaglobulinemia o con fibrosis quística y en las situaciones que requieren tratamiento antibiótico oral en las que el parásito podría inducir una malabsorción del fármaco.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el tinidazol y la nitazoxanida para el tratamiento de *Giardia* en Estados Unidos. Ambos medicamentos han sido utilizados para tratar *Giardia* en miles de enfermos en otros países y presentan una eficacia y seguridad excelentes frente a *Giardia* (tabla 308.2). El tinidazol tiene la ventaja de ser un tratamiento en dosis única y de tener una eficacia muy elevada (más del 90%), mientras que la nitazoxanida tiene la ventaja de su presentación en forma de suspensión, alta eficacia (80-90%) y muy pocos efectos secundarios. Aunque el metronidazol nunca fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la *Giardia*, también es altamente eficaz (tasa de curación del 80-90%) y su forma genérica es apreciablemente menos cara que el tinidazol o la nitazoxanida. Durante el tratamiento con metronidazol se observan efectos adversos con relativa frecuencia y requiere además una dosificación tres veces al día durante 5-7 días. Las formas farmacéuticas en suspensión de tinidazol y metronidazol deben ser preparadas por una farmacia, ya que ninguno de los dos fármacos se vende en forma de suspensión.

Las alternativas de segunda línea para el tratamiento de los enfermos con giardiasis incluyen albendazol, paromomicina y quinacrina (v. tabla 308.2). El albendazol puede mostrar una eficacia similar a la del metronidazol. El albendazol presenta pocos efectos adversos y es también eficaz frente a muchos helmintos, lo que hace que sea útil cuando se sospechen o identifiquen múltiples parásitos intestinales. La paromomicina es un aminglucósido no absorbible y es menos eficaz que los demás, pero está recomendada en el caso de giardiasis en embarazadas debido al potencial efecto teratogénico de los demás fármacos. La quinacrina es eficaz y barata, pero no está comercializada y se debe obtener como fórmula magistral (v. tabla 308.2). La quinacrina puede tener efectos secundarios graves en raras ocasiones, como alucinaciones y psicosis, entre otros. Los

casos refractarios de giardiasis se han tratado con éxito con diferentes protocolos que incluyen la nitazoxanida, cursos prolongados de tinidazol o tratamientos combinados, principalmente un curso de 3 semanas de metronidazol y quinacrina.

PRONÓSTICO

En algunos pacientes, a pesar de un tratamiento correcto, los síntomas recidivan sin que se pueda documentar una reinfección y sin presentar un estado de inmunodeficiencia como una anomalía en las inmunoglobulinas. Varios estudios han demostrado que existe variabilidad en cuanto a la sensibilidad antibiótica entre cepas de *Giardia*, y en algunos casos se han encontrado cepas resistentes. El tratamiento combinado puede resultar útil en aquellos pacientes en los que la infección persiste tras un tratamiento con un único fármaco, asumiendo que no se ha producido una reinfección y que la medicación se tomó de manera adecuada.

PREVENCIÓN

Las personas infectadas o en riesgo deben lavarse las manos tras cada contacto con heces. Este punto cobra especial importancia en los cuidadores de niños que usan pañales en las guarderías, donde la diarrea es frecuente y la tasa de portadores de *Giardia* es elevada.

Los métodos de purificación de las aguas públicas incluyen la cloración, la sedimentación y la filtración. La inactivación de los quistes mediante cloro requiere la coordinación de múltiples variables, como la concentración de cloro, el pH del agua, la turbiedad, la temperatura y el tiempo de contacto. Estas variables no se pueden controlar correctamente en todos los municipios y es difícil hacerlo en las piscinas. Las personas con diarrea, especialmente los niños que utilicen pañales, no deben usar las piscinas. También se debe evitar tragar agua de las piscinas o beber agua no tratada de pozos, lagos, fuentes, lagunas, riachuelos y ríos.

Los viajeros a áreas endémicas no deben ingerir alimentos crusos que puedan haber crecido, ser lavados o preparados con agua potencialmente contaminada. El agua que se va a beber se puede purificar mediante un filtro con un tamaño de poro menor de 1 µm, o uno avalado por la National Sanitation Foundation para la retirada de los quistes, o bien hirviendo el agua durante al menos 1 minuto. El tratamiento del agua con cloro o yodo es menos eficaz, pero puede emplearse como método alternativo cuando no se puede filtrar ni hervir.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

308.2 Balantidiasis

Chandy C. John

Balantidium coli es un protozoo ciliado; se trata del protozoo más grande que parasita al ser humano. Se pueden identificar en las heces tanto trofozoitos como quistes. La enfermedad por este parásito es poco frecuente en Estados Unidos y generalmente se describe en lugares en los que hay una asociación estrecha entre humanos y cerdos, que son los huéspedes naturales de

B. coli. Como infecta el intestino grueso, los síntomas son los de patología del intestino grueso, similares a los que se describen en la amebiasis y tricuriasis, e incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal en hipogastrio, tenesmo y diarrea sanguinolenta. Los síntomas asociados con infección crónica son retortijones abdominales, diarrea acuosa con moco, ocasionalmente diarrea sanguinolenta y úlceras colónicas similares a las de *Entamoeba histolytica*. La diseminación extraintestinal de *B. coli* es muy infrecuente y habitualmente se produce solo en enfermos inmunodeficientes. La mayoría de las infecciones son asintomáticas.

El diagnóstico, empleando preparaciones directas con salino, se establece con la identificación de los trofozoítos (50-100 µm de largo) o de los quistes esféricos u ovales (50-70 µm de diámetro) en muestras de heces. Los trofozoítos suelen ser más numerosos que los quistes.

El tratamiento recomendado es el metronidazol (45 mg/kg/día divididos en tres tomas vía oral; máximo: 750 mg/dosis) durante 5 días, o tetraciclina (40 mg/kg/día divididos en cuatro tomas vía oral; máximo: 500 mg/dosis) durante 10 días en los mayores de 8 años. Una alternativa es el yodoquinol (40 mg/kg/día divididos en tres tomas vía oral; máximo: 650 mg/dosis) durante 20 días.

La medida de control más importante es la prevención de la contaminación del medio a partir de las heces de cerdo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 309

Cryptosporidium, Cystoisospora, Cyclospora y Microsporidia

Patricia M. Flynn

Los protozoos intestinales formadores de esporas *Cryptosporidium*, *Cystoisospora* (anteriormente *Isospora*) y *Cyclospora* son importantes patógenos intestinales tanto en huéspedes inmunodeficientes como inmunocompetentes. *Cryptosporidium*, *Cystoisospora* y *Cyclospora* son parásitos coccídios que infectan predominantemente las células epiteliales que tapizan el tubo digestivo. Los microsporidios fueron considerados anteriormente protozoos formadores de esporas, pero recientemente se han reclasificado como hongos. Los microsporidios son parásitos ubicuos intracelulares obligados que infectan muchos otros sistemas del organismo además del tracto gastrointestinal y producen un espectro mucho más amplio de patología.

CRYPTOSPORIDIUM

Cryptosporidium se identifica como una importante causa de diarrea producida por protozoos en niños de todo el mundo y es una causa frecuente de brotes diarreicos en guarderías; es además un significativo patógeno en enfermos inmunodeficientes.

Etiología

Cryptosporidium hominis y *Cryptosporidium parvum* producen la mayoría de las criptosporidiosis en humanos. La enfermedad se adquiere por ingestión de ooquistes infecciosos que son excretados en las heces de personas y animales enfermos. Los quistes excretados son inmediatamente infecciosos para otros huéspedes o pueden reinfectar al mismo huésped. Los quistes ingeridos liberan esporozoitos que se unen e invaden las células del epitelio intestinal.

Epidemiología

La criptosporidiosis es una enfermedad diarreica presente en todo el mundo y es más frecuente en países en desarrollo y en niños menores de 2 años. Se ha implicado como agente etiológico de diarrea persistente en zonas poco desarrolladas y como una causa significativa de morbilidad y mortalidad por desnutrición, incluso con efectos permanentes sobre el crecimiento.

La transmisión de *Cryptosporidium* al hombre puede producirse por estrecho contacto con animales infectados, por transmisión de persona a persona o por agua o comida contaminada en el entorno ambiental. Aunque existe transmisión zoonótica, especialmente de las vacas, en personas en estrecho contacto con animales, la transmisión persona a persona es probablemente la responsable de los brotes de criptosporidiosis dentro de hospitales y guarderías, donde se han descrito tasas elevadas de transmisión, de hasta el 67%. Entre las recomendaciones para evitar brotes en guarderías se incluye la exclusión de niños con diarrea, un estricto lavado de manos, uso de ropas protectoras o pañales capaces de retener las heces diarreicas y asignación de responsabilidades y separación de las áreas para cambiar pañales de las destinadas a la manipulación de alimentos.

Algunos brotes de infección por *Cryptosporidium* han sido atribuidos a abastecimientos contaminados de agua canalizada y de aguas para uso recreativo, incluidos los lagos y las piscinas cloradas. Las aguas residuales, provenientes de desagües sin depurar, y los desechos de lecherías y tierras de pasto pueden contaminar tanto las fuentes del agua de bebida como las de uso recreativo. Se estima que hay ooquistes de *Cryptosporidium* en el 65-97% de las aguas superficiales de Estados Unidos. El pequeño tamaño del organismo (4-6 µm de diámetro), su resistencia a la cloración y su capacidad para sobrevivir durante largos períodos fuera del huésped plantean problemas en los abastecimientos públicos de agua.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de 2-14 días. La infección por *Cryptosporidium* se manifiesta en forma de una profusa diarrea, acuosa, sin sangre, que puede ir acompañada por dolor cólico abdominal difuso, náuseas, vómitos y anorexia. Aunque menos común en adultos, los vómitos se producen en más del 80% de los niños con criptosporidiosis. También pueden aparecer síntomas inespecíficos como mialgias, debilidad y dolor de cabeza. La fiebre aparece en el 30-50% de los enfermos. En casos graves se produce con frecuencia malabsorción, intolerancia a la lactosa, deshidratación, pérdida de peso y desnutrición. Recientemente, el espectro clínico y la gravedad de la enfermedad han sido relacionados con las distintas especies infectantes y con los alelos del antígeno leucocitario humano de clases I y II.

En inmunocompetentes, la enfermedad es habitualmente autolimitada, normalmente durante 5-10 días, aunque la diarrea puede persistir durante semanas y la excreción de ooquistes puede continuar también muchas semanas tras la resolución de los síntomas. En individuos con inmunodeficiencias, como hipogammaglobulinemia congénita o infección por VIH, es frecuente la cronificación de la diarrea. Los síntomas y la excreción de ooquistes pueden continuar de forma indefinida y desembocar en desnutrición avanzada, consunción, anorexia e incluso la muerte.

La criptosporidiosis en **huéspedes inmunodeficientes** se asocia a menudo con enfermedad de la vía biliar, caracterizada por fiebre, dolor en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos y diarrea. También se han observado casos de pancreatitis. La afectación de las vías respiratorias, con síntomas de tos, disnea, sibilancias, estridor y afonía, es muy poco frecuente.

Diagnóstico

La infección puede ser diagnosticada por microscopía utilizando una tinción ácido-alcohol resistente modificada o por reacción en cadena de la polimerasa, pero la inmunodetección de antígenos en la superficie del germen en las muestras de heces con ensayos basados en anticuerpos monoclonales es el método de elección actual. Existen perfiles de pruebas moleculares múltiples para patógenos gastrointestinales que incluyen *Cryptosporidium* disponibles comercialmente y que son la prueba estándar.

En heces, los ooquistes aparecen como pequeños cuerpos esféricos (2-6 µm) que se tiñen de rojo con una tinción ácido-alcohol resistente modificada. Como *Cryptosporidium* no invade más allá de la capa epitelial de la mucosa, no se encuentran leucocitos fecales en las muestras de heces. La excreción de ooquistes en las heces puede ser intermitente, por lo que deben recogerse varias muestras fecales (por lo menos tres en un huésped inmunocompetente) para el examen microscópico. El diagnóstico serológico no es útil en la criptosporidiosis aguda.

En secciones tisulares del intestino, *Cryptosporidium* puede encontrarse a lo largo de la región con microvellosidades del epitelio que tapiza el tracto gastrointestinal. Habitualmente, la concentración más elevada se observa en el yeyuno. Los resultados de los cortes histológicos revelan atrofia y alteración de la morfología normal de las vellosidades, aplandamiento del epitelio e inflamación de la lámina propia.

Tratamiento

A menudo, la diarrea por *Cryptosporidium* es autolimitada en enfermos inmunocompetentes y no requiere ningún tratamiento antimicrobiano

específico. El tratamiento debe ir dirigido a medidas de soporte, como rehidratación oral o, si las pérdidas de líquido son intensas, por vía intravenosa. La nitazoxanida (100 mg dos veces al día v.o. durante 3 días para los niños de 1-3 años de edad; 200 mg dos veces al día v.o. para niños de 4-11 años; 500 mg dos veces al día v.o. para niños de 12 años o más) ha sido aprobada para tratar la diarrea producida por *Cryptosporidium*. Los estudios clínicos realizados no han demostrado de forma definitiva que la nitazoxanida sea superior al placebo en estudios con enfermos infectados por el VIH (con recuentos de CD4 bajos) o inmunodeficientes. Sin embargo, dada la gravedad de la infección en estas poblaciones, se suele iniciar el tratamiento con nitazoxanida. En enfermos adultos infectados por VIH se debería administrar el tratamiento antirretroviral combinado para mejorar la función inmune. Otros fármacos que han sido recomendados como tratamiento en algunos casos publicados o pequeñas series de casos son la inmunoglobulina sérica humana oral o el calostro bovino, la paromomicina, la espiramicina, la azitromicina y la roxitromicina, o una combinación de antibióticos.

CYSTOISOSPORA

Al igual que *Cryptosporidium*, *Cystoisospora belli* se ha identificado como causa de diarrea en brotes institucionales y en viajeros, y se ha vinculado también con agua y alimentos contaminados. *Cystoisospora* parece ser más frecuente en climas tropicales y subtropicales y en áreas en desarrollo, como Sudamérica, África y el sudeste de Asia. *Cystoisospora* no se ha relacionado con el contacto animal. Es también una causa poco frecuente de diarrea en enfermos con SIDA en Estados Unidos, pero puede infectar hasta al 15% de los enfermos con SIDA en Haití.

El ciclo vital y la patogenia de la infección por *Cystoisospora* spp. son similares a los de *Cryptosporidium*, excepto que los ooquistes excretados en las heces no son inmediatamente infecciosos y deben experimentar una maduración adicional a temperatura inferior a 37 °C. Esto condiciona que la transmisión directa entre las personas sea poco probable. La manifestación clínica más frecuente es una diarrea acuosa sin sangre. Los síntomas de la infección son indistinguibles de la criptosporidiosis, aunque la fiebre puede ser un hallazgo más frecuente. La eosinofilia puede estar presente hasta en un 50% de los casos, en contraste con otras infecciones entéricas por protozoos. El diagnóstico se establece por detección en las heces de los ooquistes ovales, de 22-33 µm de largo por 10-19 µm de ancho, utilizando una tinción ácido-alcohol resistente modificada. Cada ooquiste contiene dos esporozoites con cuatro esporozoitos cada uno. No se observan leucocitos fecales. Se expulsan pequeñas cantidades de ooquistes, lo que obliga a repetir los estudios en las heces. La presencia de ooquistes en el tubo digestivo casi siempre se asocia a síntomas clínicos. El aspecto histológico del epitelio digestivo muestra achatamiento y atrofia de las vellosidades, inflamación aguda y crónica e hiperplasia de criptas.

La isosporiasis responde enseguida al tratamiento con trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMZ) vía oral (5 mg TMP y 25 mg SMZ/kg/dosis; [máximo 160 mg de TMP y 800 mg de SMZ/dosis] dos veces al día durante 10 días). En enfermos con SIDA, son frecuentes las recaídas, y a menudo necesitan tratamiento con dosis más altas de TMP-SMZ y/o una terapia de mantenimiento. El tratamiento antirretroviral combinado asociado a la recuperación inmune puede también mejorar los síntomas. El ciprofloxacino, o un régimen de pirimetamina sola o con ácido folínico, son eficaces en enfermos que no toleran las sulfamidas.

CYCLOSPORA

Cyclospora cayetanensis es un parásito coccídio parecido a *Cryptosporidium*, aunque de mayor tamaño. El organismo infecta tanto a individuos inmunocompetentes como a inmunodeficientes, y es más frecuente en niños menores de 18 meses. La patogenia y la anatomía patológica de la ciclosporiasis son similares a los de la isosporiasis. Se han observado portadores asintomáticos del organismo, pero los viajeros en los que se encuentra el organismo casi siempre presentan diarrea. Algunos brotes de ciclosporiasis se han vinculado con agua y alimentos contaminados. Entre los alimentos implicados se encuentran frambuesas, lechugas, algunos tipos de guisantes que se consumen crudos, albahaca y otros alimentos frescos. Tras su excreción fecal, los ooquistes deben esporular fuera del huésped para hacerse infecciosos. Este hallazgo explica la ausencia de transmisión de persona a persona.

Las manifestaciones clínicas de la ciclosporiasis son parecidas a las de criptosporidiosis e isosporiasis, y aparecen tras un periodo de incubación de aproximadamente 7 días. La enfermedad moderada por *Cyclospora* se caracteriza por una media de seis deposiciones al día con una duración media de 10 días (rango 3-25 días). La duración de la diarrea en personas inmunocompetentes es generalmente más

prolongada en la ciclosporiasis que en otras enfermedades producidas por protozoos intestinales. Entre los síntomas más frecuentes se incluye anorexia, agotamiento, distensión abdominal, dolor o retortijones abdominales, náuseas, dolores musculares, articulares o generalizados por todo el cuerpo, febrícula, escalofríos, dolor de cabeza y pérdida de peso. También pueden aparecer vómitos. Es rara la aparición de heces sanguinolentas. Se ha descrito un caso de enfermedad biliar. La anatomía patológica intestinal muestra inflamación con aplastamiento de la morfología de las vellosidades.

El diagnóstico se establece por identificación de los ooquistes en heces o por pruebas de diagnóstico molecular. Los ooquistes tienen forma de esferas arrugadas, de 8-10 µm de diámetro, y parecen ooquistes de *Cryptosporidium* de gran tamaño. Cada ooquiste contiene dos esporozoites, cada uno con dos esporozoitos. Los organismos pueden detectarse con una tinción ácido-alcohol resistente modificada, auramina-fenol o se tiñen con tricrómico modificado de forma menos uniforme que el *Cryptosporidium*. También pueden detectarse con tinción de fenosafranina y por autofluorescencia utilizando colorantes azul o verde intensos bajo epifluorescencia con luz ultravioleta. El análisis de múltiples muestras de heces mejora la capacidad de identificar el patógeno. No se observan leucocitos fecales. Ahora existen pruebas comercialmente disponibles con perfiles moleculares múltiples para patógenos gastrointestinales que incluyen *Cyclospora*, pudiendo llegar a ser el nuevo estándar.

El **tratamiento** de elección para la ciclosporiasis es TMP-SMZ (5 mg TMP y 25 mg SMZ/kg/dosis dos veces al día v.o. durante 7 días, máximo 160 mg TMP y 800 mg SMZ/dosis). El ciprofloxacino o la nitazoxanida son eficaces en enfermos que no toleran las sulfamidas.

MICROSPORIDIA

Los microsporidios son ubicuos e infectan a la mayoría de los grupos animales, incluyendo a los humanos. Se clasifican como hongos, y múltiples especies del filo Microsporidia se han vinculado con algún tipo de enfermedad humana, tanto en huéspedes inmunodeficientes como inmunocompetentes. Las especies más comúnmente relacionadas con enfermedad gastrointestinal son *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon intestinalis*.

Aunque todavía no es definitivo, la fuente de infección humana probablemente sea zoonótica. Como con el *Cryptosporidium*, hay preocupación por la transmisión mediante contacto profesional y de recreo con fuentes de agua contaminadas. También existen de forma potencial brotes de origen alimentario; los organismos han sido identificados en hortalizas regadas con aguas contaminadas. Se baraja la hipótesis de una transmisión vectorial, porque una de las especies, *Brachiola algerae*, generalmente infecta a los mosquitos. Finalmente, la transmisión transplacentaria ha sido documentada en animales, pero no en humanos. Una vez infectado, la división intracelular produce nuevas esporas que pueden infectar a células adyacentes, diseminarse a otros tejidos del huésped o excretarse al ambiente a través de las heces. Se han detectado esporas en la orina y en el epitelio respiratorio, lo que sugiere que también podrían ser infecciosos algunos fluidos corporales. Una vez en el ambiente, las esporas de los microsporidios permanecen infecciosas hasta 4 meses.

Inicialmente, la infección intestinal por microsporidios se había observado casi exclusivamente en enfermos con SIDA, pero ha aumentado la evidencia de que es también común la infección en individuos inmunocompetentes. La diarrea asociada a microsporidios es intermitente, muy abundante, acuosa y sin sangre. Pueden aparecer retortijones abdominales y pérdida de peso; es infrecuente la existencia de fiebre. Las infecciones por microsporidios se pueden asociar también a queratitis estromal y encefalitis. También se han informado casos de enfermedad diseminada que incluyen más órganos, como hígado, corazón, riñón, vejiga, tracto biliar, pulmón, sistema muscular y senos.

Los microsporidios se tiñen con un tricrómico modificado, hematoxilina-eosina, Giemsa, Gram, ácido peryódico de Schiff y tinciones ácido-alcohol resistentes, pero pueden pasar desapercibidos a menudo a causa de su pequeño tamaño (1-5 µm) y por la ausencia de inflamación asociada en los tejidos circundantes. La microscopía electrónica sigue siendo el método de referencia para su detección. Hay disponible una prueba de inmunofluorescencia. Los Centros de Prevención y Control de Enfermedades ofrecen la identificación molecular de *Enterocytozoon bieneusi*, *Encephalitozoon intestinalis*, *Encephalitozoon hellem* y *Encephalitozoon cuniculi* utilizando pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) especie específicas.

No hay un **tratamiento** probado para las infecciones intestinales por microsporidios. El albendazol (dosis en adultos, 400 mg dos veces al día v.o. durante 3 semanas; para niños 7,5 mg/kg de peso [máximo 400 mg/dosis] dos veces al día v.o.) suele ser eficaz en la infección por *E. intestinalis*,

pero no en las infecciones causadas por algunas especies de microsporidios. La fumagilina (dosis en adultos, 20 mg tres veces al día v.o. durante 2 semanas) fue eficaz en un pequeño estudio controlado realizado en adultos con infección por *E. bieneusi*, y el tratamiento tópico con este compuesto también ha resultado eficaz en pacientes adultos infectados por VIH con queratoconjuntivitis. Actualmente, la fumagilina no está disponible en Estados Unidos. En las infecciones digestivas se deberían emplear cuidados de soporte con hidratación, corrección de los trastornos electrolíticos y nutrición cuando esté indicado clínicamente. La mejoría de la infección subyacente por VIH con tratamiento antivírico intenso también mejora los síntomas de las microsporidiosis.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

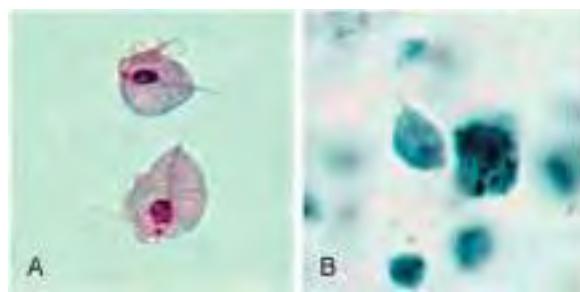


Fig. 310.1 Trofozoitos de *Trichomonas vaginalis* teñidos con Giemsa (**A**) y con hematoxilina férrica (**B**). (De los Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory identification of parasites of public health concern. *Trichomoniasis* [página web]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/dpdx/trichomoniasis/index.html>.)

Capítulo 310

Tricomoniasis (*Trichomonas vaginalis*)

Edsel Maurice T. Salvana y Robert A. Salata

La tricomoniasis está causada por el parásito protozoario *Trichomonas vaginalis*. Es la segunda enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. La vulvovaginitis es la forma sintomática de la enfermedad, pero *T. vaginalis* también está relacionada con enfermedad inflamatoria pélvica, pérdida de la gestación, prostatitis crónica y riesgo incrementado de la transmisión del VIH.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año se producen más de 276 millones de casos nuevos de tricomoniasis, siendo la infección de transmisión sexual no viral más frecuente globalmente. La mayoría de los hombres y hasta un 30% de las mujeres están asintomáticos. Aunque la enfermedad es fácil de tratar, las secuelas de la infección sin tratamiento siguen siendo causa de morbilidad debido a la alta tasa de reinfección en las parejas sin tratar, a la falta de reconocimiento de los casos asintomáticos y a la poca sensibilización al diagnóstico.

La tricomoniasis es la infección parasitaria más frecuente en Estados Unidos, con un total de 3,7 millones de casos y aproximadamente 1,1 millón de nuevas infecciones cada año. *T. vaginalis* es aislado en más del 60% de las parejas femeninas de un hombre infectado y en el 70% de las parejas sexuales de una mujer infectada. La tricomoniasis vaginal es muy rara antes de la menarquia. Su presencia en niños pequeños debería hacer sospechar un **abuso sexual**.

La tricomoniasis puede ser transmitida a los neonatos durante su paso a través del canal del parto infectado. La infección en estos casos suele ser autolimitada, pero se han descrito casos raros de vaginitis neonatal e infección respiratoria.

PATOGENIA

T. vaginalis es un parásito protozoario flagelado anaerobio. Las secreciones vaginales infectadas contienen de 10^1 a 10^5 o más protozoos/ml. *T. vaginalis* tiene forma piriforme y exhibe motilidad característica en sacudida en el montaje en fresco (fig. 310.1). Se reproduce por fisión binaria. Existe solo como **células vegetativas**; no se han descrito formas quísticas. *T. vaginalis* daña células y tejidos del huésped mediante numerosos mecanismos. Diferentes tipos de moléculas de adhesión permiten la unión de *T. vaginalis* a las células del huésped. El lipoglicano Tv es un glucoconjungado de superficie que se une a la galectina 1 y 3 y desempeña un papel imprescindible en la adhesión, patogénesis y respuesta inmune. Además, es posible que cientos de proteínas de membrana, proteínas BspA y tetraspaninas estén implicadas en la unión celular. Algunas de estas proteínas se encuentran en vesículas exosomas, junto con una alta concentración de oligonucleótidos ARN, los cuales parecen favorecer la posterior adhesión. Esta adhesión es un prerrequisito para la citólisis, y una vez que el parásito se ha unido, secreta hidrolasas, proteasas y moléculas citotóxicas que destruyen o alteran la integridad de las células del huésped. *Trichomonas* es altamente dependiente de hierro para su crecimiento y metabolismo, y se

ha comprobado que los ARNm cisteína proteinasa interactúan con otras proteínas del parásito para la regulación postranscripcional en ausencia de proteínas reguladoras de hierro, las cuales están presentes en otros eucariotas. Esta dependencia de hierro puede, en parte, explicar la preferencia de *T. vaginalis* por infectar a mujeres debido a la alta concentración de hierro durante la menstruación. El genoma de *T. vaginalis* es muy grande, con múltiples secuencias repetitivas y transposones con más de 60.000 genes, así como seudogenes aparentemente no funcionales pero que se transcriben. Se cree que este número inusualmente extenso de elementos genéticos tiene una función adaptativa, existiendo diferentes expresiones genéticas en respuesta a diferentes condiciones, dando al organismo una gran flexibilidad para la supervivencia.

En las infecciones que tienen éxito se ha observado que el parásito consigue que la migración de los macrófagos y la producción de citocinas esté reducida. Inicialmente como respuesta a la infección se producen anticuerpos y linfocitos específicos frente al parásito, pero no se consigue una inmunidad protectora duradera, posiblemente también debido a la degradación de los anticuerpos por parte de las proteasas cisteínicas parasitarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación en mujeres es de 5-28 días. Los síntomas pueden empezar o empeorar con la menstruación. La mayoría de las mujeres infecadas con el tiempo desarrolla síntomas, aunque hasta un tercio permanecen asintomáticas. Los síntomas y signos más comunes incluyen flujo vaginal espumoso, grisáceo, copioso y de mal olor, irritación vulvovaginal, disuria y dispareunia. El examen físico puede revelar una secreción espumosa con eritema vaginal y hemorragias cervicales («cérvix en fresa»). La secreción tiene habitualmente un pH mayor de 4,5. Es inusual el malestar abdominal y debe conllevar una evaluación de una enfermedad inflamatoria pélvica (v. cap. 146).

Muchas infecciones en hombres son asintomáticas. Los hombres sintomáticos suelen tener disuria y secreción uretral escasa. *Trichomonas* ocasionalmente causa epididimitis, que incluye prostatitis y ulceración superficial del pene. La infección suele ser autolimitada y se resuelve espontáneamente en el 36% de los hombres. *Trichomonas* ha sido relacionada como causa de uretritis recurrente o recidivante y puede ser aislada en el 3-20% de las uretritis no gonocócicas en hombres. Los fracasos en la terapia estándar para gonococia y *Chlamydia* son tratados frecuentemente con terapia contra *Trichomonas*.

DIAGNÓSTICO

La identificación de *Trichomonas* se puede realizar en la secreción vaginal mediante microscopía de una extensión en fresco. Se estima que esta técnica tiene una sensibilidad del 35-60% comparada con el cultivo y las técnicas de ácidos nucleicos. Aunque *Trichomonas* se ve a veces en la prueba de Papanicolaou y en la orina, estos métodos no se consideran pruebas fiables de la enfermedad. El examen en fresco de material obtenido con asa de platino de la uretra anterior puede revelar el microorganismo en el 50-90% de los hombres infectados. La prueba de referencia para la detección del organismo es el cultivo, pero está siendo cada vez más reemplazada por las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, que son por lo menos igual de sensibles. La prueba APTIMA TV (Hologic/Gen-Probe Inc., Marlborough, MA) y la prueba BD ProbeTec TV Q[®] DNA Amplificado (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) son pruebas NAAT aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) que están dis-

ponibles comercialmente tanto para hombres como para mujeres. Xpert TV (Cepheid Inc., Sunnyvale, CA) es un prueba de ácidos nucleicos basada en cartucho que está aprobada por la FDA, pero solamente para su uso en orina, y con hisopos de muestras endocervicales y vaginales en mujeres. Dos kits de diagnóstico rápido, Affirm VP III (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD) y el test rápido de *Trichomonas* OSOM (Sekisui Diagnostics, Lexington, MA), han recibido la aprobación de la FDA para su utilización en mujeres y permiten obtener los resultados en 45 minutos y 10 minutos, respectivamente. A los pacientes con *T. vaginalis* se les debe realizar un cribado de otras enfermedades de transmisión sexual. Se han desarrollado formatos de diagnóstico rápido basados en ácidos nucleicos para múltiples enfermedades de transmisión sexual que incluyen *Trichomonas*, y se encuentran en fase de ensayos clínicos.

COMPLICACIONES

La tricomoniasis no tratada ha sido asociada con enfermedad inflamatoria pélvica, parto pretermínio, recién nacidos de bajo peso, endometritis, salpingitis y celulitis del manguito vaginal. La asociación entre tricomoniasis e infertilidad es relativamente débil, pero existen algunas evidencias de que la coinfección con otras infecciones de transmisión sexual aumenta el riesgo global de enfermedad inflamatoria pélvica. La infección por *T. vaginalis* incrementa el riesgo de adquisición y transmisión del VIH. En los individuos infectados por el VIH, la tricomoniasis se asocia con una mayor carga viral en la secreción vaginal y el semen, así como con niveles más elevados de linfocitos infectados en los fluidos urogenitales.

TRATAMIENTO

En Estados Unidos se utilizan el metronidazol y el tinidazol; en otros países solo se emplea el ornidazol. Ambos, metronidazol (dosis única de 2 g v.o. en adolescentes y adultos; como régimen alternativo, 500 mg dos veces al día v.o. durante 7 días) y tinidazol (dosis única de 2 g v.o. en adolescentes y adultos), se utilizan como primera línea de tratamiento. Para niños infectados antes de la adolescencia, el régimen recomendado es metronidazol, 15 mg/kg/día en 3 dosis v.o. durante 7 días; el uso de tinidazol no está aprobado en niños pequeños. Para pacientes infectados por el VIH, el protocolo de 7 días de metronidazol es superior y el recomendado por encima del protocolo de una única dosis. El gel tópico de metronidazol no es eficaz cuando se usa como la única terapia, pero disminuye los síntomas en individuos con infección grave cuando se emplea conjuntamente con la terapia oral. Las parejas sexuales deben tratarse simultáneamente para prevenir la reinfección. Múltiples ensayos comparativos han valorado la eficacia entre dosis única/ciclo corto de metronidazol y dosis única de tinidazol, y demuestran la no inferioridad o eficacia superior del tinidazol. El tinidazol es más caro que el metronidazol y en general se reserva para fracasos de tratamiento o intolerancia al metronidazol. Un número reducido de pacientes con hipersensibilidad grave a los nitroimidazoles ha sido tratado con supositorios intravaginales de ácido bórico, nitazoxanida y paromomicina con distintos porcentajes de éxito.

Se han publicado fracasos de tratamiento con metronidazol, a pesar de que la mala respuesta se puede superar con altas dosis del fármaco. Las recomendaciones como segunda línea de tratamiento incluyen un ciclo de 7 días con metronidazol, 500 mg dos veces al día, o bien una dosis única de tinidazol. Si este tratamiento fracasa, se recomienda metronidazol o tinidazol a 2 g diarios durante 5 días. Posteriormente fracasos en el tratamiento deben remitirse a un especialista en enfermedades infecciosas y pueden requerir pruebas de sensibilidades, disponibles en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. El metronidazol no ha demostrado ser teratogénico durante el embarazo en humanos, pero actualmente está clasificado como fármaco de categoría C. Un metaanálisis Cochrane anterior demostró la asociación entre el parto prematuro y el tratamiento de la infección por *T. vaginalis* asintomática con metronidazol en el embarazo. Otros estudios no han detectado efectos adversos asociados al tratamiento con metronidazol en este grupo de pacientes. El tratamiento de la tricomoniasis sintomática en el embarazo debe sopesarse frente a los posibles riesgos, especialmente en pacientes sintomáticos, y puede disminuir el riesgo de transmisión perinatal.

PREVENCIÓN

La prevención de la infección por *T. vaginalis* se logra mediante el tratamiento de todas las parejas sexuales de una persona infectada y con los programas de prevención de todas las enfermedades de transmisión sexual (v. cap. 146). No hay vacuna disponible y la profilaxis farmacológica no está recomendada.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 311

Leishmaniasis (*Leishmania*)

Peter C. Melby

Las leishmaniasis son un grupo diverso de enfermedades provocadas por un protozoo intracelular parásito del género *Leishmania*, que se transmite mediante el flebotomo llamado *mosca de la arena*. Se conocen muchas especies de *Leishmania* causantes de enfermedad en humanos, que afectan a la piel y a las superficies mucosas, y a los órganos reticuloendoteliales (tabla 311.1). La infección cutánea suele ser localizada y leve, pero puede producir desfiguración estética. En muy pocas ocasiones, la infección cutánea se disemina o afecta de un modo general a la piel. La infección mucosa y visceral se asocia con morbilidad y mortalidad significativas.

ETIOLOGÍA

Los organismos del género *Leishmania* son miembros de la familia Trypanosomatidae, que incluye dos subgéneros, *Leishmania* (*Leishmania*) y *Leishmania* (*Viannia*). El parásito es dimórfico y existe como flagelado promastigote en el insecto vector y como aflagelado amastigote que reside y se replica en los fagocitos mononucleares del huésped vertebrado. En el vector, *mosca de la arena*, el promastigote en forma procíclica no infecciosa pasa a un estado metacíclico infeccioso (fig. 311.1). En esta transición son fundamentales los cambios que tienen lugar en los polisacáridos terminales del *lipofosfoglucano* de superficie, que permiten la migración anterior de los parásitos desde el intestino medio de la mosca hasta la boca y su inoculación al huésped durante la picadura. El lipofosfoglucano metacíclico también desempeña un papel importante en la entrada y supervivencia de *Leishmania* en las células del huésped. Ya dentro del macrófago, el promastigote se transforma en amastigote y reside y se replica dentro del fagolisosoma. El parásito es resistente al medio ácido y hostil del macrófago, y eventualmente rompe la célula y sale para infectar a otros macrófagos. Los macrófagos infectados tienen menos capacidad de iniciar y responder a una reacción inflamatoria, lo que proporciona al parásito intracelular un aislamiento seguro.

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que las leishmaniasis afectan a 10-20 millones de personas en las regiones endémicas tropicales y subtropicales de todos los continentes, excepto Australia y la Antártida (fig. 311.2). Las distintas formas de la enfermedad tienen diferentes causas, características epidemiológicas, transmisión y distribución geográfica. Puede producirse de forma esporádica en una región endémica o en focos epidémicos. Con raras excepciones, los microorganismos de *Leishmania* que provocan el cuadro cutáneo no desencadenan la enfermedad visceral.

La *leishmaniasis cutánea localizada* (LCL) en el Viejo Mundo se debe a *L. (Leishmania) major* y *L. (L.) tropica* en el norte de África, Oriente Medio, Asia central y el subcontinente indio. *L. (L.) aethiopica* causa LCL y *leishmaniasis cutánea difusa* (LCD) en Kenia y Etiopía. En el Nuevo Mundo, *L. (L.) mexicana* causa LCL en la región que abarca desde el sur de Texas hasta América Central. *L. (L.) amazonensis*, *L. (L.) pifanoi*, *L. (L.) garnhami* y *L. (L.) venezuelensis* originan LCL en Sudamérica, la cuenca amazónica y desde allí hacia el norte. Estos parásitos también pueden provocar LCD. Los miembros del subgénero *Viannia* (*L. [V.] braziliensis*, *L. [V.] panamensis*, *L. [V.] guyanensis* y *L. [V.] peruviana*) son causa de LCL y *leishmaniosis mucosa* (LM) en el norte de Argentina, y desde allí hacia el norte, a Centroamérica. Algunas especies, sobre todo *L. (V.) braziliensis*, en escasas ocasiones provocan *leishmaniasis diseminada* (LD). La *leishmaniasis visceral* (LV) en el Viejo Mundo se debe a *L. (L.) donovani* en Kenia, Sudán, India, Pakistán y China, y a *L. (L.) infantum* en la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Asia central. *L. tropica* es una causa poco frecuente de infección visceral en Oriente Medio y en India. La LV en el Nuevo Mundo se debe a *L. (L.) infantum* (antiguamente también llamada *L. chagasi*), que se distribuye desde México (rara) hasta América Central y del Sur. Las *L. infantum* pueden causar LCL en ausencia de infección visceral con esta misma distribución geográfica.

El mantenimiento de *Leishmania* en la mayoría de las zonas endémicas se debe a la transmisión a través de un ciclo **zoonótico**. En general, las cepas dermotrópicas del Viejo y Nuevo Mundo se mantienen con los roedores como reservorios, en tanto que los perros domésticos suelen ser

Tabla 311.1 Características clínicas y epidemiológicas de las principales especies de *Leishmania*

	SUBGÉNERO	FORMA CLÍNICA	HALLAZGOS CLÍNICOS PRINCIPALES	PROGRESIÓN NATURAL	GRUPOS DE RIESGO	RESERVORIO PRINCIPAL	O REGIONES DE ALTA CARGA	PAÍSES ESTIMADA EN TODO EL MUNDO	INCIDENCIA ANUAL
<i>Leishmania donovani</i> *	<i>Leishmania</i>	LV, LDPK	Fiebre persistente, esplenomegalia, pérdida de peso y anemia en LV; lesiones maculares, papulares o nodulares múltiples no dolorosas en LDPK	LV es mortal en los siguientes 2 años; las lesiones de LDPK son autocurativas hasta el 85% de los casos en África, pero raramente en Asia	Predominantemente en adolescentes y adultos jóvenes para LV; niños pequeños en Sudán y sin factores de riesgo claramente establecidos en LDPK	Humanos	India, Bangladesh, Etiopía, Sudán y Sudán del Sur	50.000-90.000 casos de LV; se desconoce el número de casos de LDPK	50.000-90.000 casos de LV; se desconoce el número de casos de LDPK
<i>Leishmania tropica</i> *	<i>Leishmania</i>	LC, LR, raramente LV	Lesiones secas ulceradas; no dolorosas y frecuentemente múltiples	Lesiones de LC a menudo autocurativas en el plazo de 1 año	No están bien definidos los grupos de riesgo	Humanos, pero existen focos zoonóticos	Mediterráneo oriental, Oriente Medio, noreste y sur de África	200.000-400.000 de LC	200.000-400.000 de LC
<i>Leishmania aethiopica</i> *	<i>Leishmania</i>	LC, LCD, LCDs, LC oronasal	Lesiones nodulares cutáneas localizadas; ocasionalmente oronasal; raramente ulceradas	Autocurativas excepto en LCD, en 2-5 años	Evidencias limitadas; adolescentes	Damanes (hiracoideos)	Etiopía, Kenia	20.000-40.000 LC	20.000-40.000 LC
<i>Leishmania major</i> *	<i>Leishmania</i>	LC	Necrosis rápida, úlceras húmedas múltiples, inflamación intensa	Autocurativas en >50% de los casos en los siguientes 2-8 meses; las lesiones múltiples se curan lentamente y dejan cicatrices importantes	No están bien definidos los grupos de riesgo	Roedores	Irán, Arabia Saudí, norte de África, Oriente Medio, Asia central, este de África	230.000-430.000 LC	230.000-430.000 LC
<i>Leishmania infantum</i> *	<i>Leishmania</i>	LV, LC	Fiebre persistente y esplenomegalia en LV; habitualmente nódulos únicos con mínima inflamación en LC	LV es mortal en 2 años; las lesiones de LC son autocurativas en 1 año y aportan inmunidad	Niños <5 años y adultos inmunodeprimidos; niños mayores y adultos jóvenes en casos de LC	Perros, liebres, humanos	China, sur de Europa, Brasil y Sudamérica para LV y LC; América Central para LC	6.200-12.000 casos de LV en el Viejo Mundo y 4.500-6.800 casos en el Nuevo Mundo; el número de casos de LC es desconocido	6.200-12.000 casos de LV en el Viejo Mundo y 4.500-6.800 casos en el Nuevo Mundo; el número de casos de LC es desconocido
<i>Leishmania mexicana</i> †	<i>Leishmania</i>	LC, LCD, LCDs	Lesiones ulceradas, únicas o múltiples	A menudo autocurativas en 3-4 meses	No están bien definidos los grupos de riesgo	Roedores, marsupiales	Sudamérica	Número limitado de casos, incluidos en el total de casos de LC del Nuevo Mundo, 187.200-300.000‡	Número limitado de casos, incluidos en el total de casos de LC del Nuevo Mundo, 187.200-300.000‡
<i>Leishmania amazonensis</i> †	<i>Leishmania</i>	LC, LCD, LCDs	Lesiones ulceradas, únicas o múltiples	No bien descrito	No están definidos los grupos de riesgo	Zarigüeyas, roedores	Sudamérica	Número limitado de casos, incluidos en el total de casos de LC del Nuevo Mundo, 187.200-300.000‡	Número limitado de casos, incluidos en el total de casos de LC del Nuevo Mundo, 187.200-300.000‡
<i>Leishmania braziliensis</i> †	<i>Viannia</i>	LC, LMC, LCD, LR	Las lesiones ulceradas pueden progresar a la forma mucocutánea; los ganglios linfáticos locales son palpables antes y cuando aparecen las lesiones	Puede ser autocurativa en 6 meses; el 2,5% de los casos progresa a LMC	No están bien definidos los grupos de riesgo	Perro, humanos, roedores, caballos	Sudamérica	La mayoría de los 187.200-300.000 casos de LC del Nuevo Mundo	La mayoría de los 187.200-300.000 casos de LC del Nuevo Mundo
<i>Leishmania guyanensis</i> †	<i>Viannia</i>	LC, LCDs, LMC	Lesiones ulceradas, únicas o múltiples que pueden progresar a la forma mucocutánea; ganglios linfáticos palpables antes y cuando aparecen las lesiones	Puede ser autocurativa en 6 meses	No están bien definidos los grupos de riesgo	Zarigüeyas, perezosos, osos, hormigueros	Sudamérica	Número limitado de casos, incluidos en el total de casos de LC del Nuevo Mundo, 187.200-300.000‡	Número limitado de casos, incluidos en el total de casos de LC del Nuevo Mundo, 187.200-300.000‡

*Leishmaniasis del Viejo Mundo.

†Leishmaniasis del Nuevo Mundo.

‡Las estimaciones son de todas las leishmaniasis del Nuevo Mundo, donde *Leishmania brasiliensis* supone la gran mayoría de los casos.

LC, leishmaniasis cutánea; LCD, leishmaniasis cutánea difusa; LCDs, leishmaniasis mucocutánea; LMC, leishmaniasis recidivante; LR, leishmaniasis cutánea diseminada; LL, leishmaniasis dérmica post-kala-azar; LV, leishmaniasis visceral.

Adaptada de Burza S, Croft SL, Boelaert M: Leishmaniasis, Lancet 392:951-966, 2018 (Table 1).

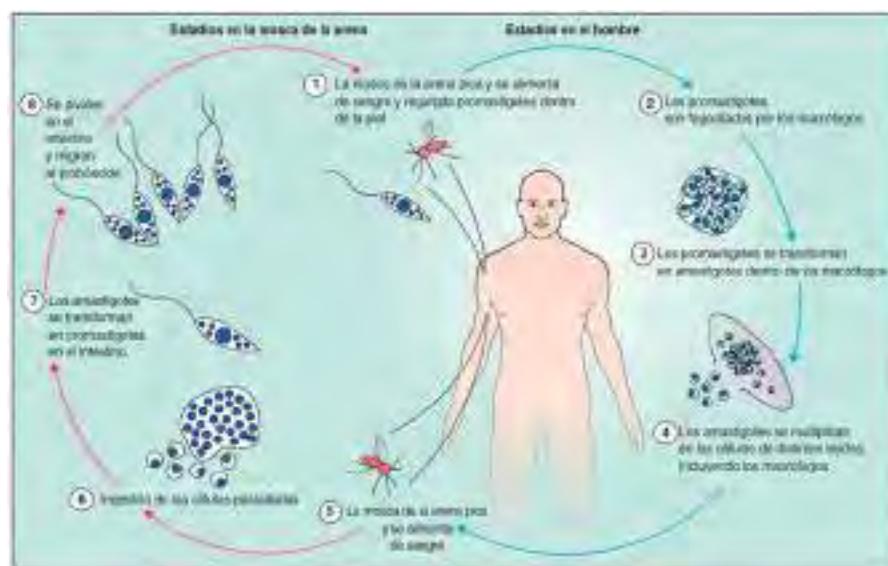


Fig. 311.1 Ciclo de vida de *Leishmania*. (De Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, et al: Cutaneous leishmaniasis, Lancet Infect Dis 7:581-596, 2007, Fig 5.)

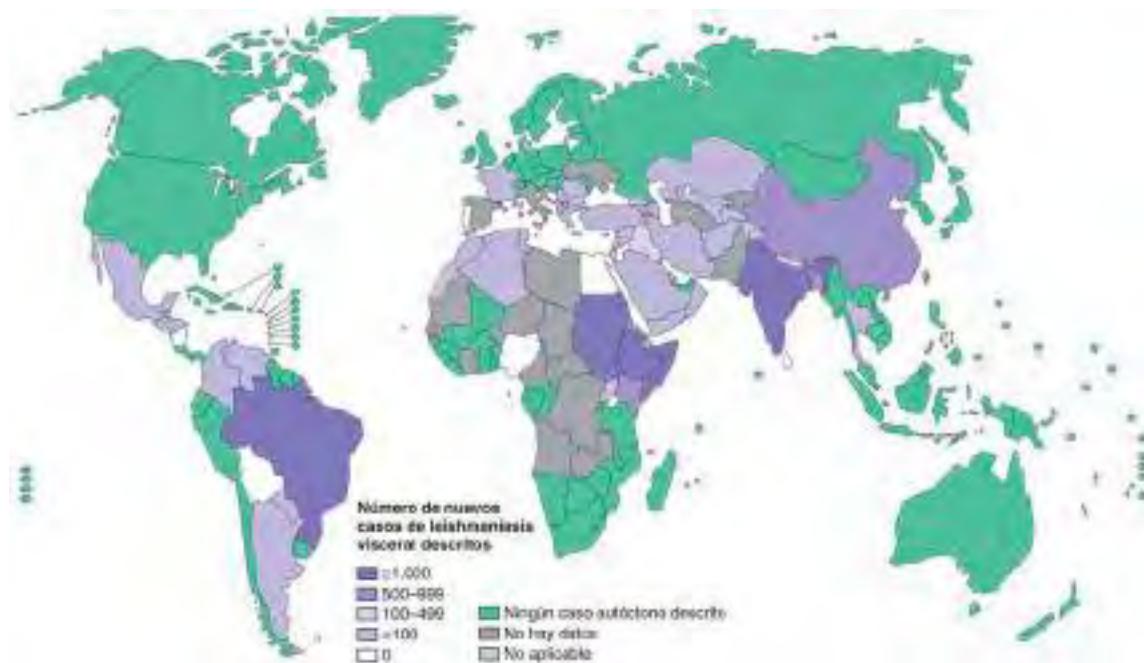


Fig. 311.2 Situación endémica de la leishmaniasis visceral en todo el mundo en 2016. (De la Organización Mundial de la Salud: Recognizing neglected tropical diseases through changes on the skin: a training guide for front-line health workers, Geneva, 2018, OMS.)

el reservorio de *L. infantum*. La transmisión entre el reservorio y la mosca de la arena está muy adaptada a las características ecológicas específicas de la región endémica. Las infecciones en humanos se producen cuando sus actividades los sitúan en contacto con el ciclo zoonótico. La transmisión **antroponótica**, en la que los humanos son los presuntos reservorios para la transmisión vectorial, se produce en algunas áreas urbanas de Oriente Medio y Asia central con *L. tropica*, y en la India y Sudán con *L. donovani*. Se han publicado casos de transmisión congénita de *L. donovani* o *L. infantum*.

Hay un resurgir de casos de leishmaniasis en muchos focos endémicos, así como en nuevos focos. Decenas de miles de casos de LCL ocurren en brotes en Siria y Kabul, Afganistán; y en India y Sudán se han producido epidemias graves de LV que han causado más de 100.000 muertes. La LV es la más prevalente entre los más pobres, con viviendas de calidad inferior que contribuyen a la transmisión vectorial y desnutrición que lleva a un

aumento de la susceptibilidad del huésped. La aparición de leishmaniasis en nuevas áreas es el resultado de: 1) notable movimiento de población hacia áreas endémicas, en general debido al desarrollo industrial o agrario o a la recolección de madera; 2) aumento de la población reservorio y/o vector como consecuencia del desarrollo agrario o del cambio climático; 3) incremento de la transmisión antroponótica debido a la rápida urbanización de algunos focos, y 4) aumento de moscas de la arena como resultado de la disminución de los programas de control del vector.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El análisis histopatológico de las lesiones en la LCL y en la LD muestra una intensa inflamación granulomatosa crónica de la epidermis y la dermis con relativamente pocos amastigotes. Ocasionalmente, pueden verse neutrófilos e incluso microabscesos. Las lesiones de LCD se caracterizan por una densa infiltración con macrófagos vacuolados que contienen abundantes

amastigotes. La LM se caracteriza por una intensa reacción granulomatosa con llamativa necrosis tisular, que puede incluir al hueso o al cartílago adyacentes. En la LV se produce una destacada hiperplasia de las células reticuloendoteliales del hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos. En los histiocitos y las células de Kupffer se observan abundantes amastigotes. En la enfermedad avanzada es frecuente la producción de infartos esplénicos, necrosis centrolobular y infiltración grasa del hígado, los elementos normales de la médula son reemplazados por histiocitos parasitados y aparece fagocitosis eritrocitaria.

PATOGENIA

Los mecanismos de inmunidad celular determinan la resistencia o susceptibilidad a la infección por *Leishmania*. La resistencia está mediada por interleucinas (IL-12) que generan la expansión de linfocitos T colaboradores tipo 1 (Th1); con la inducción de activación macrofágica clásica (M1) y la destrucción parasitaria por interferón γ. La susceptibilidad se relaciona con la expansión de células Th2 productoras de IL-4 y/o con la producción de IL-10 y factor de crecimiento transformante β, los cuales son inhibidores de macrófagos mediante destrucción parasitaria y generación de células T reguladoras y macrófagos activados alternativamente (M2). Los pacientes con LM presentan una hiperrrespuesta inmunitaria celular que podría contribuir a la destrucción tisular en esta forma de enfermedad. Los pacientes con LCD o LV activa muestran una respuesta inmunitaria celular específica contra *Leishmania* reducida o nula, con llamativa producción de IL-10, pero estas respuestas se recuperan tras un tratamiento adecuado.

En las áreas endémicas, se puede identificar a las personas con infección subclínica mediante una respuesta de hipersensibilidad cutánea de tipo tardío positiva contra抗原os de *Leishmania* (**prueba cutánea de Montenegro**) o mediante la producción inducida por抗原os de interferón γ en una prueba de sangre completa. La infección subclínica ocurre con más frecuencia que la enfermedad cutánea activa o visceral. Factores del **huésped** (genética, enfermedades concomitantes, estado nutricional), del **parásito** (virulencia, tamaño del inóculo) y posiblemente factores específicos del **vector** (genotipo, constituyentes inmunomoduladores de la saliva) influyen en la expresión de la enfermedad como infección subclínica o activa. En las áreas endémicas, la prevalencia de positividad de la prueba cutánea aumenta con la edad, mientras que la incidencia de enfermedad clínica disminuye con esta, lo que indica que la inmunidad se adquiere a lo largo de la vida. Las personas con enfermedad activa previa o infección subclínica son generalmente inmunes a infecciones posteriores; sin embargo, la infección latente puede ocasionar enfermedad activa si el paciente se immunodeprime.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las diferentes formas de la enfermedad difieren en cuanto a sus causas, características epidemiológicas, transmisión y distribución geográfica.

Leishmaniasis cutánea localizada

La LCL (**botón de Oriente**) puede afectar a personas de cualquier edad, pero en muchas regiones endémicas los niños suelen ser las principales víctimas. Puede presentarse como una o varias lesiones papulares, nodulares, en placas o ulceradas localizadas generalmente en la piel expuesta, como la cara o las extremidades (fig. 311.3). En raros casos se han registrado más de 100 lesiones. Las lesiones suelen comenzar como una pequeña pápula en el lugar de la picadura producida por la mosca de la arena, que crece hasta 1-3 cm de diámetro y que puede ulcerarse a lo largo de semanas o meses. La úlcera no es dolorosa, y está rodeada por un borde nítido, indurado y eritematoso. No hay supuración, a menos que se desarrolle una sobreinfección bacteriana. Las lesiones causadas por *L. major* y *L. mexicana* suelen curarse espontáneamente a los 3-6 meses, y dejan una cicatriz deprimida. Las lesiones producidas por *L. mexicana* en la oreja, llamadas **úlcera del chiclero**, porque eran frecuentes entre los cultivadores de chicle en México y Centroamérica, suelen seguir un curso crónico destructivo. En general, las lesiones por las especies de *L. (Viannia)* tienden a ser más grandes y crónicas. Las linfadenopatías regionales y los nódulos o cordones linfáticos subcutáneos palpables, de aspecto esporotrocoide, también son frecuentes en los pacientes infectados por organismos del subgénero *Viannia*. Si las lesiones no se infectan secundariamente, no suele haber más complicaciones, aparte de la cicatriz residual.

Leishmaniasis cutánea difusa

La LCD es una forma rara de leishmaniasis causada por organismos del complejo *L. mexicana* en el Nuevo Mundo y *L. aethiopica* en el Viejo Mundo. La LCD se manifiesta como grandes máculas, pápulas, nódulos o placas no



Fig. 311.3 Enfermedad cutánea. **A**, Infección del Viejo Mundo (*Leishmania major*) adquirida en Irak; obsérvense cinco lesiones papulares y nodulares en el cuello. **B**, Infección del Nuevo Mundo (*Leishmania panamensis*) en Colombia; la lesión puramente ulcerativa es característica de la enfermedad del Nuevo Mundo. **C**, Infección ya curada en el enfermo mostrado en **B**, 70 días después de un tratamiento con antimoniato de meglumina durante 20 días; obsérvese el fino tejido cicatricial sobre una plana capa de piel reepitelizada. (**A**, Por cortesía de P. Wein. **B**, Por cortesía de J. Soto. **A-C**, Modificada de Murray HW, Berman JD, Davies CR, et al: *Advances in leishmaniasis*, Lancet 366:1561-1577, 2005.)

ulcerados que afectan a áreas extensas de piel y que se asemejan a una lepra lepromatosa. Se ven afectadas con más frecuencia la cara y las extremidades. Estos pacientes son anérgicos a la prueba cutánea de Montenegro y se piensa que, bajo esta forma grave de leishmaniasis cutánea, subyace un defecto inmunológico.

Leishmaniasis diseminada

En casos raros, los parásitos pueden diseminarse (probablemente por vía hematogena) en un huésped inmunocompetente desde una lesión primaria para provocar un LD. Esto se define por la presencia de más de 10 lesiones (normalmente centenares) que afectan al menos a dos áreas de la piel no contiguas. La LD se ha atribuido a menudo a *L. (V.) braziliensis*. Las lesiones son generalmente úlceras o pápulas inflamatorias, a diferencia de las lesiones nodulares y en forma de placa de la LCD, y alrededor de un tercio de los pacientes tiene afectación mucosa.

Leishmaniasis mucosa

La LM (**espundia**) es una manifestación rara pero grave de leishmaniasis que se produce como resultado de las metástasis hematogena en la mucosa nasal u orofaríngea de una infección cutánea. En general se debe al complejo *L. (Viannia)*. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con lesiones mucosas tuvo lesiones cutáneas activas en los 2 años precedentes, pero la LM puede no desarrollarse hasta muchos años después de la resolución de la lesión primaria. Esta leishmaniasis se da en menos del 5% de los individuos que tienen o han tenido una LCL causada por *L. (V.) braziliensis*. Los pacientes con LM a menudo presentan afectación nasal con congestión, rinorrea y epistaxis recurrente. La afectación orofaríngea y laringea es menos común, pero se asocia con una elevada morbilidad. En etapas tardías se produce destrucción marcada de los tejidos blandos, el cartílago e incluso el hueso, lo que provoca deformaciones visibles de la nariz o boca, perforaciones septales nasales y estrechamiento de la tráquea con obstrucción respiratoria.

Leishmaniasis visceral

La LV (**kala-azar**) afecta en líneas generales a los niños menores de 5 años en América y en la región mediterránea (*L. infantum*), y a los niños mayores y adultos jóvenes en África y Asia (*L. donovani*). Tras la inoculación del parásito por la mosca de la arena, el niño puede presentar una infección completamente asintomática o una enfermedad oligosintomática, que puede resolverse de manera espontánea o evolucionar hacia un kala-azar. Los niños con infección **asintomática** son transitoriamente seropositivos, pero no muestran evidencia clínica de la enfermedad. Los niños **oligosintomáticos** tienen leves síntomas constitucionales (malestar, diarrea intermitente, poca tolerancia al esfuerzo) y fiebre intermitente; la mayoría presenta una ligera hepatomegalia. La mayoría de estos niños se cura sin tratamiento, pero aproximadamente un 25% de ellos evoluciona a kala-azar activo a los 2-8 meses. En escasas



Fig. 311.4 Leishmaniasis visceral (*Leishmania donovani*) en el estado de Bihar, India. **A**, Hepatoesplenomegalia y emaciación en un hombre joven. **B**, Niños con marcas de quemaduras sobre el bazo o el hígado aumentados de tamaño, como consecuencia de inútiles remedios aplicados por un chamán local. (**A**, Por cortesía de D. Sacks. **B**, Por cortesía de R. Kenney. **A** y **B**, Modificada de Murray HW, Berman JD, Davies CR, et al: *Advances in leishmaniasis*, Lancet 366:1561-1577, 2005.)

ocasiones se han descrito períodos de incubación extremadamente largos, de años. Durante las primeras semanas a meses de enfermedad, la fiebre es intermitente, presentan debilidad y falta de energía, y el bazo comienza a crecer. Los signos clínicos clásicos son fiebre elevada, hepatoesplenomegalia marcada y caquexia grave, y se suelen desarrollar a los 6 meses del inicio de la enfermedad, aunque en algunas series un 20% de los pacientes presentó un curso clínico rápido, de 1 mes (fig. 311.4). En la fase terminal del kala-azar, la hepatoesplenomegalia es masiva, hay una gran pérdida de peso, la pancitopenia es pronunciada y aparecen ictericia, edema y ascitis. La anemia puede ser lo suficientemente grave como para precipitar una insuficiencia cardiaca. Los episodios de sangrado son frecuentes, especialmente la epistaxis. Las fases finales se suelen complicar con infecciones bacterianas secundarias, causa frecuente de muerte. La infección a edades jóvenes, coinfecciones con el VIH y la malnutrición pueden constituir factores de desarrollo de una forma de rápida evolución de LV activa. Sin tratamiento específico para la leishmaniasis, más del 90% de los pacientes fallece, siendo este porcentaje del 4-10% en los enfermos tratados. En áreas endémicas, la LV es una causa conocida de linfohistiocitosis hemofagocítica.

La LV es una infección oportunista asociada con la **infección por VIH**. La mayoría de los casos se ha dado en el sur de Europa y en Brasil, a menudo como consecuencia del uso de agujas compartidas entre usuarios de drogas ilícitas por vía parenteral, pero potencialmente podrían darse más casos a medida que las regiones endémicas de LV y VIH convergen. La leishmaniasis también puede ser el resultado de la reactivación de una infección subclínica crónica. Con frecuencia se produce una presentación clínica atípica de LV en los pacientes infectados por el VIH, con una afectación predominante del tubo digestivo y ausencia de la típica hepatoesplenomegalia.

Un pequeño porcentaje de pacientes tratados previamente por una LV tendrá lesiones cutáneas difusas, un proceso conocido como **leishmaniasis dérmica post-kala-azar**. Estas lesiones pueden aparecer durante o poco tiempo después del tratamiento (en África), o hasta varios años después (en India). Las lesiones de la leishmaniasis dérmica post-kala-azar son hipopigmentadas, eritematosas o nodulares y suelen afectar a la cara y al torso. Pueden persistir desde algunos meses hasta muchos años.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los pacientes con leishmaniasis cutánea o LM no presentan resultados de pruebas complementarias alterados, a menos que sufran una infección bacteriana secundaria. Los hallazgos asociados con el kala-azar clásico son: anemia (hemoglobina, 5-8 mg/dl), trombocitopenia, leucopenia (2.000-3.000 células/ μ l), elevación de transaminasas hepáticas e hiperglobulinemia (más de 5 g/dl), que es debida en su mayor parte a inmunoglobulina G.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Algunas de las enfermedades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de LCL son: esporotricosis, blastomicosis, cromomicosis, lobomicosis, tuberculosis cutánea, infección atípica por micobacterias, lepra, ectima, sífilis, framibia y neoplasias. Algunas infecciones, como sífilis, framibia terciaria, histoplasmosis y paracoccidioidomicosis,

así como sarcoidosis, granulomatosis con poliangitis, granuloma de la línea media, sarcoidosis y carcinomas, presentan también características clínicas similares a la LM. Se debe sospechar con firmeza la posibilidad de LV en pacientes con fiebre prolongada, abatimiento, caquexia, marcada esplenomegalia, hepatomegalia, pancitopenia e hipergammaglobulinemia que hayan tenido la posibilidad de exposición en un área endémica. Este mismo cuadro clínico también puede confundirse con paludismo, fiebre tifoidea, tuberculosis miliar, esquistosomiasis, brucellosis, absceso amebiano hepático, mononucleosis infecciosa, linfomas y leucemias.

DIAGNÓSTICO

Se debe sospechar LCL ante el desarrollo de una o varias lesiones únicas o múltiples lentamente progresivas, no dolorosas, nodulares o ulceradas de un paciente con exposición potencial en un área endémica.

Las pruebas serológicas para LM y LCL generalmente tienen poca sensibilidad y especificidad, y no son muy útiles. Las pruebas serológicas con enzimoinmunoanálisis, inmunofluorescencia indirecta o aglutinación directa son muy útiles en la LV debido a la gran cantidad de anticuerpos antileishmania. Una prueba inmuno Cromatográfica con tira que emplea un antígeno recombinante (K39) tiene una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 80-90% y 95%, respectivamente, para la LV. Las pruebas de diagnóstico serológico son positivas solo en la mitad de los pacientes coinfestados por VIH.

El diagnóstico definitivo de leishmaniasis se establece demostrando la presencia de amastigotes en las muestras tisulares o aislando el parásito en cultivo. Los **amastigotes** pueden identificarse en cortes de tejidos, aspirados o frotis teñidos con Giemsa en la mitad de los casos de LCL, pero rara vez en las lesiones de LM. El **cultivo** de una biopsia o aspirado, empleando agar sangre bifásico Novy-McNeal-Nicolle, es positivo solo en aproximadamente un 65% de los casos cutáneos. La identificación de parásitos en frotis, cortes histológicos o en cultivos se consigue con más frecuencia en la LCD que en la LCL. En los pacientes con VL, los resultados de los frotis, aspirados o cultivos de material esplénico, ganglionar o médula ósea suelen ser diagnósticos. La **aspiración esplénica**, realizada por personal experimentado, tiene una sensibilidad diagnóstica mayor, pero rara vez se realiza en Estados Unidos debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas. Un cultivo positivo permite determinar la especie del parásito, en general con isoenzimaanálisis en un laboratorio de referencia, lo que puede tener significado pronóstico y terapéutico.

TRATAMIENTO

No está indicado el tratamiento antileishmania en la LCL no complicada, causada por cepas con una elevada tasa de resolución espontánea y autocuración (*L. major*, *L. mexicana*). Deben recibir tratamiento las lesiones extensas, muy inflamadas o localizadas en lugares en los que la cicatrización daría lugar a una discapacidad (cerca de una articulación) o a una desfiguración estética (cara, oreja), así como las que afectan a vasos linfáticos o que no empiezan a curarse al cabo de 3-4 meses. Las lesiones cutáneas de las que se sospeche o se sepa que estén causadas por miembros del subgénero *Viannia* (Nuevo Mundo) deben ser tratadas, dada la baja tasa de curación espontánea y el riesgo potencial de desarrollar enfermedad mucosa. De la misma forma, han de recibir tratamiento los pacientes con lesiones por *L. tropica* (Viejo Mundo), que en líneas generales son crónicas y no se curan. Todos los pacientes con LV o LM deben ser tratados.

Los **compuestos antimoniales** pentavalentes (estibogluconato sódico [Pentostam, GlaxoSmithKline, Uxbridge, Reino Unido] y el **antimoniato de meglumina** [Glucantime, Aventis, Strasbourg, Francia]) han sido los fármacos esenciales en el tratamiento de la leishmaniasis durante más de 40 años. Estos fármacos tienen eficacia, toxicidad y pautas similares. Actualmente, la dosis recomendada de **estibogluconato sódico** (disponible en Estados Unidos a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta, GA) es de 20 mg/kg/día i.v. o i.m., durante 20 días (LCL y LCD) o 28 días (LM y LV). Los pacientes con lesiones cutáneas graves, LM, LDC, LD o LV, pueden requerir varios ciclos de tratamiento. La respuesta clínica inicial comienza a la semana de tratamiento, pero la curación clínica completa (reepitelización y cicatrización en LCL y LM, y regresión de la esplenomegalia y normalización de las citopenias en la LV) no suele ser evidente hasta pasadas varias semanas o meses después de finalizado el tratamiento. En la década de los noventa, eran frecuentes tasas de curación con esta pauta del 90-100% en LCL, 50-70% en LM y 80-100% en LV, pero la falta de respuesta al tratamiento, sobre todo en niños, ha llegado a ser muy común en algunas partes de la India, este de África y algunas regiones de Latinoamérica.

Las recidivas son habituales en los pacientes que carecen de una respuesta inmunitaria celular antileishmania eficaz (LCD o los coinfectados por VIH). Los efectos secundarios del tratamiento con antimoniales son dependientes de dosis y duración, y en general incluyen fatiga, artralgias y mialgias (50%), molestias abdominales (30%), elevación de transaminasas (30-80%), elevación de amilasa y lipasa (casi el 100%), cambios hematológicos sutiles (discreto aumento de leucocitos, hemoglobina y plaquetas) (10-30%) y cambios inespecíficos de la onda T o en el electrocardiograma (30%). La muerte súbita por toxicidad cardiaca es extremadamente rara y se asocia con dosis muy elevadas de antimoniales pentavalentes.

La **anfotericina B desoxicoloato** y las formulaciones lipídicas de anfotericina son muy útiles en el tratamiento de la LV, LM o LD, y en algunas regiones han reemplazado a los antimoniales como primera línea de tratamiento, sobre todo en pacientes con VIH. Sin embargo, el coste prohibitivo de estos fármacos impide usarlos en muchas regiones de escasos recursos del planeta. La anfotericina B desoxicoloato, a dosis de 0,5-1,0 mg/kg cada día o en días alternos durante 14-20 dosis, logró una tasa de curación de LV cercana al 100%, pero a menudo se observó toxicidad renal por anfotericina B. Las formulaciones lipídicas son especialmente atractivas, ya que el fármaco se concentra en el sistema reticuloendotelial y es menos nefrotóxico. La anfotericina B liposomal es muy eficaz, con tasas de curación del 90-100% de la LV en niños inmunocompetentes, algunos de los cuales eran refractarios al tratamiento antimonal. La **anfotericina B liposomal** (Amdisome, Gilead Sciences, Foster City, CA) ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de LV con una dosis recomendada en *pacientes inmunocompetentes* de 3 mg/kg en los días 1-5, 14 y 21 (dosis total 21 mg/kg), y debe ser considerada de primera línea terapéutica en Estados Unidos. El tratamiento en *pacientes inmunodeprimidos* debería ser prolongado (dosis total recomendada 40 mg/kg). En India se ha demostrado que el tratamiento con una dosis alta única de anfotericina B liposomal (10 mg/kg) fue eficaz (aproximadamente, 95% de eficacia), pero menos en África oriental (58% de eficacia).

El tratamiento parental de LV con el aminoglucósido **paromomicina** (aminosidina) tiene una eficacia similar (95%) a la de la anfotericina B en India. Un protocolo combinado de estibogluconato sódico y paromomicina para ahorrar dosis fue utilizado eficazmente en África oriental. La **miltefosina**, un alquilfosfolípido activador de membrana, ha sido aprobado recientemente como el primer tratamiento oral para LV, con una tasa de curación del 80-90% en pacientes con esta enfermedad en India, cuando se administró por vía oral en dosis de 50-100 mg/día durante 28 días (o 2,5 mg/kg en niños menores de 12 años). La miltefosina está indicada en las infecciones cutáneas causadas por *L. braziliensis*, *L. guyanensis* y *L. panamensis*, en la enfermedad mucosa por *L. braziliensis* y en la enfermedad visceral por *L. donovani*. Los efectos adversos gastrointestinales fueron frecuentes, pero no requirieron la interrupción del tratamiento. Se ha descrito una elevada frecuencia de recaídas (hasta un 20%) en niños tratados con miltefosina. Se está investigando de forma activa sobre regímenes de tratamiento combinado para reducir las dosis en la LV. El tratamiento de la LCL con fármacos orales ha obtenido resultados modestos. El ketoconazol ha sido eficaz en el tratamiento de adultos con LCL causada por *L. major*, *L. mexicana* y *L. panamensis*, pero no por *L. tropica* o *L. braziliensis*. La administración de dosis altas (hasta 8 mg/kg/día durante 4-8 semanas) de fluconazol ha resultado eficaz para tratar la LCL en estudios realizados en el Nuevo y el Viejo Mundo; sin embargo, la experiencia en niños pequeños es limitada. En enfermos americanos con LCL tratados con miltefosina a dosis de 2,5 mg/kg/día por vía oral durante 20-28 días se obtuvo una eficacia del 70-90%. El tratamiento de LCL por vía tópica con una crema de paromomicina ha sido eficaz en determinadas áreas tanto del Viejo Mundo como de América. Se hace claramente necesario un mayor esfuerzo para el desarrollo de nuevos fármacos y ensayos clínicos dirigidos al tratamiento de las leishmaniasis, especialmente en niños.

PREVENCIÓN

Las medidas de protección personales deben incluir evitar la exposición a las moscas de la arena nocturnas y, si fuese necesario, emplear repelentes de insectos y mosquiteras impregnadas de permetrina. Allí donde se produce transmisión peridomiciliaria, la pulverización comunal residual con insecticida ha tenido cierto éxito en reducir la prevalencia de leishmaniasis, pero los efectos a largo plazo son difíciles de mantener. El control o la eliminación de los huéspedes reservorios infectados (p. ej., perros domésticos seropositivos) ha tenido un efecto positivo limitado. Allí donde se sospeche transmisión antroponótica, como en el sur de Asia, el diagnóstico y tratamiento precoz de los casos, así como el control de los vectores, son medidas esenciales para

intentar su eliminación. Algunas vacunas han demostrado ser eficaces en modelos experimentales; la vacunación de humanos y perros domésticos podría desempeñar un papel importante en el control de la leishmaniasis en el futuro.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 312

Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño; complejo *Trypanosoma brucei*)

Edsel Maurice T. Salvana y Robert A. Salata

Sesenta millones de personas en 36 países tienen alto riesgo de infección por el complejo *Trypanosoma brucei*, agente causante de la enfermedad del sueño. También se conoce como **tripanosomiasis africana humana (TAH)**. Esta enfermedad está restringida al África subsahariana, el rango del vector de la mosca tse-tse. Esta es una enfermedad asociada a la pobreza extrema y de la que se observa un incremento cada vez mayor en las zonas rurales remotas. La TAH aparece en dos formas geográfica y clínicamente distintas. *Trypanosoma Brucei gambiense* causa una infección crónica que dura años y afecta predominantemente a gente que vive en África occidental y central (**enfermedad del sueño africana occidental, tripanosomiasis gambiense**). *Trypanosoma brucei rhodesiense* es una zoonosis que provoca una enfermedad aguda que dura varias semanas y que afecta habitualmente a los residentes del este y el sur de África (**enfermedad del sueño africana oriental, tripanosomiasis rodesiense**).

ETIOLOGÍA

La TAH es una enfermedad transmitida por vectores causada por protozoos extracelulares, flagelados cinetoplástidos de dos subespecies de *Trypanosoma brucei*. Es transmitida a los humanos a través de la picadura de *Glossina*, comúnmente conocida como **mosca tse-tse**.

Habitualmente, los humanos contraen la TAH oriental cuando se aventuran desde las ciudades hasta las áreas rurales para visitar los bosques o la ganadería, y destaca la importancia de los reservorios zoonóticos en esta enfermedad. La forma occidental se contrae cerca de los asentamientos y requiere una población vectora pequeña, y por eso resulta particularmente difícil de erradicar. Si bien los reservorios animales se producen, estos son menos importantes para la TAH africana oriental, y el mantenimiento de la infección sigue siendo una infección crónica en los huéspedes humanos.

CICLO VITAL

Trypanosoma brucei pasa por varias etapas de desarrollo en el huésped insecto y en el mamífero. Después de la ingestión de la sangre, formas no proliferativas del parásito **cortas y rechonchas** se transforman en el intestino del insecto en formas procíclicas. Estas formas procíclicas proliferan para, finalmente, transformarse en epimastigotes, que luego se convierten en formas infectivas metacíclicas que migran a las glándulas salivales del insecto. El ciclo vital dentro de la mosca tse-tse es de 15-35 días. En la inoculación del mamífero huésped, la forma metacíclica prolifera en formas **largas y delgadas** en la sangre y los vasos linfáticos; eventualmente penetra en el sistema nervioso central (SNC). Estas formas delgadas aparecen en oleadas en la sangre periférica; a cada oleada le sigue una crisis febril y anuncia la formación de una variante antigenica. Una vez que se ha alcanzado una densidad crítica de formas delgadas

por un mecanismo de quorum, la mayoría en formas no proliferativas rechonchas que son ingeridas por *Glossina*, empieza un nuevo ciclo vital. Algunas formas delgadas permanecen para mantener la infección en el huésped humano.

Se ha descrito la transmisión directa a humanos, bien verticalmente a los niños o de forma mecánica mediante el contacto con las partes infectadas de la boca de la mosca tse-tse durante la alimentación.

EPIDEMIOLOGÍA

La TAH es un problema de salud pública en el África subsahariana. Se da en la región entre las latitudes 14° norte y 29° sur, que corresponde aproximadamente a la zona donde las precipitaciones anuales crean unas condiciones climatológicas óptimas para que la mosca *Glossina* prospere. En 2009, y como consecuencia de los esfuerzos de control intensivos liderados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de casos nuevos de TAH se redujo por debajo de 10.000. En 2015, el número descendió a 2.804 casos, con un 84% de ellos en la República Democrática del Congo. Existe el objetivo de eliminar la tripanosomiasis gambiana como un problema de salud pública en 2030.

La infección por *T. brucei rhodesiense* se limita al tercio oriental del área endémica del África tropical, que se extiende desde Etiopía hasta las fronteras del norte de Sudáfrica. *T. brucei gambiense*, responsable de un 98% de los casos de TAH, está presente principalmente en la mitad occidental de la región endémica del continente. La TAH rodesiana, que tiene un curso agudo y con frecuencia mortal, reduce en gran medida las posibilidades de transmisión de la mosca tse-tse. La capacidad de *T. brucei rhodesiense* de multiplicarse rápidamente en la sangre e infectar a otras especies de mamíferos ayuda a mantener su ciclo vital.

PATOGENIA

En el sitio de picadura de *Glossina*, los antígenos salivales de la mosca, péptidos y proteínas favorecen un microambiente inmunotolerante que facilita la invasión del parásito. Los parásitos metacíclicos inoculados se transforman en la forma delgada, que rápidamente se divide por fisión binaria. Los parásitos, junto con la correspondiente inflamación, los restos celulares y los productos metabólicos pueden dar lugar al desarrollo de un nódulo duro, doloroso y rojo conocido como **chancro del tripanosoma**. Se sigue de la diseminación al sistema sanguíneo y linfático, con la subsiguiente localización en el SNC. Los hallazgos histopatológicos en el cerebro se corresponden con una meningoencefalitis, con infiltrado linfocitario y mangúitos perivasculares en las membranas. La aparición de células de la **mórula** de Mott (células grandes, similares a fresas, supuestamente derivadas de las células plasmáticas) es un hallazgo característico de la enfermedad crónica.

Los mecanismos subyacentes de la virulencia en la TAH no están completamente descifrados, pero parecen estar mediados por una interrelación compleja entre factores del tripanosoma, del huésped y de la *Glossina*. *T. brucei gambiense* secreta una glucoproteína específica, la TgsGP, mientras que *T. brucei rhodesiense* expresa una proteína conocida como proteína asociada a la resistencia del suero (SRA), que interactúa con la apolipoproteína L-1 (ApoL1), en suero humano. Los tripanosomas también secretan moléculas biológicamente activas del huésped que pueden reducir la respuesta inmune. Por ejemplo, se aumenta mucho la producción de adenilato ciclase de *T. brucei* (TbAdC) cuando un tripanosoma es fagocitado por los macrófagos, lo que provoca un pico en las concentraciones de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), la cual posteriormente activa la proteína cinasa del macrófago y corta la producción de TNF- α , actuando como un caballo de Troya y disminuyendo la respuesta inmune. Otra molécula, la cinesina de cadena larga derivada de *T. brucei* (TbKHC1), disminuye la producción de nitrógeno del huésped, reduciendo la respuesta proinflamatoria y provocando un incremento en la producción de poliaminas de este, las cuales son nutrientes esenciales para el parásito. Otras moléculas derivadas del parásito están implicadas en la modulación de la respuesta de las células B y de los macrófagos, especialmente en infecciones crónicas, lo que ocasiona una situación de inmunotolerancia que permite la proliferación del agente, sin matar al huésped. Aunque se ha descrito extensamente que la variación antigenica de la **glucoproteína de superficie variable (VSG)** de los tripanosomas es un factor importantísimo para evitar la inmunidad adquirida durante la infección, la VSG también inhibe la activación del complemento y la agregación mediadas por anticuerpos, facilitando el establecimiento y mantenimiento de la infección. La VSG es secretada ampliamente, sobre todo en el momento de parasitemia máxima, y puede servir como un señuelo para los anticuerpos y para el factor de complemento, desviando la respuesta inmune frente a los tripanosomas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las presentaciones clínicas varían no solo porque hay dos subespecies de organismos, sino también por las diferentes respuestas del huésped en las áreas de población indígena endémica y en los recién llegados o visitantes. Los visitantes generalmente sufren más síntomas agudos, pero los casos no tratados mortales son inevitables para nativos y visitantes por igual. Los síntomas generalmente se dan dentro de las 2-3 semanas de la infección. Los síndromes clínicos de la TAH son el chancre tripanosómico, estadio hemolinfático y estadio meningoencefálico.

Chancro tripanosómico

El sitio de picadura de la mosca tse-tse debe ser la primera característica de presentación. Un nódulo o chancre (3-4 cm) aparece a los 2-3 días y, en el curso de 1 semana, se convierte en un nódulo doloroso, duro y rojo rodeado de un área de eritema e inflamación. Los nódulos se ven habitualmente en las extremidades inferiores y a veces también en la cabeza. Se resuelven espontáneamente en aproximadamente 2 semanas, sin dejar ninguna cicatriz.

Estadio hemolinfático (estadio 1)

La presentación más común que exhibe la TAH aguda se produce a la vez que la invasión del torrente sanguíneo por los parásitos, a las 2-3 semanas de la infección. Los pacientes habitualmente se presentan con episodios irregulares de fiebre, cada uno de una duración de hasta 7 días, acompañados de cefalea, sudoración y linfadenopatías generalizadas. Los ataques pueden estar separados por intervalos libres de síntomas de días e incluso semanas. Las **linfadenopatías** indoloras no adheridas son más comunes en los ganglios cervicales posteriores y supraclaviculares, y son uno de los signos constantes, particularmente en la forma gambiense. Una característica de la tripanosomiasis en los caucásicos es la presencia de **máculas** irregulares, no pruriginosas y eritematosas, las cuales pueden aparecer un tiempo después del primer episodio febril, generalmente a las 6-8 semanas. La mayoría de las máculas tiene una zona central normal, dando a la erupción un aspecto circinado. La **erupción** se ve principalmente en el tronco y es evanescente, desaparece en una localización para luego aparecer en otra. El análisis de sangre durante este estadio puede mostrar anemia, leucopenia con monocitosis y niveles elevados de immunoglobulina M. Las manifestaciones cardíacas de la TAH también han sido descritas, pero, en general, se limitan a anomalías electrocardiográficas no específicas de la onda ST-T. Las características histopatológicas muestran un infiltrado linfomonohistiocítico en el intersticio, y no hay penetración en las células miocárdicas, a diferencia de la tripanosomiasis americana (v. cap. 313). No se ha descrito progresión de la patología a insuficiencia cardiaca congestiva y la perimielitis es habitualmente autolimitada.

Estadio meningoencefálico (estadio 2)

Los síntomas y signos neurológicos son inespecíficos, incluyen irritabilidad, insomnio y ansiedad irracional e inexplicable con cambios frecuentes de humor y personalidad. Los síntomas neurológicos pueden preceder a la invasión del SNC por los organismos. En las infecciones no tratadas por *T. brucei rhodesiense*, la invasión del SNC ocurre a las 3-6 semanas y está asociada con episodios recurrentes de cefalea, fiebre, debilidad y signos agudos de toxemia. La muerte se produce en 6-9 meses como resultado de una infección secundaria o insuficiencia cardiaca.

En la TAH gambiense, los síntomas cerebrales aparecen después, durante los 2 años que siguen a los síntomas agudos. Un incremento de la somnolencia durante el día e insomnio durante la noche refleja la progresión continua de la infección y puede acompañarse de anemia, leucopenia y pérdida de masa muscular. La meningoencefalitis difusa y crónica sin síntomas localizados es la forma que se refiere como **enfermedad del sueño**. La somnolencia y la tendencia incontrolable al sueño son las características principales de este estadio de la enfermedad y se convierten en casi continuos en estadios terminales. El temblor y la rigidez con paso torpe y atáxico sugieren la participación de los ganglios basales. Las alteraciones psicóticas aparecen en alrededor de un tercio de los pacientes no tratados. Mientras que la mayoría de las infecciones no tratadas son mortales, en casos raros, los individuos permanecen asintomáticos, eliminan la parasitemia y llegan a ser seronegativos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo puede ser establecido en estadios tempranos por el examen en fresco de una gota gruesa, el cual permite visualizar las formas móviles activas (fig. 312.1). La TAH puede también detectarse en sangre usando una variedad de técnicas sensibles, como frótis de la capa leucocitaria cuantitativos y resinas de miniintercambio aniónico. La **prueba rápida de aglutinación para tripanosomiasis (CATT)** es de valor

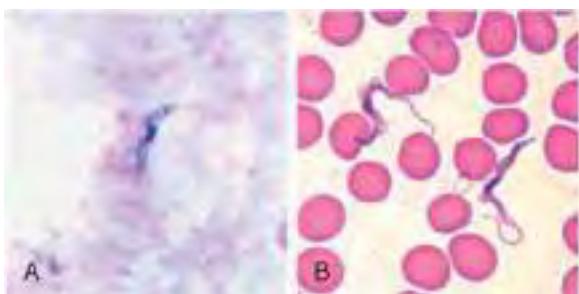


Fig. 312.1 Tripomastigotes de *Trypanosoma brucei* sp. en gota gruesa teñida con Giemsa (**A**) y el frotis de sangre teñido con Wright-Giemsa (**B**). (De los Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory identification of parasites of public health concern. *Trypanosomiasis, African* [página web], 2018. Disponible en: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisafrican/index.html>.)

para fines epidemiológicos y en el cribado de *T. brucei gambiense*. El frotis seco teñido con Giemsa debe ser examinado para detallar las características morfológicas de los organismos. Si la gota gruesa o el frotis de capa leucocitaria es negativo, las técnicas de concentración pueden ayudar. La punción-aspiración de un ganglio linfático agrandado puede ser usada para obtener material para el examen parasitológico. Si es positivo, se debe examinar el líquido cefalorraquídeo (LCR) en busca de organismos. La presencia de tripanosomas o 5 o más leucocitos/ μ l, o ambos, indica una enfermedad en estadio 2. Si no se identifican tripanosomas en el líquido cefalorraquídeo, algunos autores recomiendan emplear de 10 a 20 leucocitos/ μ l como punto de corte para el diagnóstico de la enfermedad tardía. Las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa han resultado muy sensibles y específicas, pero necesitan un laboratorio con dotación avanzada. Se han desarrollado y validado pruebas de amplificación isotérmica mediadas por asa. Y también algunas pruebas de bajo coste estable, muy específicas y rápidas, como la Sero-Strip HAT y la Sero-K-SeT HAT, que detectan anticuerpos específicos frente a los tripanosomas y pueden resultar útiles como herramienta diagnóstica sobre el terreno cuando el interés se desplaza del control a la eliminación. Otras áreas de investigación activa en el diagnóstico incluyen nuevos biomarcadores, perfiles de citocinas, proteómica y polisomnografía, que están siendo utilizados no solo para identificar la enfermedad, sino también para diferenciar los distintos estadios.

TRATAMIENTO

La elección de los quimioterápicos para el tratamiento depende de la etapa de la infección y de los organismos causantes.

Tratamiento del estadio 1

Las formas hematogénas de ambas TAH, rodesiense y gambiense, pueden ser tratadas con suramina o con pentamidina, las cuales son mejor toleradas que los fármacos del estadio 2 o de la enfermedad del SNC, pero están asociadas con riesgos importantes de toxicidad. La **suramina** es un derivado naftaleno polisulfatado simétrico dado como una solución al 10% para administración intravenosa. Una **dosis de prueba** (10 mg para niños; 100-200 mg para adultos) se administra inicialmente para detectar reacciones idiosincrásicas de shock y colapso. En las inyecciones intravenosas siguientes, la dosis es de 20 mg/kg (máximo 1 g), administrada en los días 1, 3, 7, 14 y 21. La suramina es nefrotóxica, y por ello se deben realizar análisis de orina antes de cada dosis. Una marcada proteinuria, sangre o cilindros son una contraindicación a la hora de continuar con suramina. La resistencia es rara, pero ha sido descrita.

La **pentamidina iesenheimeri** (4 mg/kg/día i.m. durante 7-10 días, diarios o en días alternos) se concentra a altos niveles en los tripanosomas y es

altamente tripanocida. Es mejor tolerado que la suramina, pero conlleva un riesgo significativo de hipoglucemia, nefrotoxicidad, hipotensión, leucopenia y elevación de enzimas hepáticas. Debido a su potencia, larga vida media y toxicidad, el curso de tratamiento corto es el deseable y está siendo estudiado.

Tratamiento del estadio 2

El tratamiento del estadio tardío de *T. brucei gambiense* ha sufrido notables cambios como consecuencia de los esfuerzos de los programas de la OMS y de la donación de grandes cantidades de fármacos tripanosomicidas, como la eflornitina, la pentamidina, la suramina y el nifurtimox. La combinación de **eflornitina y nifurtimox** (NECT) es el tratamiento de elección para la infección por *T. brucei gambiense* del SNC. Este régimen no es inferior a la monoterapia con eflornitina y la duración es menor. En el tratamiento combinado se emplean 400 mg/kg/día de eflornitina cada 12 horas i.v. durante 7 días, junto con 15 mg/kg/día de nifurtimox cada 8 horas v.o. durante 10 días. Si no se dispone de nifurtimox, es posible administrar eflornitina en monoterapia en una dosis de 400 mg/kg/día cada 6 horas i.v. durante 14 días. Las reacciones adversas con este régimen incluyen fiebre, hipertensión y convulsiones, y el tratamiento combinado con eflornitina y nifurtimox se asocia a episodios menos frecuentes.

El **melsoprol** es un compuesto del arsénico y es el único tratamiento eficaz para la enfermedad por *T. brucei rhodesiense* tardía. El tratamiento en niños se inicia a 0,36 mg/kg una vez al día i.v., con dosis escalonadas de forma gradual cada 1-5 días hasta 3,6 mg/kg una vez al día i.v.; el tratamiento habitualmente son 10 dosis (18-25 mg/kg dosis total). El tratamiento en adultos es con melsoprol 2-3,6 mg/kg diario i.v. durante 3 días; y después de 1 semana, 3,6 mg/kg una vez al día i.v. durante 3 días, repetido después de 10-21 días. Un régimen alternativo es 2,2 mg/kg una vez al día durante 10 días. Las guías recomiendan 18-25 mg/kg totales a lo largo de 1 mes. Reacciones como fiebre, dolor abdominal y dolor de pecho son raras, pero pueden ocurrir durante la administración o poco después de esta. Los efectos tóxicos graves incluyen la encefalopatía y la dermatitis exfoliativa.

La dificultad en la administración intravenosa, los efectos adversos graves y la aparición de resistencias farmacológicas han llevado a la investigación para encontrar mejores fármacos antitripanosomiales. Dos fármacos orales, el **feixinidazol** y el **benzoxaborol**, son muy prometedores y actualmente están en ensayos clínicos.

También se están realizando esfuerzos por reducir la toxicidad del melsoprol aumentando su hidrosolubilidad.

PREVENCIÓN

No se dispone de vacuna o de tratamiento profiláctico efectivo, y resulta especialmente difícil por la variación antigenica secundaria provocada por VSG. Una inyección única con pentamidina (3-4 mg/kg i.m.) parece proteger frente a la tripanosomiasis gambiaña durante al menos 6 meses, pero la efectividad frente a la forma rodesiana es incierta.

Los programas de control del vector *Glossina* han sido esenciales para controlar la enfermedad junto con el uso de las pantallas, las trampas y las medidas. El control de la infección en los reservorios animales con la administración en masa de fármacos tripanocidas en ganado ha tenido algún éxito. Las ropas de color neutro pueden reducir picaduras. La vigilancia médica móvil de la población en situación de riesgo por personal especializado, y la estrecha colaboración entre la OMS, Médicos Sin Fronteras y los gobiernos africanos, ha desplazado la carga de la enfermedad a programas de control nacional bien organizados y financiados. Se están desarrollando y considerando técnicas transgénicas, incluyendo el empleo de **bacterias endosimbióticas**, que hagan que *Glossina* sea resistente a tripanosomas.

Se ha secuenciado el genoma completo de *T. brucei* con unos 9.000 genes. Aproximadamente, un 10% de estos genes codifica las glucoproteínas de superficie variables. Este avance ha ayudado a identificar los genes relevantes para la enfermedad y su posible prevención, así como a diseñar nuevos fármacos antitripanosomas, incluyendo aquellos con vías metabólicas diana específicas.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 313

Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas; *Trypanosoma cruzi*)

Edsel Maurice T. Salvana y Robert A. Salata

La tripanosomiasis americana, o enfermedad de Chagas, es una enfermedad por el protozoo *Trypanosoma cruzi*. El vector natural es un insecto chupador de sangre de la familia de los Reduviidae, específicamente **triatomíneos**, conocidos también como chiches salvajes, chinches asesinas, chinches besucanas o vinchucas. También puede ser transmitida por vía oral a través de comida contaminada, de forma vertical desde la madre al niño y a través de transfusiones sanguíneas y trasplante de órganos. Los signos y los síntomas de la enfermedad aguda normalmente son inespecíficos, mientras que la forma crónica está asociada con miocardiopatía o dilatación gastrointestinal (GI) o disfunción graves.

ETIOLOGÍA

La tripanosomiasis americana es causada por el *T. cruzi*, un protozoo parásito cinetoplástido flagelado. El vector principal del *T. cruzi* son insectos de la familia Reduviidae, subfamilia Triatominae, que incluyen *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* y *Panstrongylus megistus*.

CICLO VITAL

T. cruzi presenta tres fases morfológicamente reconocibles: amastigotes, tripomastigotes y epimastigotes (figs. 313.1 y 313.2). Los **amastigotes** son formas intracelulares encontradas en los tejidos de mamíferos; son esféricos, tienen un flagelo corto y crean agrupamientos con forma oval (pseudoquistes) en los tejidos infectados. Los **tripomastigotes** son las formas extracelulares no divisibles, en forma de huso, que se encuentran en la sangre, y son los responsables tanto de la transmisión de la infección al insecto vector como de la extensión de la infección célula-célula. Los **epimastigotes** se encuentran en el intestino medio del insecto vector y se multiplican en el intestino medio y recto de los artrópodos, y se diferencian a formas metacíclicas. Los **tripomastigotes metacíclicos** son la forma infecciosa en humanos y son liberados en la piel de la persona cuando el insecto defeca cerca de la zona de la picadura, entrando a través de las pequeñas lesiones existentes en la piel o en las mucosas. Una vez dentro del huésped, estos se multiplican intracelularmente como amastigotes, los cuales entonces se diferencian en el torrente sanguíneo a tripomastigotes y son liberados a la circulación cuando la célula del huésped se rompe. Los tripomastigotes sanguíneos circulan hasta que entran en otra célula huésped o son absorbidos durante la picadura de otro insecto, completando su ciclo vital.

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión natural de esta enfermedad se produce en América del Norte y del Sur, y sobre todo en la parte continental de Latinoamérica. La enfermedad puede surgir en otros lugares debido a la migración y a la transmisión a través de sangre contaminada. Los esfuerzos coordinados multilaterales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el control del vector a gran escala, la selección de donantes de sangre para prevenir la transmisión a través de transfusiones y la detección de casos y tratamiento de la infección crónica en madres infectadas y recién nacidos han detenido de forma efectiva la transmisión en diferentes áreas de América del Sur. El número de casos ha disminuido desde un pico de 24 millones en 1984 hasta una estimación actual de 6-7 millones, con alrededor de 10.000 muertes al año. La transmisión a través de vectores sigue disminuyendo en otras regiones, aunque siguen existiendo retos, como la aparición de la enfermedad en regiones nuevas que se consideraban libres de Chagas, junto con la reaparición ocasional en áreas que ya estaban controladas.

La infección se divide en dos fases principales: aguda y crónica (tabla 313.1). La **infección aguda** es asintomática hasta en un 95% de los individuos infectados, pero puede manifestarse con fiebre, linfadenopatía, organomegalia, miocarditis y meningoencefalitis. La **infección crónica** en el 60-70% de los pacientes es *indeterminada*, lo que significa que el individuo está asintomático pero tiene títulos de anticuerpos positivos. Aproximadamente, el 30% de las personas infectadas pasa a una infección crónica por *T. cruzi* y presenta síntomas. El genoma de *T. cruzi* se ha secuenciado por completo y contiene 12.000 genes, por lo que representa el más expandido de los tripanosomas, y esto posiblemente refleje la capacidad de *T. cruzi* de invadir diversos tejidos del huésped. Se ha encontrado una significativa variabilidad en el genoma y también extensas modificaciones epigenéticas de las proteínas de superficie, que probablemente contribuyan a la evasión inmune. Se han descrito seis *unidades discretas de tipificación*, conocidas como TcI a TcVI. Recientemente se ha identificado un séptimo tipo nuevo llamado TcBat. Las unidades discretas de tipificación pueden diferir según la distribución geográfica, el vector predominante y los huéspedes, y también pueden provocar manifestaciones clínicas y respuestas al tratamiento distintas.

La infección por *T. cruzi* es principalmente una zoonosis, y los humanos son huéspedes accidentales. *T. cruzi* tiene un extenso reservorio selvático y se ha aislado de numerosas especies animales. Los factores de riesgo más importantes de transmisión de la enfermedad a humanos a través del vector natural son la presencia de reservorios y vectores de *T. cruzi*, así como el nivel socioeconómico y educativo de la población. Los insectos vectores se encuentran en zonas rurales, boscosas y adquieren la infección a través de la ingestión de sangre humana o de animales parasitada con tripomastigotes circulantes.

Las condiciones de habitabilidad son muy importantes en la cadena de transmisión. La incidencia y prevalencia de la infección dependen de la adaptación de los triatomídos a las viviendas humanas, así como a la capacidad vectorial de las especies. Los reservorios animales de los redúvidos incluyen perros, gatos, ratas, zarigüeyas, cobayas, monos, murciélagos y mapaches. Los humanos incluso llegan a infectarse cuando los campos situados en zonas enzooticas comienzan a habitarse por razones agrícolas o comerciales. Se estima que aproximadamente 280.000 inmigrantes de zonas endémicas residentes en Estados Unidos están probablemente infectados por *T. cruzi*. También se ha descrito un incremento en los casos de transmisión **autóctona** en Estados Unidos que han sido confirmados con tipificación

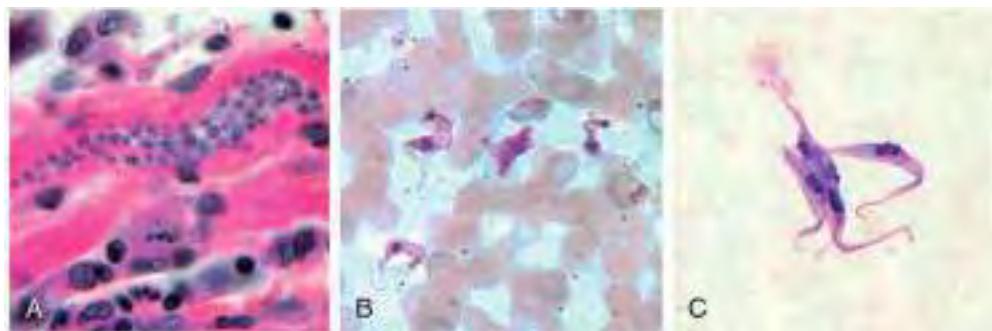


Fig. 313.1 Estadios del *Trypanosoma cruzi*. **A**, Amastigote; **B**, tripomastigote; **C**, epimastigote. (De los Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory identification of parasites of public health concern. *Trypanosomiasis, American* [página web], 2018. Disponible en: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>.)

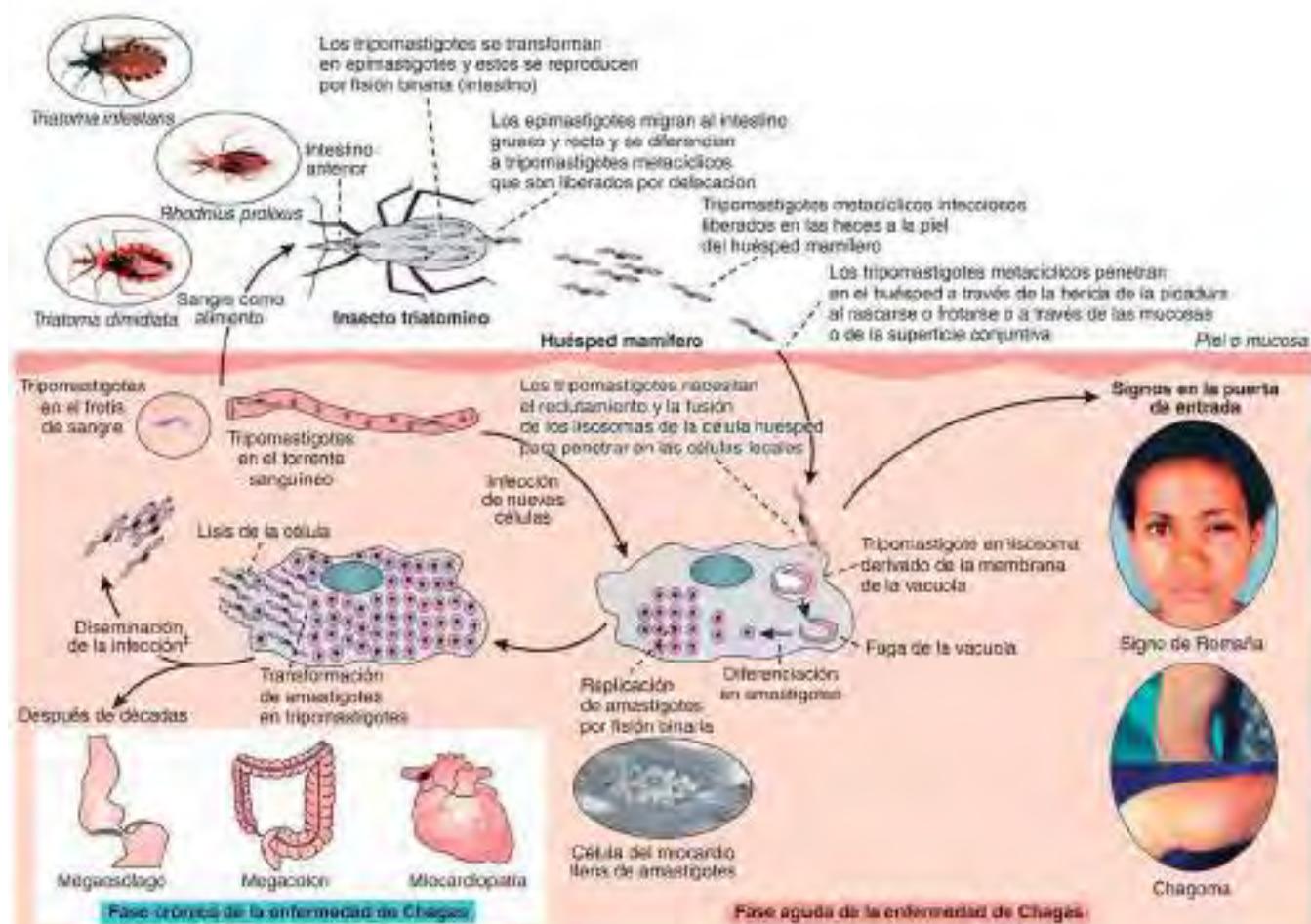


Fig. 313.2 Transmisión vectorial y ciclo vital del *Trypanosoma cruzi*. (De Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA: Chagas disease, Lancet 375:1388-1400, 2010, Fig 1.)

molecular, particularmente en California, Luisiana, Texas y Georgia, aunque el número de casos sigue siendo pequeño. Un estudio encontró que el 5,2% de los inmigrantes de Latinoamérica en Los Ángeles que tenían alteraciones en la conducción en el electrocardiograma (ECG) eran positivos a *T. cruzi*.

Los humanos pueden infectarse por vía transplacentaria; ocurre en un 10,5% de las madres infectadas y causan así la enfermedad de Chagas congénita. La infección transplacentaria se asocia con partos prematuros, aborto y placentalitis. La transmisión de la enfermedad también puede deberse a transfusiones sanguíneas de donantes asintomáticos en áreas endémicas. La tasa de seropositividad en las áreas endémicas es de hasta un 20%. El riesgo de transmisión a partir de una única transfusión de sangre de un donante chagásico es del 13-23%. El cribado de la sangre para detectar la enfermedad de Chagas se inició en Estados Unidos en 2006 y ha detectado más de 2.200 casos seropositivos desde febrero de 2017 (www.aabb.org). Otra forma reconocida de transmisión es la inyección percutánea como resultado de un accidente de laboratorio. La transmisión oral a través de **alimentos contaminados** es un método de transmisión cada vez más importante conforme los programas de control van frenando la transmisión por vectores con buenos resultados. Aunque la leche materna es una vía muy poco habitual de transmisión, se desaconseja la lactancia materna en los casos de mujeres con infección aguda hasta que reciban tratamiento.

PATOGENIA

Enfermedad aguda

En la puerta de entrada o zona de punción, se desarrolla un infiltrado de neutrófilos, linfocitos, macrófagos y monocitos. *T. cruzi* es fagocitado por los macrófagos y secuestrado en vacuolas limitadas por membranas. Los tripanosomas lisan la membrana del fagosoma y escapan al citoplasma, donde se replican. Se desarrolla una reacción tisular local, el **chagoma**, y el proceso se extiende a un ganglio linfático cercano (v. fig. 313.2). Aparecen formas

sanguíneas y el proceso se disemina. La evasión inmune y la diseminación parecen verse facilitadas por los productos de secreción de las microvesículas de los parásitos y por los exosomas procedentes de células del huésped. Estos incluyen moléculas que facilitan la adhesión parásito-huésped; pequeños ARNt que aumentan la susceptibilidad de las células del huésped a la infección; la *cruzipaína*, la cual digiere las subclases de IgG humana y facilita la invasión de la célula; y otras moléculas con diferentes funciones de los cientos de sustancias encontradas en las microvesículas y en los exosomas. El CCR5 parece desempeñar un papel dual en la gravedad de la enfermedad, ayudando al control de la infección en la fase aguda, pero favoreciendo la inflamación y el daño del tejido miocárdico cuando se regula al alza en la infección crónica. La interacción de estas citocinas y los receptores asociados explican la variabilidad en las manifestaciones de la enfermedad y la progresión a enfermedad crónica. La miocarditis aguda puede aparecer en todos los pacientes con enfermedad aguda, pero con frecuencia es asintomática y puede que se diagnostique exclusivamente en la biopsia.

Enfermedad crónica

La patogenia de la enfermedad de Chagas crónica no se conoce bien, pero recientemente se han conseguido progresos significativos utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa altamente sensible y biomarcadores luminiscentes a tiempo real en modelos animales. Probablemente, el principal mecanismo por el cual se produce la patología cardíaca sean ataques repetidos y esporádicos de **invasión tisular** a partir de una fuente persistente, posiblemente el intestino, lo que provoca infiltración linfocitaria y acumulación de fibrosis. Antes se pensaba que el mecanismo del daño cardíaco era el mimetismo molecular de antígenos del huésped por el parásito y la posterior estimulación autoinmune de los receptores neurológicos, pero este fenómeno no parece producirse sin una infección concomitante.

Tabla 313.1

Hallazgos clínicos y diagnóstico de la enfermedad de Chagas

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA		SÍGNOS/SÍNTOMAS CLÍNICOS	DIAGNÓSTICO
FORMAS AGUDAS*			
Vectorial	Países endémicos	<p>Periodo de incubación: 1-2 semanas</p> <p>Signos de la puerta de entrada: lesión cutánea indurada (chagoma) o edema palpebral (signo de Romaña)</p> <p>La mayoría de los casos son leves (95-99%) y no se reconocen</p> <p>Fiebre persistente, fatiga, linfadenopatía, esplenomegalia, erupción morbiliforme, edema</p> <p>En casos raros, miocarditis o meningoencefalitis</p> <p>Anemia, linfocitosis, concentraciones elevadas de AST/ALT</p> <p>Riesgo de mortalidad: 0,2-0,5%</p>	<p>Métodos parasitológicos directos: parasitemia permanente hasta 90 días</p> <p>Examen microscópico de sangre fresca; sangre para tinción de Giemsa y gota gruesa o preparación de capa leucocitaria</p> <p>Métodos de concentración: técnica de microhematocrito o suero precipitado (técnica de Strout)</p> <p>Pruebas de PCR</p> <p>La serología no es útil</p> <p>Métodos parasitológicos directos</p>
Congénita	En países endémicos y no endémicos	<p>Periodo de incubación: del nacimiento hasta varias semanas</p> <p>La mayoría son asintomáticas o tienen una enfermedad leve</p> <p>Partos prematuros, bajo peso al nacimiento, abortos, muerte neonatal, prematuridad</p> <p>Fiebre, ictericia, edema, hepatoesplenomegalia, dificultad respiratoria, miocarditis, meningoencefalitis</p> <p>Anemia y trombocitopenia</p> <p>Riesgo de mortalidad: <2%</p>	<p>Métodos de concentración: microhematocrito, técnica de Strout</p> <p>La microscopía directa también es útil</p> <p>PCR: la técnica más sensible</p> <p>Serología: a los 9 meses o después</p>
Oral	Áreas restringidas de países endémicos (cuenca del Amazonas) y brotes locales	<p>Periodo de incubación: 3-22 días</p> <p>Fiebre, vómitos, edema periorcular, disnea, fiebre, mialgia, postración, catarro, hepatoesplenomegalia, dolor torácico, dolor abdominal, hemorragia digestiva</p> <p>Riesgo de mortalidad: 1-35%</p>	Similar a la vectorial
Por transfusión y trasplante	En países endémicos y no endémicos	<p>Periodo de incubación: 8-160 días; fiebre persistente</p> <p>Características clínicas parecidas a las de los casos vectoriales (excluyendo los signos en la puerta de entrada)</p> <p>El riesgo de mortalidad es variable y depende de la gravedad de la enfermedad de base</p>	<p>Similar a la vectorial</p> <p>Las técnicas de PCR normalmente dan resultados positivos de días a semanas antes de que los triatomastigotes sean detectados en sangre</p> <p>En algunas circunstancias son necesarias muestras tisulares</p> <p>Métodos parasitológicos directos, como en los casos vectoriales</p> <p>Los parásitos también pueden detectarse en el LCR, en otros líquidos y en muestras tisulares</p> <p>PCR: no es útil en el diagnóstico de las reactivaciones</p> <p>Serología: indicativa de infección crónica y ayuda en casos de sospecha de la enfermedad</p> <p>Métodos parasitológicos directos, como en los casos vectoriales</p> <p>Los parásitos pueden encontrarse en muestras tisulares</p> <p>PCR: incrementos en la carga parasitaria con PCR a tiempo real en muestras seriadas podrían ser indicativos de una reactivación de alto riesgo</p>
Reactivación en pacientes VIH positivos	En países endémicos y no endémicos	<p>Se comporta como otras infecciones oportunistas</p> <p>Reactivación con <200 células CD4 por μl (sobre todo <100/μl)</p> <p>Afectación del SNC (75-90%) como lesiones únicas o múltiples ocupantes de espacio o como una meningoencefalitis necrohemorrágica grave</p> <p>Afectación cardiaca (10-55%): miocarditis, derrame pericárdico o empeoramiento de una miocardiopatía previa</p> <p>Riesgo de mortalidad: 20%</p>	<p>Métodos parasitológicos directos, como en los casos vectoriales</p> <p>Los parásitos también pueden detectarse en el LCR, en otros líquidos y en muestras tisulares</p> <p>PCR: no es útil en el diagnóstico de las reactivaciones</p> <p>Serología: indicativa de infección crónica y ayuda en casos de sospecha de la enfermedad</p> <p>Métodos parasitológicos directos, como en los casos vectoriales</p> <p>Los parásitos pueden encontrarse en muestras tisulares</p> <p>PCR: incrementos en la carga parasitaria con PCR a tiempo real en muestras seriadas podrían ser indicativos de una reactivación de alto riesgo</p>
Reactivación en otros pacientes inmunodeprimidos	En países endémicos y no endémicos	<p>Reactivación después de un trasplante o en pacientes con neoplasias hematológicas</p> <p>Características clínicas similares a las de aquellos pacientes sometidos a transfusión y aquellos con paniculitis y otros trastornos cutáneos</p> <p>El riesgo de mortalidad es variable y depende de la gravedad de la enfermedad de base y del diagnóstico temprano</p>	<p>Métodos parasitológicos directos, como en los casos vectoriales</p> <p>Los parásitos pueden encontrarse en muestras tisulares</p> <p>PCR: incrementos en la carga parasitaria con PCR a tiempo real en muestras seriadas podrían ser indicativos de una reactivación de alto riesgo</p>
FORMAS CRÓNICAS			
Indeterminada	En países endémicos y no endémicos	Asintomático	Serología: detección de IgG
Cardiaca y gastrointestinal	En países endémicos y no endémicos	<p>Radiografía torácica y ECG de 12 derivaciones normal</p> <p>Manifestaciones cardíacas: fatiga, síntope, palpitations, mareo, apoplejía; manifestaciones tardías: dolor torácico (atípico), disnea, edema, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca congestiva; alteraciones en los electros de 12 derivaciones, en las ecocardiografías o en otras pruebas de funcionalidad cardíaca</p> <p>Gastrointestinal: disfagia, regurgitación, estreñimiento grave (esófago o colon dilatado); alteraciones en la manometría esofágica, en la deglución de bario o en el enema de bario</p>	<p>PCR: baja sensibilidad</p> <p>Serología: detección de IgG</p> <p>PCR: baja sensibilidad</p>

ALT, alanino transaminasa; AST, aspartato transaminasa; ECG, electrocardiograma; LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central.

*Incluyendo reactivación en pacientes inmunodeprimidos.

T. cruzi muestra parasitismo selectivo por ciertos tejidos. Es **miotrópico** e invade las células musculares lisas, esqueléticas y cardíacas. La adhesión está mediada por receptores que se unen a glucoconjungados complementarios en la superficie de la célula huésped. La adhesión a las células cardíacas origina inflamación en el endocardio y miocardio, edema, necrosis focal en los sistemas de conducción y contráctil, periganglionitis e inflamación linfocítica. El corazón se agranda y pueden producirse trombosis endocárdica o aneurismas. Es habitual encontrar un bloqueo de rama derecha. Los tripanosomas también se adhieren a las células nerviosas y reticuloendoteliales. En los pacientes con afectación gastrointestinal, la destrucción del plexo mientérico conduce a la dilatación patológica de órganos. Los anticuerpos implicados en la resistencia a *T. cruzi* están relacionados con la fase de la infección. Los anticuerpos inmunoglobulina G, probablemente contra varios抗原s principales de superficie, median la inmunofagocitosis de *T. cruzi* por los macrófagos. Las condiciones que disminuyen la inmunidad celular aumentan la gravedad de la infección por *T. cruzi*. Cada vez se dispone de más evidencias de que los factores genéticos del huésped desempeñan un papel importante en la progresión y la gravedad de la enfermedad crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La **enfermedad de Chagas aguda** en los niños es generalmente asintomática o se asocia con un síndrome febril leve, caracterizado por malestar general, edema facial y adenopatías (tabla 313.1). Los niños suelen presentar signos de inflamación local en la puerta de entrada, lo cual recibe el nombre de **chagomas**. Aproximadamente, un 50% de los niños acude al médico con el **signo de Romaña** (edema indoloro unilateral del ojo), conjuntivitis y linfadenitis preauricular. Suelen quejarse de fatiga y cefalea. La fiebre puede persistir durante 4-5 semanas. Las manifestaciones sintomáticas más graves se presentan en niños menores de 2 años, y pueden incluir linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y meningoencefalitis. El síndrome agudo puede estar acompañado de una erupción morbiliforme. También se han descrito anemia, linfocitosis, hepatitis y trombocitopenia.

El corazón, el sistema nervioso central, los ganglios periféricos y el sistema reticuloendotelial suelen estar intensamente parasitados. El corazón es el principal órgano diana. La intensa parasitemia puede generar inflamación aguda y dilatación de las cuatro cámaras cardíacas. La miocarditis difusa y la inflamación del sistema de conducción pueden dar lugar al desarrollo de fibrosis. La anatomía patológica muestra los **pseudoquistes** característicos, que son los agregados intracelulares de amastigotes.

La **infección intrauterina** en la mujer embarazada puede ser causa de aborto espontáneo o parto prematuro. En los niños con infección congénita, la anemia grave, la hepatoesplenomegalia, la ictericia y las convulsiones pueden simular una infección congénita por citomegalovirus, una toxoplasmosis o una eritroblastosis fetal. En la meningoencefalitis se puede observar *T. cruzi* en el líquido cefalorraquídeo. Los niños suelen presentar remisión espontánea a las 8-12 semanas, tras lo que comienza una fase crónica indeterminada con parasitemia leve de por vida y desarrollo de anticuerpos contra muchos antígenos de superficie de *T. cruzi*. En la fase aguda, la tasa de mortalidad es del 5-10%, y las muertes se deben a miocarditis aguda, con la consiguiente insuficiencia cardiaca, o a meningoencefalitis. La enfermedad de Chagas aguda debe ser diferenciada del paludismo, la esquistosomiasis, la leishmaniasis visceral, la brucellosis, la fiebre tifoidea y la mononucleosis infecciosa.

Puede producirse disfunción autonómica y neuropatía periférica. La afectación del sistema nervioso central no es frecuente. Cuando se produce una encefalitis granulomatosa en la infección aguda, suele ser de evolución fatal.

La **enfermedad de Chagas crónica** puede ser asintomática o sintomática. La presentación más frecuente de la infección por *T. cruzi* es la **miocardopatía**, que se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia y eventos tromboembólicos. Entre las anomalías electrocardiográficas se incluyen el bloqueo auriculoventricular parcial o completo y el bloqueo de rama derecha. El bloqueo de rama izquierda no es frecuente. Se han descrito infartos de miocardio que pueden ser secundarios a embolización desde un aneurisma apical izquierdo o a arteriolitis necrosante de la microvasculatura. Los aneurismas ventriculares apicales izquierdos son patognomónicos de la miocardiopatía chagásica crónica.

En un 8-10% de los pacientes aparecen manifestaciones gastrointestinales de enfermedad de Chagas crónica que implican una disminución de los plexos de Auerbach y Meissner. También hay lesiones preganglionicas y una reducción del número de células nucleares motoras dorsales del nervio vago. De forma característica, esta afectación se presenta clínicamente como megaesófago y megacolon. En el **megacolon** se suelen hallar fecalomás, vólculos y dilataciones sigmaideas. La pérdida de ganglios en el esófago produce una dilatación anómala; el esófago puede llegar a tener 26 veces

su peso normal y retener hasta 2 l de líquidos. El **megaesófago** se presenta como disfagia, odinofagia y tos. Las anomalías del cuerpo del esófago son independientes de la disfunción esofágica inferior. El megaesófago puede originar una esofagitis o un cáncer esofágico. La neumonía aspirativa y la tuberculosis pulmonar son también más frecuentes en los pacientes con megaesófago.

Personas inmunocomprometidas

Las infecciones por *T. cruzi* en los inmunodeprimidos pueden estar causadas por la **transmisión** desde un donante de productos sanguíneos asintomático o por la **reactivación** de una infección previa debido a inmunosupresión. La donación de órganos a receptores alogénicos puede dar lugar a una forma devastadora de la enfermedad. El trasplante cardíaco en la enfermedad de Chagas ha provocado la reactivación de esta, a pesar de la profilaxis y del tratamiento posquirúrgico con benznidazol. La infección por VIH también da lugar a reactivación en aproximadamente un 20% de los casos; las lesiones cerebrales son más comunes en estos pacientes y pueden parecerse a las de la encefalitis toxoplasmica. La miocarditis también es frecuente y la profilaxis secundaria puede aportar beneficios en algunos pacientes coinfectados por VIH. En los inmunodeprimidos con riesgo de reactivación son necesarias pruebas serológicas y monitorización estrecha.

DIAGNÓSTICO

Es importante realizar una historia clínica cuidadosa, prestando atención a los orígenes geográficos y a los viajes. El examen microscópico de una preparación en fresco de sangre periférica o de una extensión teñida con Giemsa durante la fase aguda de la enfermedad puede mostrar la presencia de tripanosomas móviles, lo cual es diagnóstico de enfermedad de Chagas (v. fig. 313.1). Estos solo se observan en sangre durante las primeras 6-12 semanas de la enfermedad. Las extensiones de capa leucocitaria ayudan a mejorar el rendimiento diagnóstico.

La mayoría de las personas busca ayuda médica durante la fase crónica, cuando los parásitos no se detectan en la sangre y los síntomas clínicos no son diagnósticos. Los métodos serológicos más frecuentes usados para el diagnóstico son el enzimoinmunoanálisis (ELISA), la hemaglutinación indirecta y la detección de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta. No existe una prueba serológica única suficientemente fiable para hacer el diagnóstico, por lo que repetir las pruebas en paralelo o utilizando un método o antígeno diferente es necesario para confirmar una primera prueba serológica positiva y, en caso de resultados discordantes, se puede emplear una tercera prueba. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado dos pruebas, el Ortho *T. cruzi* ELISA Test System y el Abbot Prism Chagas Assay, para el cribado de donantes de sangre, pero no para su uso en muestras clínicas. En Estados Unidos, para muestras clínicas con sospecha de enfermedad de Chagas, se puede contactar con los Centros de Control y Prevención de Enfermedades para ser orientados. Las pruebas que se emplean para confirmar el diagnóstico incluyen el análisis por radioinmuno-precipitación (Chagas RIPA, usado como prueba confirmatoria sin licencia en donantes de sangre en Estados Unidos desde 2006 hasta 2014) y el Western blot, basado en antígenos excretados-secretados por tripomastigotes (TESA-WB). Desde 2014, la prueba de la tira de enzimas para Chagas de Abbott que utiliza antígenos recombinantes de *T. cruzi* ha sido aprobada y usada por la FDA para confirmación en donantes de sangre.

También se dispone de métodos no inmunológicos de diagnóstico. La inoculación en ratones y el **xenodiagnóstico** (técnica que permite que redúvidos no infectados se alimenten con la sangre del paciente para examinar el contenido intestinal del insecto 30 días después) son incómodos y no se realizan de modo rutinario. También es posible cultivar los parásitos en el medio de cultivo Novy-MacNeal-Nicolle. Se ha aplicado la PCR para amplificar secuencias de ADN nuclear o del cinetoplasto, y puede ser altamente sensible en la enfermedad aguda, pero menos fiable en la detección de la enfermedad crónica. La PCR no tiene una sensibilidad suficiente como para ser utilizada en el cribado de la sangre y solo fue positiva en 1 de 22 donantes confirmados en Estados Unidos. Además, existe una variabilidad importante entre los métodos y las cepas de los parásitos. No es posible establecer un diagnóstico de transmisión congénita en recién nacidos mediante serología por la existencia de anticuerpos maternos durante los 6 primeros meses de vida. Es posible emplear el estudio microscópico, el cultivo de parásitos o la PCR. Sin embargo, se recomienda la serología a los 6-12 meses para descartar por completo una infección.

TRATAMIENTO

Para la quimioterapia se han aprovechado las diferencias bioquímicas entre el metabolismo de los tripanosomas americanos y el de los huéspedes mamíferos. Los tripanosomas son muy sensibles a los radicales oxidativos

y no poseen catalasa o glutatión reductasa/glutatión peroxidasa, que son enzimas clave en el barrido de radicales libres. Todos los tripanosomas también han reducido de forma inusual la disulfato reductasa dependiente de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato. Los fármacos que estimulan la generación de H₂O₂ o previenen su utilización son agentes potenciales tripanosomicidas. Otras vías bioquímicas exploradas son la síntesis de ergosterol usando compuestos de azol y la vía hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa usando alopurinol.

El tratamiento farmacológico de la infección por *T. cruzi* en la actualidad se limita a nifurtimox y benznidazol. Ambos son eficaces contra tripomastigotes y amastigotes, y se han utilizado para erradicar los parásitos en la fase aguda de la infección. La respuesta al tratamiento varía según la fase de la enfermedad de Chagas, la duración del tratamiento, la dosis, la edad del paciente y el origen geográfico de este. La media de curaciones en la enfermedad aguda es aproximadamente del 60-80%. La curación de la enfermedad crónica es difícil de valorar debido a las diferentes definiciones de curación que existen, tanto con una serología negativa como con una PCR. En ensayos recientes se ha demostrado que el benznidazol tiene un índice de curación de aproximadamente del 30% utilizando un ELISA y del 46-90% usando PCR. Se está llevando a cabo un ensayo clínico con nifurtimox para la enfermedad crónica. Ninguno de los fármacos es seguro en el embarazo. Los ensayos recientes con posaconazol, fexinidazol y E1224 (un profármaco de rauconazol) para esta fase crónica han sido decepcionantes.

El **benznidazol** es un derivado nitroimidazólico que puede ser ligeramente más eficaz que el nifurtimox. Un trabajo reciente en metabólica ha mostrado que el mecanismo de acción primario del benznidazol incluye la unión covalente con las proteínas tioles y con los tioles de bajo peso molecular del tripanosoma, lo que provoca la depleción de estas moléculas y la alteración del metabolismo del parásito. La pauta recomendada en los niños menores de 12 años es de 10 mg/kg/día divididos en dos veces al día v.o. durante 60 días, y en los mayores de 12 años, 5-7 mg/kg/día divididos dos veces al día v.o. durante 60 días. Este fármaco está asociado con una significativa toxicidad, que incluye exantema cutáneo, fotosensibilidad, neuritis periférica, granulocitopenia y trombocitopenia.

El **nifurtimox** genera metabolitos del oxígeno muy tóxicos por acción de las nitrorreductasas, que producen radicales de anión nítrito inestables, que reaccionan con el oxígeno y producen radicales libres peróxido y superóxido. El régimen de tratamiento de los niños de 1-10 años es 15-20 mg/kg/día en cuatro dosis diarias v.o. durante 90 días; entre los 11 y 16 años, 12,5-15 mg/kg/día en cuatro dosis diarias v.o. durante 90 días; y en los niños mayores de 16 años, 8-10 mg/kg/día en tres o cuatro dosis diarias v.o. durante 90-120 días. Este fármaco se asocia a debilidad, anorexia, molestias digestivas, hepatitis tóxica, temblor, convulsiones y hemólisis en los pacientes con una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Con la adopción por parte de la OMS de las estrategias de control y eliminación de la enfermedad de Chagas, tanto la enfermedad crónica como la aguda deberían ser tratadas. Se ha visto que la conversión serológica es una respuesta apropiada para la forma crónica, aunque algunos pacientes que la alcanzan todavía eventualmente pueden desarrollar síntomas. En un estudio se indicaron índices de curación de hasta un 97% para la enfermedad crónica en pacientes menores de 16 años, lo que apoya detecciones y tratamientos tempranos e intensivos. Los continuos esfuerzos por su eliminación necesitarán el desarrollo de pruebas diagnósticas más precisas y fármacos más eficaces, sobre todo para la forma crónica. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva en general está en consonancia con las recomendaciones para el manejo de la miocardiopatía dilatada debida a otras causas. Los bloqueantes β han sido válidos en el manejo de estos pacientes. La intoxicación digitalítica es frecuente en los pacientes con miocardiopatía por enfermedad de Chagas. Los marcapasos pueden ser necesarios en casos de bloqueo cardíaco grave. Aunque el trasplante cardíaco ha sido utilizado con éxito en pacientes chagásicos, se reserva su uso para las personas con manifestaciones de la enfermedad más graves. La plasmaféresis para eliminar los anticuerpos con actividad adrenérgica ha sido aprobada para pacientes refractarios a este enfoque y ha funcionado en miocardiopatía dilatada por otras causas. Sin embargo, su aplicación en la enfermedad de Chagas no está comprobada.

Para el **megaeófago** se recomienda una dieta ligera y equilibrada. El tratamiento del megaeófago incluye cirugía y dilatación del esfínter esofágico inferior; la parte superior se trata con dilatación neumática. Se han empleado nitratos y nifedipino para reducir la presión del esfínter esofágico inferior. El tratamiento del **megacolon** es quirúrgico y sintomático. El tratamiento de la meningoencefalitis es el de soporte.

En el caso de infección accidental, cuando la penetración de parásitos no plantea duda, se debe comenzar inmediatamente el tratamiento y continuarlo

durante 10-15 días. Se recoge sangre y se obtienen muestras para valorar la seroconversión a los 15, 30 y 60 días.

PREVENCIÓN

Programas masivos coordinados de control de vectores, bajo los auspicios de la OMS y la OPS, y la instauración de cribados generalizados de donantes de sangre con vigilancia específica de las madres con infección crónica y de lactantes en riesgo, han eliminado, o al menos reducido drásticamente, la transmisión en la mayoría de los países endémicos. Como la enfermedad de Chagas sigue estando vinculada a la pobreza, la mejora de las condiciones de vida es también esencial para el éxito de su control y erradicación. Los métodos eficaces para el control del vector son la educación de los residentes en áreas endémicas, el empleo de mosquiteras, de insecticidas y la destrucción de las casas de adobe que albergan insectos redúvidos. Los insecticidas piretroides sintéticos pueden ayudar a que las casas estén libres de vectores hasta 2 años y tienen una baja toxicidad en humanos. Se han incorporado pinturas que contienen insecticidas. Se ha demostrado que una vacuna terapéutica constituida por antígenos de *T. cruzi* recombinantes bivalentes es eficaz en los modelos animales de demostración de concepto previos a la clínica, y actualmente está siendo objeto de desarrollo.

Las transfusiones de sangre en áreas endémicas suponen un riesgo a tener en cuenta. El **violeta de genciana**, un agente catiónico anfófilo que actúa de manera fotodinámica, se ha utilizado para matar los parásitos en sangre. La fotoirradiación de sangre con violeta de genciana y ascorbato genera radicales libres y aniones superóxido que son tripanosomicidas. La **mepacrina** y el **maprotolina** se han utilizado también para erradicar los parásitos de las transfusiones de sangre.

Debido a que los inmigrantes pueden llevar la enfermedad a áreas no endémicas, se debe realizar examen serológico a los donantes de sangre que provengan de poblaciones de riesgo. Los donantes potencialmente seropositivos se pueden identificar al determinar si han pasado largos períodos de tiempo en un área endémica. Se puede reducir el riesgo de transmisión de los donantes de sangre y órganos potencialmente infectados mediante métodos de detección basados en cuestionarios. La seropositividad se debe considerar una contraindicación para la donación de órganos, sobre todo para el trasplante cardíaco.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 314 Malaria (*Plasmodium*) Chandy C. John

La malaria es una enfermedad aguda y crónica que se caracteriza por paroxismos de fiebre, escalofríos, sudoración, fatiga, anemia y esplenomegalia. Ha desempeñado un papel importante en la historia de la humanidad, quizás causando más daño que cualquier otra enfermedad. Aunque se han conseguido progresos sustanciales en lo que se refiere a combatir la malaria en áreas endémicas, con un descenso del 37% en la incidencia y un 60% de reducción en la mortalidad, esta enfermedad sigue liderando las causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, donde se estima que existen 214 millones de casos y 438.000 de muertes en 2015. Las muertes por malaria en zonas de alta transmisión se producen principalmente en niños menores de 5 años, pero en zonas de baja transmisión, un porcentaje alto de estas muertes puede producirse en niños mayores y en adultos. Aunque no existe malaria endémica en Estados Unidos, se reconocen aproximadamente 1.500-2.000 casos de esta enfermedad importada al año. Los médicos que ejercen en áreas no endémicas deben considerar la posibilidad de malaria ante cualquier niño febril que ha regresado de un área endémica en el último año, ya que el retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a una enfermedad grave, e incluso a la muerte.

ETIOLOGÍA

La malaria está causada por el protozoo intracelular *Plasmodium*, que se transmite a las personas por la hembra del mosquito *Anopheles*. Hasta 2004, solo se conocían cuatro especies de *Plasmodium* causantes de malaria en

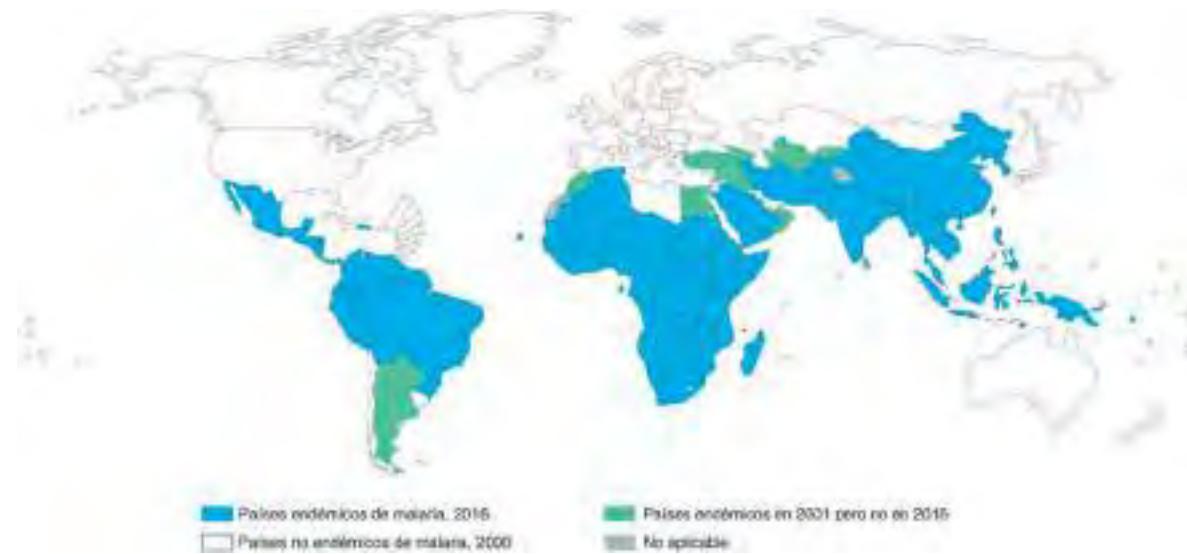


Fig. 314.1 Distribución global de la malaria, 2000 comparado con 2016. (De World Malaria Report 2016. Geneva: World Health Organization; 2016. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.)

humanos: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. vivax*. En 2004, se comprobó que *P. knowlesi* (una especie de malaria propia de primates) podía causar también la enfermedad en humanos, y varios casos de infección por *P. knowlesi* han sido documentados en Malasia, Indonesia, Singapur y Filipinas. La malaria también puede transmitirse por transfusión sanguínea, por agujas contaminadas y de una mujer embarazada a su feto a través de la placenta. El riesgo de transmisión sanguínea es pequeño, pero puede producirse vía sangre completa, concentrados de hematíes, plaquetas, leucocitos y por trasplante de órganos.

EPIDEMIOLOGÍA

La malaria es uno de los principales problemas mundiales, afectando a más de 95 países, con aproximadamente la mitad de la población mundial (fig. 314.1). Las principales áreas de transmisión son África, Asia y Sudamérica. *P. falciparum* y *P. malariae* se encuentran en la mayoría de las áreas con esta enfermedad. *P. falciparum* es la especie predominante en África, Haití y Nueva Guinea. *P. vivax* predomina en Bangladesh, Centroamérica, India, Pakistán y Sri Lanka. *P. vivax* y *P. falciparum* predominan en el sudeste asiático, Sudamérica y Oceanía. *P. ovale* es la especie menos frecuente y se transmite principalmente en África. La transmisión de malaria se ha eliminado en casi toda Norteamérica (incluido Estados Unidos), Europa y el Caribe, así como en Australia, Chile, Israel, Japón, Corea, Líbano y Taiwán.

La mayoría de los casos de paludismo en Estados Unidos se produce en visitantes previamente infectados que llegan al país procedentes de áreas endémicas, y entre los ciudadanos estadounidenses que viajan a zonas endémicas sin la adecuada quimioprofilaxis. Las regiones más comunes de adquisición de los 1.700 casos de paludismo comunicados a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) entre ciudadanos de Estados Unidos en 2013 estaban en África (82%), Asia (11%) y América Central, el Caribe o Sudamérica (7%). Aunque solamente el 17% de los casos de malaria ocurrió en niños (menores de 18 años), es más probable que los menores de 5 años desarrollen paludismo grave (37%) que las personas de 5 años o más (15%). Las 10 muertes causadas por malaria fueron todas provocadas por *P. falciparum*. Desde la década de 1950, se han documentado casos raros de malaria de aparente transmisión local. Estos casos se deben probablemente a la transmisión desde individuos infectados no tratados, y a menudo asintomáticos, que han viajado a Estados Unidos desde países donde la malaria es endémica, o a mosquitos infectados que son transportados desde áreas de malaria endémica a Estados Unidos en avión.

PATOGENIA

Plasmodium existe bajo varias formas y tiene un ciclo vital complejo que le permite sobrevivir en medios celulares diferentes en el huésped humano (fase asexual) y en el mosquito vector (fase sexual) (fig. 314.2). La notable amplificación de *Plasmodium*, desde aproximadamente 10^2 hasta incluso 10^{14}

organismos, se produce en los humanos en un proceso en dos etapas, una primera fase en las células hepáticas (fase exoeritrocítica) y la segunda fase en los hematíes (fase eritrocítica). La **fase exoeritrocítica** comienza con la inoculación de los esporozoitos al torrente circulatorio desde un mosquito *Anopheles* hembra. Al cabo de unos minutos, los esporozoitos entran en los hepatocitos del hígado, donde se desarrollan y multiplican asexuadamente en forma de **esquizontes**. Tras 1-2 semanas, los hepatocitos se rompen y liberan miles de merozoítos a la sangre. Los esquizontes tisulares de *P. falciparum*, *P. malariae* y, aparentemente, *P. knowlesi* se rompen una sola vez y no permanecen en el hígado. Hay dos tipos de esquizontes tisulares de *P. ovale* y *P. vivax*. El primer tipo sale al torrente sanguíneo a los 6-9 días y el segundo permanece quiescente en el hígado durante semanas, meses o hasta 5 años antes de liberar de nuevo más merozoítos, causando recidiva de la infección. La **fase eritrocítica** del desarrollo asexuado de *Plasmodium* comienza cuando los merozoítos del hígado penetran en los eritrocitos. Una vez dentro del eritrocito, el parásito se convierte en su **forma en anillo**, que crece para transformarse en **trofozoito**. Estas dos últimas formas pueden identificarse con Giemsa en frotis de sangre, el método principal de confirmación diagnóstica (fig. 314.3). El trofozoito se multiplica asexuadamente para producir un pequeño número de **merozoítos** eritrocíticos, que son liberados a la sangre cuando se rompe la membrana del hematíte, momento que se asocia con la aparición de fiebre. Con el tiempo, algunos merozoítos se transforman en **gametocitos** masculino y femenino que completan el ciclo de *Plasmodium* al ser ingeridos por la hembra *Anopheles* durante una picadura. Los gametocitos masculino y femenino se fusionan para formar un **cigoto** en el estómago del mosquito. Tras una serie de transformaciones, los esporozoitos entran en las glándulas salivales del mosquito y son inoculados a un nuevo huésped en la siguiente picadura.

En el paludismo, la fisiología y la patogenia es distinta según la especie. La infección con cualquiera de las especies provoca **fiebre**, que se produce por la respuesta inmune del huésped cuando los eritrocitos se rompen y liberan merozoítos a la circulación, y la **anemia** se debe a hemólisis y a la supresión de la médula ósea. La malaria grave es más frecuente en *P. falciparum* debido a diferentes procesos, incluyendo una parasitemia de alta densidad, lo que puede provocar una excesiva producción de citocinas proinflamatorias; la citoadherencia de los eritrocitos infectados al endotelio vascular; y la activación polyclonal, lo que ocasiona tanto una hipergammaglobulinemia y la formación de inmunocomplejos. La **citoadherencia** de los eritrocitos infectados al endotelio vascular puede provocar la obstrucción del flujo sanguíneo y el daño capilar, con la consecuente pérdida de sangre, de proteínas y de líquidos, así como anoxia tisular. El metabolismo anaeróbico del parásito puede llegar a producir hipoglucemia y acidosis metabólica. Los efectos acumulativos de estos procesos patológicos pueden conducir a fracaso cerebral, cardiaco, pulmonar, renal y hepático.

Tras la infección por *Plasmodium*, la inmunidad no es completa; previene la enfermedad grave, pero permite futuras infecciones. En algunos

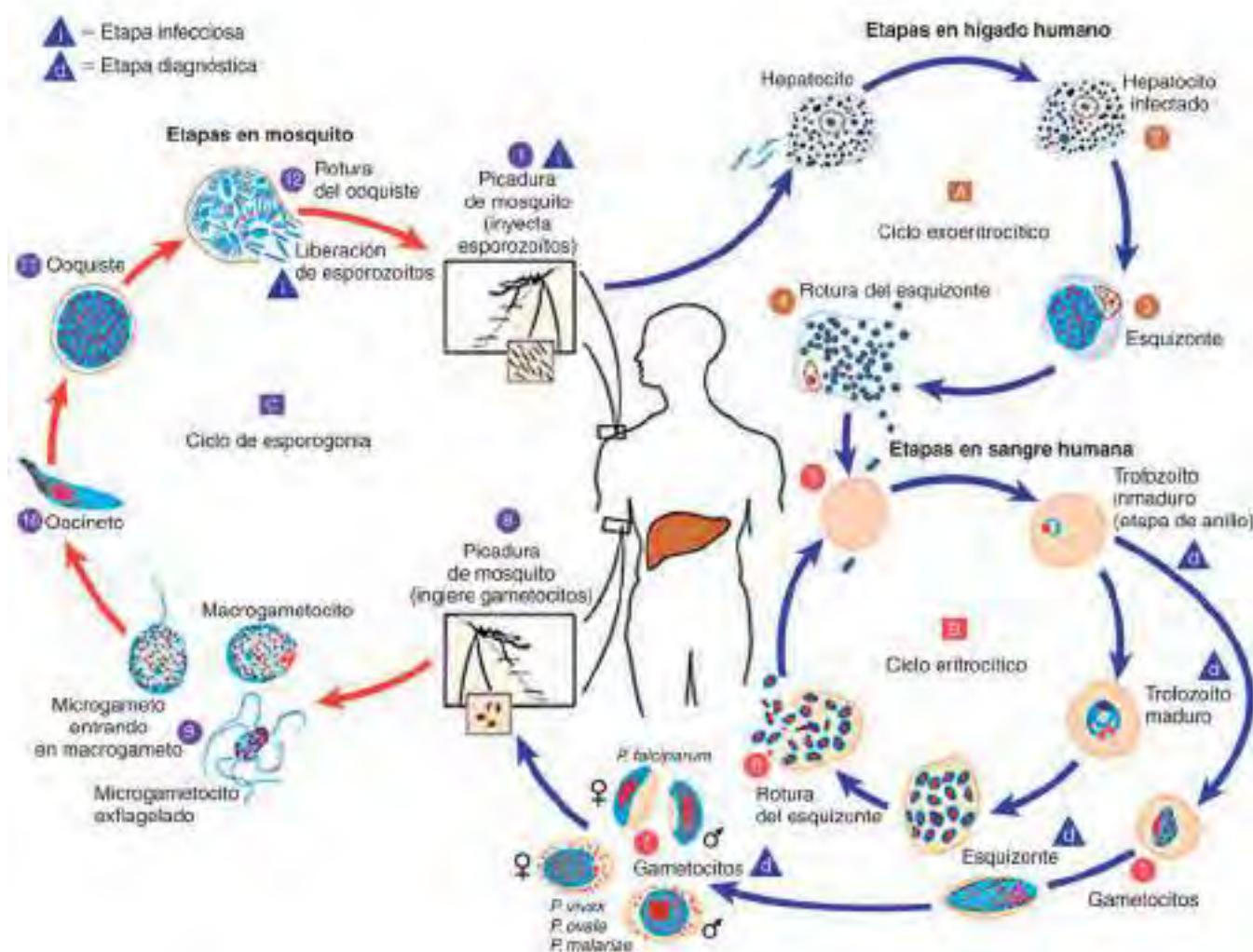


Fig. 314.2 Ciclo vital de *Plasmodium* spp. (De Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory diagnosis of malaria: *Plasmodium* spp. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.htm>.)

casos, los parásitos circulan en bajo número durante mucho tiempo, pero no se les permite multiplicarse rápidamente y causar una infección grave. Se producen episodios repetidos de infección porque el parásito desarrolla una serie de estrategias de evasión inmunitaria, como la replicación intracelular, la citoadherencia vascular, que evita que los eritrocitos infectados pasen por el bazo, la variación antigenética rápida y la alteración del sistema inmunitario del huésped, que da lugar a una supresión inmunitaria parcial. La respuesta inmunológica del huésped a las especies de *Plasmodium* incluye mecanismos naturales de prevención de la infección por otras especies de *Plasmodium*, como las que afectan a aves o roedores, así como varias alteraciones en la fisiología de los eritrocitos que previenen o modifican la infección. Los eritrocitos con **hemoglobina S** (falciformes) resisten al crecimiento del parásito, los eritrocitos que carecen de antígeno de grupo Duffy son resistentes a *P. vivax*, y los que contienen **hemoglobina F** (fetal) y los ovalocitos resisten a *P. falciparum*. En las áreas hiperendémicas, los recién nacidos rara vez caen enfermos debido al paso de anticuerpos maternos y al alto nivel de hemoglobina fetal. Los niños de 3 meses a 2-5 años de edad tienen menos inmunidad específica contra las especies de malaria, y por este motivo sufren ataques anuales debilitantes que pueden llegar a ser mortales. Posteriormente se adquiere inmunidad y los casos de malaria grave son menos frecuentes. Las infecciones graves pueden producirse durante el embarazo, especialmente cuando se trata del primer embarazo, y también durante una estancia larga fuera de la región endémica. Tanto la respuesta de las células B como los anticuerpos son importantes en el desarrollo de una inmunidad biológica y clínica frente a las especies de *Plasmodium*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Durante la fase inicial de la infección, el periodo de incubación, los niños y los adultos permanecen asintomáticos. Los periodos de incubación habituales son: 9-14 días para *P. falciparum*, 12-17 días para *P. vivax*, 16-18 días para *P. ovale* y 18-40 días para *P. malariae*. El periodo de incubación puede prolongarse hasta 6-12 meses para *P. vivax* y puede prolongarse también en pacientes con inmunidad parcial o quimioprofilaxis incompleta. Algunos pacientes experimentan pródrromos durante 2-3 días antes de detectar los parásitos en sangre. Los síntomas prodrómicos incluyen cefalea, fatiga, anorexia, mialgias, febrícula y dolor torácico, abdominal o articular.

Los niños con paludismo a menudo no presentan los paroxismos típicos de los adultos (fiebre elevada, escalofrios y posteriormente diaforesis) y pueden tener síntomas no específicos que incluyen fiebre (que puede ser solo febrícula, pero a menudo supera los 40 °C), cefalea, somnolencia, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. Con la rotura de los esquizontes, que se produce cada 48 horas con *P. vivax* y *P. ovale*, y cada 72 horas con *P. malariae*, aparece un patrón clásico de procesos febriles cada 48 horas (*P. vivax* y *P. ovale*) o cada 3 días (*P. malariae*), la periodicidad es menos aparente con *P. falciparum* y en las infecciones mixtas, y pueden no ser muy evidentes al comienzo de la infección, cuando la rotura de los esquizontes aún no se ha sincronizado. Los pacientes con primo-infección, como los viajeros de regiones no endémicas, pueden presentar episodios sintomáticos irregulares durante 2-3 días hasta que comienzan los paroxismos; por tanto, la mayoría de estos pacientes con malaria no tienen el patrón febril clásico de la enfermedad. Entre los signos físicos pueden encontrarse esplenomegalia (común), hepatomegalia y palidez por la anemia. Los hallazgos típicos de laboratorio incluyen anemia,

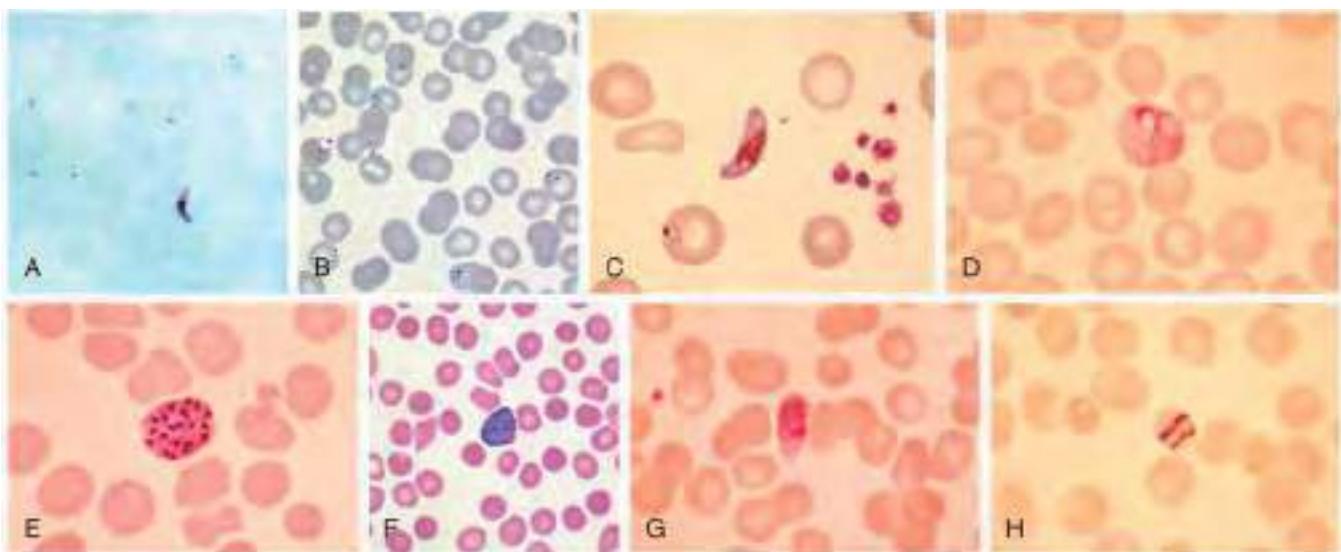


Fig. 314.3 Frotis de sangre en gota gruesa (A) y en extensión fina (B-H) teñidos con Giemsa para el diagnóstico de paludismo y para la identificación de especies de *Plasmodium*. A, Se observan múltiples formas en anillo de sello correspondientes a trofozoítos de *Plasmodium falciparum* fuera de los eritrocitos. B, Eritrocito con infección múltiple que contiene trofozoítos en anillo de sello de *P. falciparum*, incluida una forma «en abrazadera» situada contra la superficie interior de la membrana del eritrocito. C, Gametocito en forma de banana característico de *P. falciparum*. D, Trofozoito ameboide característico de *Plasmodium vivax*. Los eritrocitos infectados tanto por *P. vivax* como por *Plasmodium ovale* exhiben punteado de Schüffner y tienden a ser de mayor tamaño en comparación con los eritrocitos no infectados. E, Esquizonte de *P. vivax*. Por el contrario, rara vez se observan formas maduras de *P. falciparum* en los frotis de sangre porque quedan secuestrados en los vasos capilares sistémicos. F, Gametocito esférico en banda de *Plasmodium malariae*, que contiene el pigmento intracelular denominado hemozoina. (A, B y F, De Centers for Disease Control and Prevention: DPDx: laboratory identification of parasites of public health concern. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>; C, D, E, G y H, Por cortesía de David Wyler, Newton Centre, MA.)

Tabla 314.1 Criterios de malaria grave de la Organización Mundial de la Salud, 2000

• Alteración de la conciencia	• Hemoglobinuria
• Postración	• Sangrado anómalo
• Dificultad respiratoria	• Anemia grave
• Convulsiones múltiples	• Colapso circulatorio
• Ictericia	• Edema pulmonar

trombocitopenia y un recuento de leucocitos normal o bajo. La velocidad de sedimentación globular está a menudo elevada.

La infección por *P. falciparum* es la forma más grave de la malaria y se asocia con una alta densidad de parasitemia y una serie de complicaciones (v. fig. 314.4). La complicación más grave y común es la **anemia** grave, que también se asocia con otras especies de malaria. Las complicaciones graves que únicamente aparecen en la malaria por *P. falciparum* incluyen la malaria cerebral, dificultad respiratoria por acidosis metabólica, insuficiencia renal, hipotensión y diátesis hemorrágica (v. más adelante en la sección «Complicaciones de la malaria por *Plasmodium falciparum*»). El diagnóstico de paludismo por *P. falciparum* en un individuo no inmune constituye una emergencia médica. Pueden darse complicaciones graves y sobrevenir la muerte si el tratamiento adecuado no se instaura con prontitud. En contraste, la malaria causada por *P. ovale*, *P. vivax* y *P. malariae* suele producir parasitemias inferiores al 2%, y la provocada por *P. falciparum* puede alcanzar parasitemias de hasta más del 60%. Estas diferencias en las parasitemias reflejan el hecho de que *P. falciparum* infecta tanto a los eritrocitos inmaduros como a los maduros, mientras que *P. ovale* y *P. vivax* infectan sobre todo a los eritrocitos inmaduros y *P. malariae* únicamente a los maduros. Al igual que *P. falciparum*, *P. knowlesi* tiene un ciclo de replicación de 24 horas y puede también alcanzar altas densidades de parasitemia.

La malaria por *P. vivax* se ha considerado durante mucho tiempo menos grave que la provocada por *P. falciparum*, pero recientes estudios sugieren que en ciertas áreas es una causa tan frecuente de enfermedad grave y de muerte como la infección por *P. falciparum*. La enfermedad grave y la muerte por *P. vivax* suelen deberse a anemia grave y, en oca-

siones, a rotura esplénica. La malaria por *P. ovale* es la menos común de todas. Es similar al paludismo por *P. vivax* y normalmente aparece junto con *P. falciparum*. La forma más leve y crónica de malaria es la debida a *P. malariae*. El **síndrome nefrótico** es una complicación poco frecuente de la infección por *P. malariae* que no se observa con otras especies de malaria en humanos. El síndrome nefrótico asociado con la infección por *P. malariae* responde escasamente a los esteroides. La infección por *P. malariae* en bajos niveles que no es detectada puede permanecer latente durante años y es, a veces, desenmascarada por una inmunosupresión o un estrés fisiológico como la esplenectomía o el tratamiento con corticoides. La malaria por *P. knowlesi* es, en la mayoría de los casos, no complicada, pero puede desembocar en un proceso grave y muerte si está presente una alta parasitemia.

La **recurrencia** después de un episodio primario puede darse por la supervivencia de las formas eritrocitarias en el torrente sanguíneo. A largo plazo, la recaída se produce por la liberación de merozoítos desde una fuente extraeritrocítica en el hígado, como ocurre con *P. vivax* y *P. ovale*, o desde la propia persistencia en el eritrocito, lo que ocurre con *P. malariae* y rara vez con *P. falciparum*. Una historia de síntomas típicos en una persona después de más de 4 semanas de haber regresado de un área endémica es más probable que esté causada por *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae* que por *P. falciparum*. En la encuesta más reciente sobre malaria en Estados Unidos (2013) realizada por los CDC entre los individuos en los que una especie de malaria fue identificada, el 61% de los casos se debió a *P. falciparum*, el 14% a *P. vivax*, el 2% a *P. malariae* y el 4% a *P. ovale*, y el 2% fueron infecciones mixtas. El 94% de las infecciones por *P. falciparum* se diagnosticó dentro de los 30 días desde su llegada a Estados Unidos, y el 99% dentro de los primeros 90 días desde su llegada. En contraste, en el 54% de los casos de *P. vivax*, esto ocurrió más de 30 días después de la llegada a Estados Unidos.

La **malaria congénita** se adquiere de la madre en el periodo prenatal o perinatal, pero casi no se ha declarado en Estados Unidos. La malaria congénita se produce en hijos de madres no inmunes infectadas con *P. vivax* o *P. malariae*, aunque puede observarse en cualquiera de las especies de malaria humana. El primer signo o síntoma se presenta habitualmente entre los 10 y los 30 días de edad (con un rango de 14 horas a varios meses de edad). Los signos y síntomas incluyen fiebre, inquietud, somnolencia, palidez, ictericia, problemas con la alimentación, vómitos, diarrea, cianosis

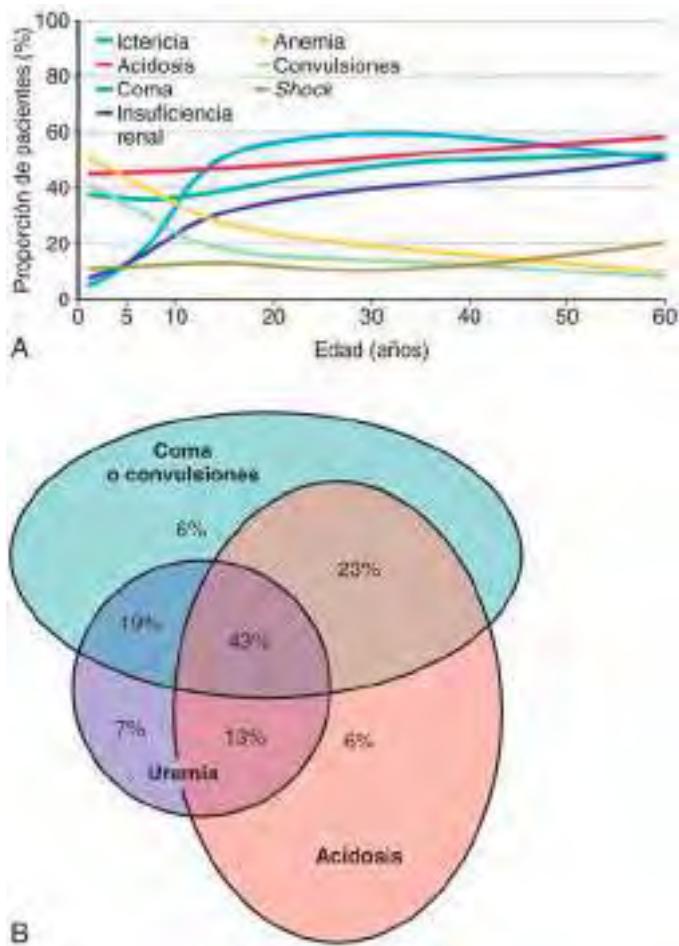


Fig. 314.4 Manifestaciones de malaria grave por *Plasmodium falciparum* según la edad (A) y mortalidad en niños asociada a afectación del sistema nervioso central, acidosis y uremia (B). Los datos proceden del estudio prospectivo de 3.228 niños con malaria grave por *P. falciparum* en África. La uremia se define en este caso como una concentración de nitrógeno ureico en sangre superior a 7,14 mmol/l. Las áreas superficiales indican la prevalencia relativa de los distintos signos de gravedad, que con frecuencia coexisten. Los porcentajes reflejan la mortalidad observada en relación con los signos de presentación. (De White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, et al: Malaria. Lancet 383:723-735, 2014; basada en los datos de Von Seidlein L, Olaosebikan R, Hendriksen ICE, et al: Predicting the clinical outcome of severe falciparum malaria in African children: findings from a large randomized trial, Clin Infect Dis 54:1080-1090, 2012.)

y hepatosplenomegalia. La **malaria en el embarazo** es el principal problema de salud en países endémicos y está relacionada con consecuencias adversas en el feto o en el neonato como crecimiento intrauterino retardado y bajo peso al nacimiento, incluso sin haberse producido transmisión madre-hijo.

DIAGNÓSTICO

Cualquier niño con fiebre o enfermedad sistémica no explicada y que haya viajado o residido en áreas endémicas durante el último año tiene malaria hasta que se demuestre lo contrario. Se debe considerar este diagnóstico al margen de la toma de quimioprofilaxis. La aparición de síntomas antes de transcurrido 1 mes desde el regreso del área endémica, la parasitemia mayor del 2%, las formas en anillo con dos puntos de cromatina y los eritrocitos infectados por más de un parásito constituyen criterios que sugieren malaria por *P. falciparum*.

El diagnóstico se establece con la identificación de los parásitos en un frotis de sangre periférica teñida con Giemsa (v. fig. 314.3) o mediante sondas inmunocromatográficas rápidas (prueba diagnóstica rápida). La tinción de Giemsa es mejor que la de Wright y la de Leishman. Se deben examinar tanto extensiones finas como gruesas. La concentración de eritrocitos en una extensión de **gota gruesa** es 20-40 veces la de una extensión fina, y se emplea

para observar rápidamente un gran número de eritrocitos. La **extensión fina** permite la identificación de la especie y determina el porcentaje de eritrocitos infectados, y es útil en el seguimiento de la respuesta terapéutica. La identificación de la especie es llevada a cabo por un microscopista con experiencia, que la contrasta con imágenes en color de las distintas especies de *Plasmodium* (v. fig. 314.3). Es imposible distinguir morfológicamente *P. knowlesi* de *P. malariae*, por lo que se requiere la realización de técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en laboratorios de referencia o en los CDC. Pese a que *P. falciparum* se identifica con más facilidad en la sangre inmediatamente después del paroxismo febril, la mayoría de los niños tendrá un frotis de sangre positivo independientemente del momento en el cual se haya tomado la muestra. La mayor parte de las recomendaciones indican que por lo menos se obtengan tres frotis negativos para descartar malaria en niños en los que la sospecha sea muy alta, ya que una parasitemia baja podría potencialmente no ser detectada en las fases iniciales de la enfermedad. Sin embargo, hay pocos datos disponibles sobre la utilidad de extensiones de sangre repetitivas para la detección de malaria, y la mayoría de los casos descritos y las series documentan un frotis inicial positivo.

El test de la malaria BinaxNOW está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense como prueba para el diagnóstico rápido de la malaria. Esta prueba inmunocromatográfica para la proteína rica en histidina de *P. falciparum* (HRP2) y la aldolasa están aprobadas para el diagnóstico de *P. falciparum* y *P. vivax*. La **aldolasa** está presente en las cinco especies de malaria que infectan a los seres humanos. Por tanto, un resultado positivo para *P. vivax* podría deberse a la infección por *P. ovale* y *P. malariae*. La sensibilidad y especificidad para *P. falciparum* (94-99% y 94-99%, respectivamente) y *P. vivax* (87-93% y 99%, respectivamente) son buenas, pero la sensibilidad para *P. ovale* y *P. malariae* es menor. La sensibilidad para *P. falciparum* se reduce con niveles más bajos de parasitemia, por lo que la microscopia se sigue aconsejando en las áreas que dispongan de expertos en esta. La prueba es sencilla de realizar y puede hacerse en el campo o en el laboratorio en 10 minutos. La reacción en cadena de la polimerasa es más sensible que la microscopía, pero es técnicamente más compleja. Se encuentra disponible en algunos laboratorios de referencia, pero el tiempo de retraso en la disponibilidad de los resultados generalmente desaconseja su uso para el diagnóstico de la malaria aguda. La PCR puede detectar parasitemia asintomática en niños con una parasitemia de muy bajo nivel (p. ej., en niños adoptados internacionalmente procedentes de zonas endémicas), con una mayor sensibilidad que la microscopía, y puede ser el método de detección preferido en estos casos, ya que al ser asintomáticos no requieren un tratamiento inmediato.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la malaria es muy amplio e incluye infecciones virales como la gripe y la hepatitis, sepsis, neumonía, meningitis, encéfalitis, endocarditis, gastroenteritis, pielonefritis, babesiosis, brucellosis, leptospirosis, tuberculosis, fiebre recurrente, fiebre tifoidea, fiebre amarilla, fiebres hemorrágicas virales, absceso hepático amebiano, neoplasias y collagenopatías vasculares.

TRATAMIENTO

Los médicos al cuidado de pacientes con malaria o que viajen a áreas endémicas necesitan estar informados de toda la actualidad en torno a la malaria, porque la resistencia a los antipalúdicos ha complicado mucho el tratamiento y la profilaxis. La mejor fuente de dicha información es la página de internet sobre malaria de los CDC (<http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatment/treatmenttable.pdf>), que incluye recomendaciones actualizadas sobre el tratamiento de la malaria y un algoritmo para abordar el tratamiento de esta enfermedad (fig. 314.5). En los casos de tratamiento complejo o poco claro, la CDC Malaria Hotline, es un recurso excelente y está disponible para médicos las 24 horas del día (844-856-4713, de 9 de la mañana a 5 de la tarde, horario de la costa este de Estados Unidos, de lunes a viernes, y 770-488-7100 el resto del tiempo y festivos; solicitar al operador hablar con el experto en malaria del CDC).

*Toda fiebre sin causa evidente en un enfermo no inmune que ha regresado de una zona endémica de *P. falciparum* hace menos de 30 días debe considerarse una urgencia médica. Se deben obtener inmediatamente frotis de sangre en gota gruesa y en extensión fina, y todo niño con síntomas de enfermedad grave debe ser hospitalizado.* Si las extensiones son negativas, se deben repetir cada 12 horas hasta que tres hayan sido negativas. Si el paciente está muy grave, se debe comenzar con el tratamiento antipalúdico inmediatamente. El tratamiento ambulatorio generalmente no se utiliza en niños no inmunes, pero puede ser considerado en niños inmunes o semiinmunes que tengan un bajo nivel de parasitemia (menor del 1%), no presenten evidencia de las complicaciones definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS),

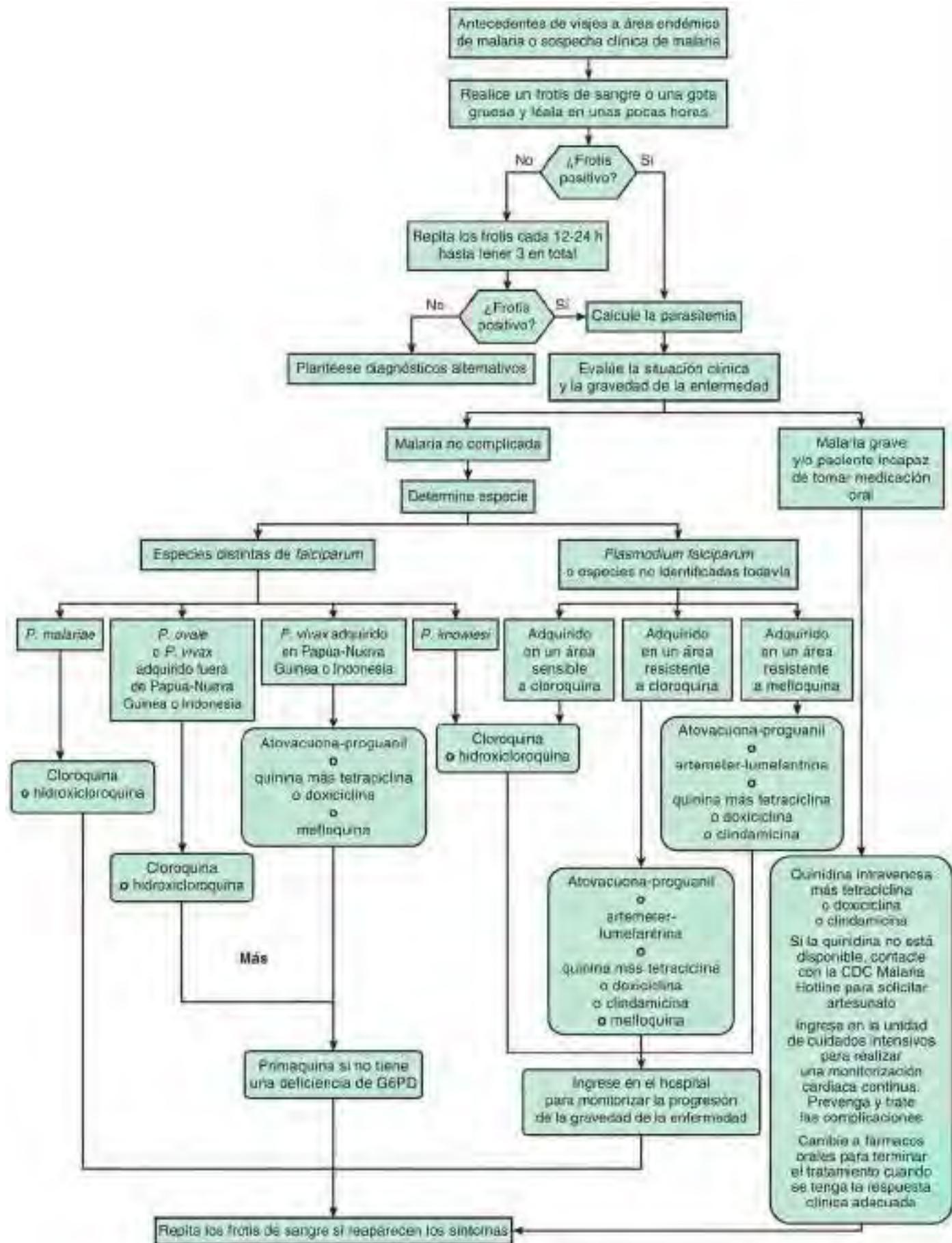


Fig. 314.5 Algoritmo para el abordaje de los pacientes con malaria en Estados Unidos. (De Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/algorithm.pdf>.)

no presenten vómitos y no tengan apariencia tóxica; se puede contactar con el departamento médico o de urgencias en cualquier momento, y siempre que sea posible garantizar una visita de seguimiento a las 24 horas.

Malaria por *Plasmodium falciparum*

Las regiones palúdicas consideradas sensibles a cloroquina incluyen Centroamérica al oeste del canal de Panamá, Haití, República Dominicana y la mayor parte de Oriente Medio, excepto Irán, Omán, Arabia Saudí y Yemen. Se debería consultar la página web de los CDC (<http://www.cdc.gov/MALARIA/>) para obtener información actualizada sobre la sensibilidad a la cloroquina en una región y las opciones terapéuticas actuales. Las personas que hayan viajado a zonas donde *P. falciparum* es sensible a **cloroquina** pueden ser tratadas con esta si no presentan malaria grave. *La malaria adquirida en las zonas con P. falciparum resistente a cloroquina o cuando existe cualquier duda acerca de la sensibilidad a este fármaco tras consultar con el CDC, debe ser tratada con otros fármacos.* Los ensayos clínicos realizados en Asia y África han demostrado de forma definitiva que el tratamiento de la malaria grave con artesunato se asocia a una reducción de la mortalidad en comparación con el tratamiento con quinina. Sin embargo, el artesunato todavía no ha sido aprobado en Estados Unidos por la FDA como tratamiento de la malaria ni está disponible, salvo bajo las indicaciones de solicitud especial de los CDC, de forma que el **gluconato de quinidina** intravenoso sigue siendo el tratamiento de primera línea de la malaria grave en Estados Unidos (tabla 314.2). No se recomienda la monoterapia con derivados del artesunato por la aparición de resistencias y los fracasos terapéuticos. A pesar de ello, en los países endémicos, los derivados del artesunato combinados con otros antimaláricos se han convertido en el tratamiento de elección (tablas 314.3 y 314.4). *Los niños con una malaria grave deben ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos para monitorización de complicaciones, determinación de niveles de quinidina en plasma y aparición de posibles efectos adversos durante la administración de quinidina.* Durante la administración de quinidina se debe controlar de forma continua la presión arterial para detectar hipotensión y el electrocardiograma para ampliación del complejo QRS o una prolongación del intervalo QTc; también debe controlarse periódicamente la cifra de glucosa en sangre para detectar la aparición de hipoglucemia. Los acontecimientos adversos cardíacos pueden requerir la interrupción temporal del fármaco o administrar la infusión intravenosa de forma más lenta. *Este tratamiento parenteral debe mantenerse hasta que la parasitemia sea menor del 1%, lo que ocurre habitualmente en las primeras 48 horas, y el enfermo pueda tolerar la medicación oral.* El **gluconato de quinidina** (Estados Unidos), o **sulfato de quinina** (otros países), se administra entonces durante un total de 3 días en mareas adquiridas en África o Sudamérica, o 7 días para mareas adquiridas en el sudeste de Asia. La doxiciclina, la tetraciclina o la clindamicina se administran posteriormente por vía oral para completar el ciclo terapéutico (v. tablas 314.2 y 314.4). Aunque no hay datos que apoyen el uso secuencial de la quinina y **atovacuona-proguanil** o **artemeter-lumefantrina**, la dificultad de mantener el cumplimiento del tratamiento con quinina oral ha llevado a muchos médicos a completar la terapia oral después de la quinina intravenosa con un ciclo completo de atovacuona-proguanil o de artemeter-lumefantrina.

El artesunato o el artemeter parenteral pueden sustituir a la quinina en el tratamiento de la malaria grave en niños y adultos (v. tabla 314). El **artesunato** actualmente está disponible bajo pedido especial a los CDC (770-488-7788) para el tratamiento de casos graves, pero requiere una indicación específica como reacción adversa, contraindicación o falta de disponibilidad de la quinidina. El tratamiento empírico no debe demorarse a la espera de la llegada del artesunato. Los niños que reciben artesunato pueden continuar con artemeter-lumefantrina oral. La administración oral y rectal de estos medicamentos antipalúdicos basados en la artemisinina es eficaz en el tratamiento de la malaria, pero estas formulaciones no están indicadas ni aprobadas en Estados Unidos.

En los pacientes procedentes de zonas donde *P. falciparum* es resistente a cloroquina, que tienen una infección leve, parasitemia menor del 1%, sin evidencias de complicaciones, sin vómitos y que pueden tomar la medicación por vía oral, debe valorarse la administración de atovacuona-proguanil por vía oral (**Malarone**), artemeter-lumefantrina (**Coartem**) por vía oral o quinina oral más doxiciclina, tetraciclina o clindamicina (v. tabla 314.2). Sin embargo, como se destaca en la figura 314.5, todos los niños con una malaria clínica (sintomática), incluso los que han comenzado tratamiento oral, deberían ser ingresados para valorar la progresión de la enfermedad. Los niños semiinmunes han sido tratados de modo ambulatorio, pero los datos de la seguridad de este abordaje son limitados. Coartem está aprobado por la FDA para el tratamiento del paludismo no complicado y es una opción atractiva debido a que es un fármaco altamente efectivo y bien tolerado. Las dosis pediátricas están bien establecidas, pero

los comprimidos dispersables pediátricos, disponibles en algunos otros países, aún no lo están en Estados Unidos. Coartem no se debe utilizar en niños con prolongación conocida del intervalo QT. Los pacientes que adquieren el *P. falciparum* en Tailandia, Birmania o Camboya deberían tomar preferiblemente Coartem o Malarone en vez de quinina. La **mefloquina** está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco o con antecedentes de epilepsia o trastornos psiquiátricos graves. No se recomienda la mefloquina en personas con anomalías de la conducción cardiaca, pero se puede administrar a pacientes que estén recibiendo bloqueantes β si no hay arritmias subyacentes. La quinina o la quinidina pueden exacerbar los efectos secundarios de la mefloquina, y generalmente no se deben utilizar en pacientes que hayan recibido mefloquina, salvo que no exista otra alternativa.

Los pacientes con malaria no complicada por *P. falciparum* contraída en áreas sin resistencia a la cloroquina deben recibir tratamiento oral con **fosfato de cloroquina**. Sin embargo, si la parasitemia no desciende rápidamente (en 24-48 horas) y se hace negativa en 4 días, se debe asumir que existe resistencia a la cloroquina y comenzar a tratar con otro régimen antipalúdico.

El tratamiento de soporte es importante, y puede incluir transfusiones de hemáties para mantener el hematocrito por encima del 20%, oxigenoterapia y soporte ventilatorio en el edema pulmonar o la malaria cerebral, rehidratación intravenosa cuidadosa en los casos graves, glucosa intravenosa en las hipoglucemias, anticonvulsivantes en las convulsiones por malaria cerebral y diálisis en la insuficiencia renal. La exanguinotransfusión ha sido recomendada en niños y adultos con parasitemia superior al 10% con complicaciones graves (p. ej., anemia grave, malaria cerebral), pero ningún ensayo clínico aleatorizado ha sido llevado a cabo para evaluar su utilidad y algunos grupos, incluidos los CDC, no recomiendan ya usarlo en la malaria grave. No se recomiendan los corticoides en el tratamiento de la malaria cerebral, ya que no mejoran los resultados.

Malaria por *Plasmodium vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* o *P. knowlesi*

La infección no complicada por *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae* por lo general puede ser tratada con **cloroquina**, excepto en áreas con resistencia (Papúa-Nueva Guinea e Indonesia, v. tabla 314.2). La cloroquina sigue siendo el fármaco de elección para la malaria por *P. vivax* dada la ausencia de datos fiables sobre las alternativas farmacológicas. Las indicaciones para el uso de terapias alternativas son: empeoramiento del cuadro o aparición de nuevos síntomas, persistencia de la parasitemia por *P. vivax* después de 72 horas y, posiblemente, la adquisición de la infección en Oceanía o en India. Los pacientes con malaria por *P. vivax* o *P. ovale* deben recibir también **primaquina** una vez al día durante 14 días para prevenir las recaídas producidas por los **hipnozoítos** que permanecen latentes en el hígado. Algunas cepas requerirán dos ciclos de primaquina. *Antes de iniciar el tratamiento con este fármaco se deben realizar análisis adecuados para detectar a los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, ya que en ellos se puede producir una anemia hemolítica.* Desgraciadamente, no existen en la actualidad alternativas a la primaquina para la erradicación de las formas de hipnozoito de *P. vivax* o *P. ovale*. Si los vómitos impiden la administración oral, la cloroquina se puede administrar por sonda nasogástrica. Con datos basados en la evidencia, la cloroquina más sulfadoxina-pirimetamina debe ser utilizada para el tratamiento de las infecciones por *P. knowlesi*. En los casos de malaria grave, debida a cualquier especie de *Plasmodium*, la quinidina o quinina intravenosa junto con un fármaco de segunda línea (clindamicina, doxiciclina o tetraciclina) es el tratamiento que hay que utilizar, del mismo modo que en la malaria por *P. falciparum*. Los pacientes con cualquier tipo de malaria deben ser vigilados por las posibles recurrencias con frotis de sangre repetidos al final del tratamiento, ya que la recidiva puede producirse más de 90 días después de la terapia cuando se trata de microorganismos con bajo grado de resistencia. Se debe recomendar a las madres residentes en áreas endémicas que consulten para descartar una malaria cada vez que el niño tenga fiebre, dado que en muchos hospitales de las áreas endémicas se dispone ahora de pruebas de diagnóstico rápido exactas. Si el niño está muy enfermo, debe recibir el mismo tratamiento que los niños no inmunes.

COMPLICACIONES DE LA MALARIA POR *PLASMODIUM FALCIPARUM*

La OMS ha enumerado 10 complicaciones de la malaria por *P. falciparum* que definen la enfermedad como grave (v. tabla 314.1 y fig. 314.4). Las complicaciones más comunes en los niños son anemia severa, alteraciones del nivel de conciencia (incluyendo la malaria cerebral), dificultad respiratoria (debida a la acidosis metabólica), convulsiones múltiples, postración e ictericia.

Tabla 314.2

Recomendaciones de los CDC para el tratamiento de la malaria en Estados Unidos (basadas en los fármacos que están actualmente disponibles para su uso en Estados Unidos y actualizadas el 1 de julio de 2013)

(CDC Malaria Hotline: [770] 488-7788 u [855] 856-4713 de forma gratuita de lunes a viernes de 9 a.m. a 5 p.m.; [770] 488-7100 fuera de horario, fines de semana y vacaciones)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO/ ESPECIES DE PLASMODIUM	REGIÓN EN LA QUE SE ADQUIRió LA ENFERMEDAD	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS ¹	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA ¹ ; LA DOSIS PEDIÁTRICA NUNCA DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO
Malaria no complicada/ <i>P. falciparum</i> o Especie no identificada Si posteriormente se identifica como <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i> , tratar con primaquina como se indica más adelante	Resistente a cloroquina o con resistencia desconocida ² (Todas las regiones con malaria excepto las especificadas más abajo como sensibles a cloroquina)	Atovacuona-proguanil (Malarone) ³ Comp. adulto = 250 mg atovacuona/100 mg proguanil 4 comp. adulto 4 veces/día v.o. × 3 días Artemeter-lumefantrina (Coartem) ³ 1 comp. = 20 mg artemeter y 120 mg lumefantrina Se recomienda un esquema de tratamiento de 3 días con un total de 6 dosis orales tanto para pacientes adultos como para niños en función del peso. El paciente debe recibir la dosis inicial, seguida de la segunda dosis 8 horas más tarde, y luego una dosis v.o. 2 veces/día durante los 2 días siguientes 5-<15 kg: 1 comprimido por dosis 15-<5 kg: 2 comprimidos por dosis 25-<35 kg: 3 comprimidos por dosis ≥35 kg: 4 comprimidos por dosis Quinina sulfato más uno de los siguientes: doxiciclina, tetraciclina o clindamicina Quinina sulfato: 542 mg base (=650 mg sal) ⁴ 3 veces/día × 3 o 7 días ⁵ Doxiciclina: 100 mg v.o. 2 veces/día × 7 días Tetraciclina: 250 mg v.o. 4 veces/día × 7 días Clindamicina: 20 mg base/kg/día v.o. divididos en 3 dosis/día × 7 días Mefloquina (Lariam y genérico) ⁷ 684 mg base (=750 mg sal) v.o. como dosis inicial, seguidos de 456 mg base (=500 mg sal) v.o. 6-12 horas después de la dosis inicial Dosis total: 1.250 mg sal	Atovacuona-proguanil (Malarone) ³ Comp. adulto = 250 mg atovacuona/100 mg proguanil Comp. infantil = 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil 5-8 kg: 2 comp. infantiles 4 veces/día v.o. × 3 días 9-10 kg: 3 comp. infantiles v.o. 4 veces/día × 3 días 11-20 kg: 1 comp. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días 21-30 kg: 2 comp. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días 31-40 kg: 3 comp. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días >40 kg: 4 comp. adulto v.o. 4 veces/día × 3 días Quinina sulfato ⁴ más uno de los siguientes: doxiciclina ⁶ , tetraciclina ⁶ o clindamicina Quinina sulfato: 8,3 mg base/kg (=10 mg sal/kg) v.o. 3 veces/día × 3 o 7 días ⁵ Doxiciclina: 2,2 mg/kg v.o. cada 12 horas × 7 días Tetraciclina: 25 mg/kg/día v.o. divididos en 4 dosis/día × 7 días Clindamicina: 20 mg base/kg/día v.o. divididos en 3 dosis/día × 7 días Mefloquina (Lariam y genéricos) ⁷ 13,7 mg base/kg (=15 mg sal/kg) v.o. como dosis inicial, seguidos de 9,1 mg base/kg (=10 mg sal/kg) v.o. 6-12 horas después de la dosis inicial Dosis total: 25 mg sal/kg
Malaria no complicada/ <i>P. falciparum</i> o Especie no identificada	Sensible a cloroquina (Centroamérica al oeste del canal de Panamá, Haití, República Dominicana y la mayor parte de Oriente Medio)	Cloroquina fosfato (Aralen y genérico) ⁸ 600 mg base (=1.000 mg sal) v.o. initialmente, seguidos de 300 mg base (=500 mg sal) v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 1.500 mg base (=2.500 mg sal) o Hidroxicloroquina (Plaquenil y genéricos) 620 mg base (=800 mg sal) v.o. initialmente, seguidos de 310 mg base (=400 mg sal) v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 1.550 mg base (=2.000 mg sal)	Cloroquina fosfato (Aralen y genérico) ⁸ 10 mg base/kg v.o. inicialmente, seguidos de 5 mg base/kg v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 25 mg base/kg o Hidroxicloroquina (Plaquenil y genéricos) 10 mg base/kg v.o. inicialmente, seguidos de 5 mg base/kg v.o. a las 6, 24 y 48 horas Dosis total: 25 mg base/kg

i.v., intravenoso; v.o., vía oral (por boca).

¹Si un paciente desarrolla una malaria a pesar de tomar la quimioprofilaxis, no se debería emplear ese fármaco concreto como parte del régimen terapéutico. Utilizar en su lugar una de las otras opciones.

²NOTA: hay cuatro opciones (A, B, C y D) disponibles para el tratamiento de la malaria no complicada causada por *P. falciparum* resistente a cloroquina. Las opciones A, B y C son igualmente recomendables. Debido a una mayor tasa de reacciones neuropsiquiátricas vistas con las dosis de tratamiento, no se recomienda la opción D (mefloquina) a menos que las otras opciones no se puedan utilizar. Para la opción C, dado que hay más datos sobre la eficacia de la quinina en combinación con doxiciclina o tetraciclina, estas combinaciones de tratamientos generalmente se prefieren a la quinina en combinación con clindamicina.

³Tomar con alimentos o leche entera. Si el paciente vomita en los 30 minutos posteriores a la toma de una dosis, dicha dosis debe repetirse.

⁴Las cápsulas de sulfato de quinina fabricadas en Estados Unidos poseen una dosis de 324 mg; por tanto, dos cápsulas son suficientes para la dosificación de adultos. La dosificación pediátrica puede ser difícil debido a la falta de quinina en forma distinta a las cápsulas.

⁵Para las infecciones adquiridas en el sudeste de Asia, el tratamiento con quinina debe continuarse durante 7 días. Para las infecciones adquiridas en otros lugares, el tratamiento con quinina debe continuarse durante 3 días.

⁶La doxiciclina y la tetraciclina no están indicadas en niños menores de 8 años de edad. Para los niños de menos de 8 años con *P. falciparum* resistente a cloroquina, se recomiendan atovacuona-proguanil y artemeter-lumefantrina; la mefloquina puede ser considerada si no hay otras opciones disponibles. Para niños menores de 8 años de edad con *P. vivax* resistente a cloroquina, la mefloquina es el tratamiento recomendado. Si no está disponible o no se tolera y los beneficios del tratamiento no superan los riesgos, se debe utilizar atovacuona-proguanil o artemeter-lumefantrina en su lugar.

⁷El tratamiento con mefloquina no se recomienda en personas que hayan adquirido la infección en el Sudeste Asiático debido a las resistencias al fármaco.

⁸Cuando se trata una infección sensible a cloroquina, se recomienda emplear cloroquina e hidroxicloroquina. Sin embargo, también se pueden emplear regímenes empleados para tratar las infecciones resistentes a cloroquina si están disponibles, son más cómodos o se prefieren.

Tabla 314.2	Recomendaciones de los CDC para el tratamiento de la malaria en Estados Unidos (basadas en los fármacos que están actualmente disponibles para su uso en Estados Unidos y actualizadas el 1 de julio de 2013) (cont.)		
DIAGNÓSTICO CLÍNICO/ESPECIES DE PLASMODIUM	REGIÓN EN LA QUE SE ADQUIRió LA ENFERMEDAD	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS ¹	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA ¹ ; LA DOSIS PEDIÁTRICA NUNCA DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO
Malaria no complicada/ <i>P. malariae</i> o <i>P. knowlesi</i>	Todas las regiones	Cloroquina fosfato ⁸ : tratamiento como viene indicado más arriba o Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba	Cloroquina fosfato ⁸ : tratamiento como viene indicado más arriba o Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba
Malaria no complicada/ <i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i>	Todas las regiones Nota: si se sospecha <i>P. vivax</i> resistente a cloroquina, ver fila inferior	Cloroquina fosfato ⁸ más primaquina-fosfato ⁹ Cloroquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: 30 mg base v.o. 4 veces/día × 14 días o Hidroxicloroquina más primaquina fosfato ⁹ Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: 30 mg base v.o. diarios × 14 días	Cloroquina fosfato ⁸ más primaquina-fosfato ⁹ Cloroquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina: 0,5 mg base/kg v.o. 4 veces/día × 14 días o Hidroxicloroquina más primaquina fosfato ⁹ Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: 0,5 mg base/kg v.o. diarios × 14 días
Malaria no complicada/ <i>P. vivax</i>	Resistente a cloroquina ¹⁰ (Papúa-Nueva Guinea e Indonesia)	Quinina sulfato más doxiciclina o bien tetraciclina más primaquina fosfato ⁹ Quinina sulfato: tratamiento como viene indicado más arriba Doxiciclina o tetraciclina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Atovacuona-proguanil más primaquina fosfato⁹ Atovacuona-proguanil: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Mefloquina más primaquina fosfato⁹ Mefloquina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba	Quinina sulfato más doxiciclina ⁶ o bien tetraciclina ⁶ más primaquina fosfato ⁹ Quinina-sulfato: tratamiento como viene indicado más arriba Doxiciclina o tetraciclina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Atovacuona-proguanil más primaquina fosfato⁹ Atovacuona-proguanil: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba Mefloquina más primaquina fosfato⁹ Mefloquina: tratamiento como viene indicado más arriba Primaquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba
Malaria no complicada: alternativas para mujeres embarazadas ¹¹⁻¹³	Sensible a cloroquina (V. sección de malaria no complicada más arriba para conocer las regiones donde existe sensibilidad a cloroquina) Resistente a cloroquina (V. secciones anteriores para conocer las regiones donde existe <i>P. falciparum</i> y <i>P. vivax</i> resistentes a cloroquina)	Cloroquina fosfato: tratamiento como viene indicado más arriba o Hidroxicloroquina: tratamiento como viene indicado más arriba Quinina sulfato más clindamicina Quinina sulfato: tratamiento como viene indicado más arriba Clindamicina: tratamiento como viene indicado más arriba o Mefloquina: tratamiento como viene indicado más arriba	No aplicable No aplicable

⁹La primaquina se utiliza para erradicar cualquier hipnozoíto que pueda permanecer inactivo en el hígado y prevenir así las recidivas en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*. Debido a que la primaquina puede causar anemia hemolítica en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), debe realizarse una determinación de G6PD antes de iniciar el tratamiento. Para las personas con niveles de G6PD en el límite de la normalidad o como alternativa al régimen anterior, se puede administrar primaquina 45 mg por vía oral una vez a la semana durante 8 semanas; se recomienda consultar con un experto en enfermedades infecciosas y/o medicina tropical si se considera utilizar este régimen alternativo en personas con deficiencia de G6PD. La primaquina no debe utilizarse durante el embarazo.

¹⁰NOTA: existen tres opciones (A, B y C) para tratar la malaria no complicada producida por *P. vivax* resistente a cloroquina. Se han documentado elevadas tasas de fracaso terapéutico en casos de *P. vivax* resistente a cloroquina en Papúa-Nueva Guinea y en Indonesia. También se han documentado casos infrecuentes de *P. vivax* resistente a cloroquina en Birmania (Myanmar), India, Centroamérica y Sudamérica. Los pacientes que adquieren infecciones por *P. vivax* fuera de Papúa-Nueva Guinea o de Indonesia deben empezar recibiendo cloroquina. Si no responden a este tratamiento, debe cambiarse a un régimen adecuado para *P. vivax* resistente a cloroquina e informar a los CDC (Malaria Hotline, número indicado arriba). Para el tratamiento de las infecciones por *P. vivax* resistente a cloroquina, las opciones A, B y C son igual de recomendables.

¹¹Generalmente no está indicado el tratamiento con doxiciclina o tetraciclina en mujeres embarazadas con malaria no complicada producida por *P. falciparum* resistente a cloroquina o por *P. vivax* resistente a cloroquina. Sin embargo, pueden usarse estos dos fármacos en combinación con quinina (como se recomienda para adultos no gestantes) si no hay otras opciones disponibles, o no se toleran, y se juzga que el beneficio supera a los riesgos.

¹²Generalmente no se recomienda el uso de atovacuona-proguanil y artemeter-lumefantrina en mujeres embarazadas, sobre todo en el primer trimestre, debido a la falta de datos sobre la seguridad del fármaco. En mujeres embarazadas con malaria no complicada producida por *P. falciparum* resistente a cloroquina se podría utilizar atovacuona-proguanil o artemeter-lumefantrina si no hay otras opciones disponibles, o no se toleran, y se juzga que el potencial beneficio supera a los posibles riesgos.

(Continúa)

Tabla 314.2

Recomendaciones de los CDC para el tratamiento de la malaria en Estados Unidos (basadas en los fármacos que están actualmente disponibles para su uso en Estados Unidos y actualizadas el 1 de julio de 2013) (cont.)

DIAGNÓSTICO CLÍNICO/ ESPECIES DE PLASMODIUM	REGIÓN EN LA QUE SE ADQUIRió LA ENFERMEDAD	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS ¹	FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA ² ; LA DOSIS PEDIÁTRICA NUNCA DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO
Malaria grave ¹⁴⁻¹⁶	Todas las regiones	<p>Gluconato de quinidina¹⁴ más uno de los siguientes: doxiciclina, tetraciclina o clindamicina</p> <p>Gluconato de quinidina: 6,25 mg base/kg (=10 mg sal/kg) como dosis de carga i.v. en 1-2 horas, después 0,0125 mg base/kg/min (=0,02 mg sal/kg/min) en infusión continua durante al menos 24 horas.</p> <p>Un régimen alternativo es 15 mg base/kg (=24 mg sal/kg) como dosis de carga i.v. en 4 horas, seguidos de 7,5 mg base/kg (=12 mg sal/kg) en 4 horas cada 8 horas, empezando 8 horas después de la dosis de carga (v. prospecto). Una vez que la parasitemia sea <1% y el paciente pueda tomar medicación oral, completar el tratamiento con quinina oral a las dosis indicadas más arriba. Ciclos de quinidina/quinina = 7 días en el sudeste asiático; = 3 días en África o Sudamérica</p> <p>Doxiciclina: tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, administrar 100 mg i.v. cada 12 horas y después cambiar a doxiciclina oral (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación por esta vía. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días</p> <p>Tetraciclina: tratamiento como viene indicado más arriba</p> <p>Clindamicina: tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, administrar 10 mg base/kg como dosis de carga i.v. seguidos de 5 mg base/kg i.v. cada 8 horas. Cambiar a clindamicina oral (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días</p> <p>Nuevo fármaco en investigación (contactar con los CDC para información): Artesunato seguido de uno de los siguientes: atovacuona-proguanil (Malarone), clindamicina o mefloquina. Artemeter-lumefantrina no está incluido en la tabla de tratamiento de los CDC pero también puede administrarse, si está disponible, como fármaco posterior al artesunato</p>	<p>Gluconato de quinidina¹⁴ más uno de los siguientes: doxiciclina⁴, tetraciclina⁴ o clindamicina</p> <p>Gluconato de quinidina: misma dosis, régimen y recomendaciones que para adultos</p> <p>Doxiciclina: tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, puede administrarse i.v. Para niños <45 kg, administrar 2,2 mg/kg i.v. cada 12 horas y después cambiar a doxiciclina oral (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral. Para niños >45 kg, usar la misma pauta que en adultos. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días</p> <p>Tetraciclina: tratamiento como viene indicado más arriba</p> <p>Clindamicina: tratamiento como viene indicado más arriba. Si el paciente no es capaz de tomar medicación oral, administrar 10 mg base/kg como dosis de carga i.v. seguidos de 5 mg base/kg i.v. cada 8 horas. Cambiar a clindamicina oral (según dosis señalada más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral. Si se precisa administración i.v., evitar la administración rápida. Ciclo de tratamiento = 7 días</p> <p>Nuevo fármaco en investigación (contactar con los CDC para información): Artesunato seguido de uno de los siguientes: atovacuona-proguanil (Malarone), doxiciclina (clindamicina en mujeres embarazadas) o mefloquina. Artemeter-lumefantrina no está incluido en la tabla de tratamiento de los CDC pero también puede administrarse, si está disponible, como fármaco posterior al artesunato</p>

¹³No debe utilizarse la combinación primaquina-fosfato para el tratamiento radical de los hipnozoítos en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* durante el embarazo. Las gestantes con infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* deben ser mantenidas con profilaxis con cloroquina durante toda la gestación. La dosis quimioprotectora de cloroquina fosfato es de 300 mg base (500 mg sal) por vía oral una vez a la semana. Tras el parto, las mujeres que no presenten déficit de G6PD se tratarán con primaquina.

¹⁴Se considera que tienen manifestaciones de enfermedad grave los enfermos con frotis de sangre positivo o antecedentes recientes de posible exposición y sin otra patología identificada que presenten uno o más de los siguientes criterios clínicos: disminución del nivel de conciencia/coma, intensa anemia normocítica, fracaso renal, edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock circulatorio, coagulación intravascular diseminada, sangrado espontáneo, acidosis, hemoglobinuria, ictericia, convulsiones generalizadas de repetición y/o parasitemia mayor del 5%. La malaria grave se debe más frecuentemente a *P. falciparum*.

¹⁵Los enfermos diagnosticados con malaria grave deben ser tratados de forma agresiva con antimicrobianos parenterales. Una vez realizado el diagnóstico, debe iniciarse tratamiento con quinidina intravenosa lo antes posible. Los enfermos con malaria grave deben recibir una dosis de carga de quinidina, a menos que ya hayan recibido más de 40 mg/kg de quinina en las 48 horas previas o hayan recibido mefloquina en las 12 horas previas. Cuando se administre quinidina se debe realizar monitorización continua de la tensión arterial (por hipotensión) y cardiaca (por ampliación del complejo QRS y/o alargamiento del intervalo QTc) y vigilar periódicamente las cifras de glucosa en sangre (por hipoglucemias). Si aparecen complicaciones cardíacas graves, podría estar justificado interrumpir temporalmente el fármaco o administrar la infusión intravenosa de forma más lenta.

¹⁶Las mujeres embarazadas con malaria grave deben ser tratadas de forma agresiva con antimicrobianos parenterales.

De Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf>.

Tabla 314.3

Tratamiento de la malaria no complicada en áreas endémicas

REGÍMENES	
Todas las malarias por <i>Plasmodium falciparum</i>	Artemeter-lumefantrina, 1,5 mg/kg-9 mg/kg cada 12 horas diarios durante 3 días con leche o alimento. Artesunato, 4 mg/kg diarios durante 3 días y mefloquina 25 mg base por kg (8 mg/kg al día durante 3 días*)† Dihidroartemisinina-piperaquina, 2,5 mg/kg-20 mg/kg diarios durante 3 días
Malaria por <i>P. falciparum</i> sensible	Artesunato, 4 mg/kg diarios durante 3 días, y una dosis única de sulfadoxinepirimetamina, 25 mg/kg-1,25 mg/kg Artesunato, 4 mg/kg, y amodiaquina*, 10 mg base por kg diarios durante 3 días
<i>Plasmodium vivax</i> ‡, <i>Plasmodium malariae</i> ‡, <i>Plasmodium ovale</i> ‡, <i>Plasmodium knowlesi</i> ‡ sensibles a cloroquina	Cloroquina, 10 mg base por kg inmediatamente, seguida de 10 mg/kg a las 24 horas y 5 mg/kg a las 48 horas

*Es preferible emplear los compuestos con dosis fijas precalificados de la Organización Mundial de la Salud antes que diluir los comprimidos. Se dispone de un comprimido pediátrico dispersable de artemeter-lumefantrina de buen sabor.

†Se han descrito elevadas frecuencias de fracaso de artesunato-mefloquina en la frontera entre Tailandia y Birmania.

*Se puede administrar cualquiera de los tratamientos combinados que incluyen artemisinina, salvo artesunato-sulfadoxina-pirimetamina cuando *P. vivax* es resistente. Los pacientes infectados por *P. vivax* o *P. ovale* deberían recibir un ciclo de primaquina de al menos 14 días para erradicar los hipnozoítos (curación radical). Sin embargo, la deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es una contraindicación porque un ciclo de primaquina de 14 días puede producir una anemia hemolítica grave en estos pacientes.

De White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, et al: Malaria, *Lancet* 383:723-732, 2014.

Tabla 314.4

Tratamiento de la malaria grave en adultos y niños en áreas endémicas

- Artesunato, 2,4 mg/kg en inyección intravenosa o intramuscular*, seguido de 2,4 mg/kg a las 12 y 24 horas; siga con una inyección diaria si es necesario†
- Artemeter, 3,2 mg/kg en inyección intramuscular inmediata*, seguida de 1,6 mg/kg al día
- Diclorhidrato de quinina, 20 mg de sal por kg infundido durante 4 horas y seguido de una dosis de mantenimiento de 10 mg de sal por kg infundido durante 2-8 horas cada 8 horas (se puede administrar también mediante inyección intramuscular* si se diluye a 60-100 mg/ml)

El artesunato es el tratamiento de elección. Solo se debería emplear artemeter cuando no se disponga de artesunato. El diclorhidrato de quinina solo se debería administrar cuando no se disponga de artesunato ni de artemeter

*Las inyecciones intramusculares se ponen en la parte anterior del muslo.

†Los niños pequeños con malaria grave tienen menos exposición al artesunato y a su principal metabolito con actividad biológica, la dihidroartemisinina, que los niños mayores y los adultos. Se han sugerido regímenes de dosificación para garantizar una exposición al fármaco similar.

De White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, et al: Malaria, *Lancet* 383:723-732, 2014.

La **anemia severa** (nivel de hemoglobina inferior a 5 g/dl) es la complicación grave más común de la malaria en los niños y es la principal causa de anemia que obliga al ingreso hospitalario en niños africanos. La anemia se asocia con la hemólisis, pero la eliminación de los eritrocitos infectados por el bazo y el deterioro de la eritropoyesis probablemente desempeñen un papel más importante que la propia hemólisis en la patogénesis de la anemia en la malaria grave. El tratamiento primario para la anemia severa es la transfusión de sangre. Con el tratamiento adecuado y oportuno, la anemia severa de la malaria tiene, por lo general, una mortalidad relativamente baja (aproximadamente, un 1%).

La **malaria cerebral** se define como la presencia de coma en un niño con parasitemia por *P. falciparum* en ausencia de otras causas de coma. Los niños con alteración de la conciencia que no se encuentran en estado de coma entran dentro de la categoría más amplia de las *alteraciones del nivel*

de conciencia. La malaria cerebral es más común en los niños en zonas de un nivel de transmisión intermedia y en los adolescentes o adultos en zonas de transmisión muy baja. Es menos frecuente en zonas de transmisión muy alta. La malaria cerebral a menudo aparece después de que el paciente haya estado enfermo durante varios días y puede desarrollarse precipitadamente. La malaria cerebral se asocia con una tasa de letalidad del 15-20% y, a largo plazo, con deterioro cognitivo en niños. Las convulsiones repetitivas son frecuentes en niños con malaria cerebral. La hipoglucemía es común, pero los niños con verdadera malaria cerebral difícilmente despiertan del coma incluso después de normalizar sus niveles de glucosa mediante fluidoterapia. La exploración física puede mostrar fiebre alta, convulsiones, fasciculaciones, movimientos rítmicos de la cabeza o extremidades, pupilas contraídas o desiguales, hemorragias retinianas, hemiplejia, reflejos tendinosos ausentes o exagerados y signo de Babinski positivo. La punción lumbar muestra un aumento de la presión y de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo con nula pleocitosis y niveles de glucosa normales. Los estudios sugieren que los hallazgos en la exploración del fondo de ojo de los pacientes con una **retinopatía por malaria** (hemorragias retinianas, blanqueamiento periférico y macular, cambios en los vasos) son específicos de la malaria cerebral y, por ello, los niños con malaria cerebral que no tengan retinopatía deberían valorarse cuidadosamente para descartar otras causas de coma. No obstante, aun así deberían seguir siendo tratados de malaria cerebral, porque un gran conjunto de evidencias sugiere que, incluso en estos niños, *P. falciparum* contribuye a su estado comatoso. El tratamiento de la malaria cerebral al margen de los medicamentos contra la malaria es en gran medida de soporte, e incluye la evaluación y el tratamiento de las crisis y la hipoglucemía. Estudios que han utilizado RM para valorar a los niños con malaria cerebral han documentado que el edema cerebral con aumento de la presión intracranal es la principal causa de muerte en estos pacientes; sin embargo, el tratamiento con manitol y corticoides no ha mejorado los resultados en estos niños.

La **dificultad respiratoria** es un indicador de mal pronóstico en la malaria grave y parece ser debida a la **acidosis metabólica**, en lugar de la enfermedad pulmonar intrínseca. Hasta la fecha, no se han descrito tratamientos útiles para el tratamiento de la acidosis metabólica en niños con malaria grave y los protocolos primarios frente a la malaria parecen ser la forma más efectiva de manejar la acidosis.

Las **convulsiones** son una complicación común de la malaria grave, especialmente en la malaria cerebral. Las benzodiazepinas son el tratamiento de primera elección para las crisis, y el diazepam intrarrectal se ha utilizado con éxito en niños con malaria y convulsiones. Muchas crisis se resuelven con una sola dosis de diazepam. Para las convulsiones persistentes, el fenobarbital o la fenitoína son los medicamentos que se utilizan habitualmente. La fenitoína puede ser preferible para el tratamiento de convulsiones, sobre todo en hospitales o clínicas donde el soporte ventilatorio no está disponible. Sin embargo, no se han realizado ensayos comparativos entre los dos fármacos, y la fenitoína es considerablemente más costosa que el fenobarbital. Actualmente no se recomiendan fármacos para la profilaxis de las convulsiones en los niños con malaria grave. En un estudio importante sobre niños con malaria grave, la profilaxis con fenobarbital disminuyó la actividad epileptógena, pero aumentó la mortalidad, probablemente debido a la depresión respiratoria asociada al fenobarbital, que pudo haber sido exacerbada por el tratamiento con benzodiazepinas.

La **hipoglucemía** es una complicación propia de los niños, de las embarazadas y de los pacientes tratados con quinina. Pueden presentar una disminución del nivel de conciencia que en ocasiones se confunde con paludismo cerebral. Ante cualquier niño con alteración de la conciencia y malaria se debe determinar el nivel de glucosa, y si no se dispone de medidores de glucosa, se administrará un bolo de dextrosa de forma empírica. La hipoglucemía se asocia con mayor mortalidad y con secuelas neurológicas.

El **colapso circulatorio (malaria álgida)** es una complicación rara que se manifiesta como hipotensión, hipotermia, pulso débil y rápido, respiración superficial, palidez y colapso vascular. Lo más probable es que esté provocado por una sobreinfección bacteriana, ya que hasta el 15% de los niños en áreas endémicas con malaria grave pueden tener bacteriemia de modo concomitante. La muerte puede producirse en horas. En todos los niños con malaria grave y hipotensión o hipoperfusión debe realizarse un cultivo de sangre e iniciar empíricamente tratamiento para sepsis bacteriana.

El **deterioro cognitivo a largo plazo** aparece en el 25% de los niños con malaria cerebral y se produce también en niños con episodios repetidos de la enfermedad sin complicaciones. La prevención de ataques en estos niños mejora el nivel formativo.

El **síndrome de esplenomegalia tropical** es una complicación crónica de la malaria por *P. falciparum* en el que la esplenomegalia masiva persiste después del tratamiento de la infección aguda. Los criterios principales son esplenomegalia (más de 10 cm), IgM superior a dos veces el valor normal, altas concentraciones de anticuerpos frente al antígeno de *P. falciparum* en

estadio sanguíneo y una respuesta clínica a los fármacos antipalúdicos. Este síndrome se da exclusivamente en niños en áreas endémicas con exposiciones repetidas, y se cree que está provocado por una respuesta inmune alterada frente a los antígenos de *P. falciparum*. La profilaxis prolongada contra la malaria (por lo menos durante 1 año, principalmente con cloroquina, quinina o mefloquina) es necesaria para el tratamiento de este síndrome si el niño permanece en un área endémica de malaria. Con la profilaxis antipalúdica, el tamaño del bazo disminuye progresivamente, pero a menudo aumenta de nuevo si la profilaxis se detiene.

Otras complicaciones en niños incluyen **daño renal agudo** e **ictericia**, que se asocia con un peor pronóstico y postración. Muchos casos de la bibliografía demuestran que aunque en niños con malaria grave es rara una insuficiencia renal que requiera diálisis, es frecuente el daño renal agudo que se asocia con un incremento en la mortalidad. La **postración** se define como la incapacidad para permanecer sentado, de pie o comer sin ayuda, en ausencia de alteración del nivel de conciencia. La postración también se ha asociado con un aumento de la mortalidad en algunos estudios, pero la fisiopatología de este proceso no está bien comprendida. Complicaciones poco frecuentes son la hemoglobinuria, el sangrado anómalo y el edema pulmonar. Hay que subrayar que el edema de pulmón es más frecuente en adolescentes que en adultos.

PREVENCIÓN

La prevención de la malaria consiste en la reducción de la exposición a mosquitos infectados y en la quimioprofilaxis. La información más precisa y exacta acerca de las regiones del mundo donde existe riesgo de contraer la enferme-

dad y sobre las resistencias se puede obtener en los departamentos de salud locales y estatales o en el CDC, o consultando la guía *Health Information for International Travel*, publicada por el Public Health Service de Estados Unidos.

Los que viajen a áreas endémicas deben permanecer en las zonas controladas desde el crepúsculo hasta el amanecer, cuando el riesgo de transmisión es más alto. Deben dormir bajo mosquiteras tratadas con permethrina y pulverizar insecticidas en el interior al anochecer. Durante el día deben vestir con ropa que cubra los brazos y las piernas, metiendo los pantalones por dentro de las botas o zapatos. Se debe aplicar repelente de mosquitos a la ropa fina y a la piel no cubierta por ropa a base de aplicaciones repetidas como indiquen las instrucciones del repelente y al menos cada 4 horas. Los niños nunca deben salir al exterior desde el crepúsculo hasta el amanecer, pero si existiese riesgo de exposición, se debe aplicar N-dietil-3-metilbenzamida (DEET) en solución al 25-35% (no mayor del 40%) en las áreas expuestas, excepto los ojos, la boca y las manos. Las manos se excluyen porque suelen llevarse a la boca. El DEET se lavará posteriormente de la piel del niño en cuanto este entre en la vivienda. La Asociación Americana de Pediatría recomienda evitar las soluciones de DEET en niños menores de 2 meses. Los efectos secundarios del DEET son erupción cutánea, encefalopatía tóxica y convulsiones, pero estas complicaciones casi siempre se deben a la aplicación inadecuada de altas dosis de DEET. La **picaridina** es un repelente alternativo que en ocasiones se tolera mejor. Incluso con estas precauciones se debe llevar inmediatamente al niño al médico si enferma durante el viaje.

La quimioprofilaxis es necesaria para todos los que viajan a los trópicos e incluso para los que hayan nacido allí pero no han vuelto al lugar desde la infancia, incluyendo niños de todas las edades (tabla 314.5). Los

Tabla 314.5 Quimioprofilaxis de la malaria en niños

ÁREA	FÁRMACO	DOSIS (ORAL)	VENTAJAS	DESVENTAJAS	USO ÓPTIMO
Área resistente a cloroquina	Mefloquina*†	<10 kg: 4,6 mg base (5 mg sal)/kg/semana 10-19 kg: ¼ comp./semana 20-30 kg: ½ comp./semana 31-45 kg: ¾ comp./semana >45 kg: 1 comp./semana (228 mg base)	Una dosis semanal	Sabor amargo No existe un compuesto pediátrico Efectos secundarios: trastornos del sueño, sueños vividos	Niños que van a áreas endémicas de malaria durante 4 semanas o más
	Doxiciclina‡	2 mg/kg diarios (máx. 100 mg)	Barato	No se puede administrar a niños <8 años Dosis diarias Se debe tomar con alimento o produce molestias gástricas Fotosensibilidad	Niños que viajan a la región durante menos de 4 semanas y no pueden tomar o conseguir atovacuona/proguanil
	Atovacuona/proguanil§ (Malarone)	Comp. pediátricos: 62,5 mg de atovacuona/25 mg de proguanil Comp. adultos: 250 mg de proguanil/100 mg de proguanil 5-8 kg: comp. pediátrico una vez diaria (fuera de prospecto) 9-10 kg: comp. pediátrico una vez diaria (fuera de prospecto) 11-20 kg: 1 comp. pediátrico una vez diaria 21-30 kg: 2 comp. pediátricos una vez diaria 31-40 kg: 3 comp. pediátricos una vez diaria >40 kg: 1 comp. adulto una vez diaria	Preparado pediátrico Bien tolerado en general	Dosis diarias Caro Puede producir molestias gástricas	Niños que viajan a la región durante menos de 4 semanas
Área sensible a cloroquina	Cloroquina fosfato Los fármacos empleados en las áreas de resistencia a cloroquina se pueden emplear en las áreas sensibles	5 mg base/kg/semana (máx. 300 mg base)	Una dosis semanal Barato Bien tolerado en general	Sabor amargo No existe un compuesto pediátrico	El mejor fármaco para los niños que viajan a regiones con <i>Plasmodium falciparum</i> o <i>Plasmodium vivax</i> sensibles a cloroquina

*La cloroquina y la mefloquina deben iniciarse 1-2 semanas antes de la salida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición.

†Existe resistencia a la mefloquina en el oeste de Camboya y en las fronteras de Tailandia con Camboya y Birmania. Los viajeros a estas áreas deben tomar doxiciclina o atovacuona-proguanil. Véanse en el texto las precauciones sobre el uso de mefloquina.

‡La doxiciclina se debe comenzar 1-2 días antes de la salida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición. No utilizar en niños menores de 8 años o en mujeres embarazadas.

§La atovacuona/proguanil se debe comenzar 1-2 días antes de la salida y continuarse durante 7 días después de la última exposición. Debe tomarse con comida o una bebida láctea. No se recomienda en mujeres embarazadas, niños menores de 5 kg y mujeres que se encuentren dando lactancia a niños menores de 5 kg. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min).

profesionales sanitarios deben consultar la información más actualizada posible sobre patrones de resistencia antes de prescribir profilaxis a sus pacientes. Se administra cloroquina en las pocas áreas del mundo sin cepas resistentes a la cloroquina. En las zonas donde existe *P. falciparum* resistente a cloroquina, la atovacuona-proguanil, la mefloquina o la doxiciclina se pueden dar como quimioprofilaxis. La **atovacuona-proguanil** se recomienda generalmente para viajes cortos (hasta 2 semanas), ya que se debe tomar diariamente. Existen comprimidos pediátricos y son generalmente bien tolerados, aunque el sabor es a veces desagradable para los niños muy pequeños. Para viajes más largos, es preferible la **mefloquina**, ya que solo se toma una vez por semana. La mefloquina no tiene una formulación pediátrica y tiene un sabor desagradable que, por lo general, requiere que se mezcle «disfrazada» en un alimento, como el sirope de chocolate. La mefloquina no se debe administrar en niños que presenten hipersensibilidad conocida a la mefloquina, estén recibiendo fármacos cardiotrópicos, tengan historia de convulsiones o ciertos trastornos psiquiátricos, o viajen a un área donde existe resistencia a la mefloquina (las fronteras de Tailandia con Birmania y Camboya, las provincias occidentales de Camboya y los estados del este de Birmania). La atovacuona-proguanil se inicia 1-2 días antes del viaje, y la mefloquina se inicia 2 semanas antes del viaje. Es importante que estas dosis sean administradas, tanto para permitir que se alcancen niveles terapéuticos de los fármacos como para estar seguro de que los fármacos son tolerados. La **doxiciclina** es una alternativa para los niños mayores de 8 años de edad. Se debe dar todos los días y debe administrarse con alimentos. Los efectos secundarios de la doxiciclina son las infecciones vaginales por levaduras y la fotosensibilidad. La **primaquina** es una opción para la profilaxis diaria en niños que no toleran ninguna otra alternativa, pero se debería administrar tras consultar con un especialista en medicina de viajes si fuera necesario, y en todos los niños se debería descartar una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa antes de prescribir este fármaco, que está contraindicado en los niños que la presentan. Se puede plantear la provisión de medicamentos para el autotratamiento en personas que se niegan a tomar la profilaxis o que se vayan a encontrar en zonas muy remotas donde el acceso a la atención médica sea difícil. La provisión de medicamentos para el autotratamiento de la malaria debe hacerse consultando con un especialista en medicina de viajes, y la medicación siempre debería ser diferente a la utilizada para la profilaxis.

Actualmente, se encuentran en marcha numerosos esfuerzos para prevenir la malaria en países con malaria endémica. Algunos han tenido un gran éxito y han dado lugar a una disminución significativa en la incidencia de malaria en muchos países de África, Asia y América del Sur en la última década. Estas intervenciones incluyen el uso de mosquiteras tratadas con insecticida (que han disminuido la mortalidad por cualquier causa en niños menores de 5 años de edad en varias zonas altamente endémicas de malaria en aproximadamente un 20%), la fumigación de interiores con insecticidas de larga duración y el uso de la **terapia combinada con artemisinina** como tratamiento de primera línea de la malaria. La primera vacuna que posee cierto grado de eficacia contra la malaria es la **vacuna RTS,S**, que se basa en la proteína circumsporozoíto de *P. falciparum*. En varios ensayos clínicos, esta vacuna ha demostrado una eficacia del 17-56% frente a la malaria no complicada y del 38-50% frente a la malaria grave en los niños pequeños en zonas endémicas de malaria en períodos de hasta 48 meses después de la vacunación. Dada la eficacia relativamente baja de esta vacuna, no está claro si se empleará como parte de una estrategia combinada, que incluye las intervenciones exitosas anteriormente mencionadas. Muchas otras vacunas también se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico, y se espera que las vacunas futuras mejoren la eficacia de la vacuna RTS,S. Actualmente no existe una vacuna lo bastante eficaz como para incluirse en la prevención de la malaria en viajeros.

El tratamiento **preventivo intermitente** durante la lactancia ha conseguido reducir con especial éxito la incidencia de malaria en el África subsahariana. La administración a los lactantes de **sulfadoxina-pirimetamina** cuando reciben la segunda y tercera dosis de la vacuna de la difteria, el toxoide tetánico y el sarampión y la tos ferina se considera relativamente eficaz y segura. El tratamiento preventivo intermitente se ha administrado también en gestantes, y tres dosis de sulfadoxina-pirimetamina han reducido la frecuencia de lactantes de bajo peso.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 315

Babesiosis (*Babesia*)

Peter J. Krause

La babesiosis es una enfermedad similar a la malaria, causada por protozoos intraeritrocitarios que son transmitidos por garrapatas de cuerpos duros (ixodes). Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad van desde una forma subclínica hasta una forma fulminante que lleva a la muerte.

ETIOLOGÍA

Hay más de 100 especies de *Babesia* que infectan a una gran variedad de animales salvajes y domésticos por todo el mundo. Solo unas pocas especies se han descrito infectantes en seres humanos, incluidas el patógeno tipo *Babesia crassa*, *Babesia divergens*, *Babesia duncani*, *Babesia microti*, *Babesia venatorum* y *Babesia* sp. XXB/HangZhou y KO1.

EPIDEMIOLOGÍA

La *Babesia* se transmite a los seres humanos a través de los reservorios vertebrados por la especie de garrapatas *Ixodes ricinus*. *B. microti* es la causa más común de babesiosis en humanos. El reservorio principal de *B. microti* es el ratón de patas blancas, *Peromyscus leucopus*, y el vector principal es la garrapata de patas negras, *Ixodes scapularis*. *I. scapularis* también transmite el agente causal de la enfermedad de Lyme, de la anaplasmosis granulocítica humana, la *Borrelia miyamotoi*, el agente de la ehrlichiosis tipo *Ehrlichia muris* y el virus Powassan, y puede transmitir simultáneamente dos o más microorganismos. El ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) sirve como huésped sobre el cual se alimentan las garrapatas adultas, pero no es un reservorio competente. La babesiosis puede transmitirse a través de transfusiones sanguíneas, y *B. microti* es la que más frecuentemente se ha descrito como agente microbiano transmitido en Estados Unidos. La babesiosis rara vez se adquiere por vía transplacentaria.

La infección en seres humanos por *B. microti* es endémica (la mayor parte de los casos se producen en junio, julio y agosto) en el noreste y en la zona superior del medio oeste de Estados Unidos (fig. 315.1). *B. duncani* infecta a seres humanos a lo largo de la costa norte del Pacífico. Se han descrito infecciones tipo *B. divergens* en Kentucky, Misuri y Washington. En Europa, se dan casos esporádicos causados por *B. divergens*, *B. microti* y *B. venatorum*. En Asia, *B. venarotum* es endémica en el noreste de China. Se han descrito casos de infección por *B. microti* en Taiwán, China continental y Japón. En China se han documentado casos de *Babesia crassa* y *Babesia* sp. XXB/HangZhou y de KO1 en Corea. Los casos de babesiosis humana también han sido descritos en África, Australia y América del Sur.

En determinadas zonas y en ciertos años de elevada transmisión, la babesiosis constituye una importante carga de salud pública. En la isla de Nantucket se declararon hasta 280 casos por cada 100.000 habitantes, por lo que la carga de enfermedad de esta comunidad se sitúa en una categoría calificada como «moderadamente frecuente», similar a la gonorrea. Tasas de incidencia similares se han descrito en otros lugares de la costa sur de Nueva Inglaterra.

PATOGENIA

La patogenia de la babesiosis humana no se conoce bien. La lisis de los eritrocitos infectados con la anemia resultante y la producción excesiva de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1, probablemente expliquen la mayor parte de las manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad. El bazo desempeña un papel importante en el aclaramiento de la parasitemia, al igual que las células T y B, macrófagos, polimorfonucleares, citocinas, anticuerpos y complemento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La babesiosis presenta unas manifestaciones clínicas que van desde la infección subclínica hasta la infección fulminante fatal. En los casos clínicamente evidentes, los síntomas comienzan tras un periodo de incubación de 1-9 semanas desde la picadura de la garrapata o de 1 semana y 6 meses después de la transfusión. Los síntomas característicos de la enfermedad moderada a grave comprenden fiebre intermitente de hasta 40 °C, acompañada por una combinación variable de escalofríos, sudoración, mialgia y cefalea.

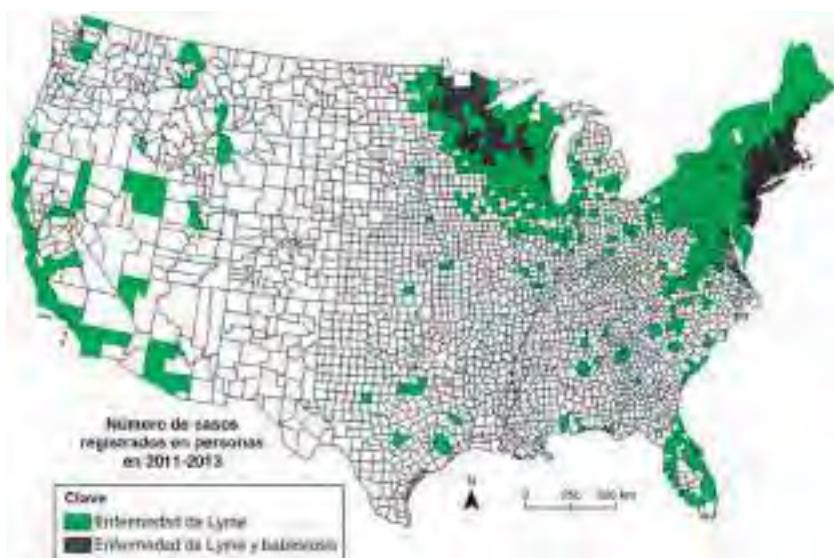


Fig. 315.1 Número de casos de babesiosis emergente en zonas endémicas para la enfermedad de Lyme. Este es un mapa basado en los datos obtenidos de los Centros de Control y Prevención de las Enfermedades que recoge los condados que han registrado casos de enfermedad de Lyme y/o babesiosis desde 2011 a 2013. Los condados con 3 o más casos de enfermedad de Lyme pero menos de 3 casos de babesiosis están representados en color verde. Los condados con 3 o más casos de enfermedad de Lyme y 3 o más casos de babesiosis están en color gris. Ningún condado registró 3 o más casos de babesiosis pero menos de 3 de enfermedad de Lyme. (Adaptada de Diuk-Wasser M, Vannier E, Krause PJ: Coinfection by Ixodes tick-borne pathogens: ecological, epidemiological, and clinical consequences, Trends Parasitol 32:30-42, 2016.)

Con menos frecuencia aparecen artralgia, dolor faríngeo, dolor abdominal, náuseas, vómitos, labilidad emocional, hiperestesia, inyección conjuntival, fotofobia, pérdida de peso y tos no productiva. Los hallazgos de la exploración física son mínimos; en general solo se objetiva fiebre. En ocasiones se han observado esplenomegalia y/o hepatomegalia, pero el exantema cutáneo es infrecuente. Los hallazgos alterados en las pruebas complementarias incluyen anemia hemolítica moderadamente grave, aumento del recuento de reticulocitos, trombocitopenia, proteinuria y elevación de la bilirrubina, de la urea y de la creatinina. El recuento leucocitario es normal o discretamente bajo, con aumento de las formas en banda, a menudo con neutropenia. Entre las complicaciones se incluyen fallo respiratorio, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, coma y muerte. Los síntomas de babesiosis suelen durar 1-2 semanas, con un periodo de recuperación prolongado que en los huéspedes muy inmunodeprimidos puede llegar hasta el año experimentando una infección recurrente. Dentro de estos pacientes se encuentran aquellos con cáncer, asplenia, que reciben tratamiento inmunosupresor o pacientes con VIH/SIDA, aunque se les administraran múltiples ciclos de tratamiento frente a las babesias. Más de un 20% de estos pacientes muere, mientras que el resto se cura después de un promedio de 3 meses (1-24 meses) de tratamiento específico.

Entre los factores de riesgo de enfermedad grave se encuentra la edad avanzada, neonatos prematuros, la asplenia anatómica o funcional, tumores malignos concomitantes o infección por VIH/SIDA, los fármacos inmunosupresores y la adquisición de la infección a través de una transfusión de sangre o de un trasplante de órganos. La concurrencia de babesiosis y enfermedad de Lyme se da en un 3-11% de los pacientes, dependiendo de la localización en Estados Unidos. En los niños puede producirse una babesiosis de moderada a grave, pero generalmente la infección es menos grave que en los adultos. Alrededor de la mitad de los niños infectados están asintomáticos o presentan síntomas mínimos. Los neonatos pueden desarrollar una enfermedad grave y habitualmente adquieren la infección por transfusión sanguínea.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de *B. microti* se confirma mediante la identificación microscópica de los parásitos en un frotis de sangre con tinción de Giemsa o Wright. Las parasitemias pueden ser extremadamente bajas, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad. Se pueden examinar extensiones gruesas de sangre, pero los organismos pueden confundirse con precipitados de la tinción o cuerpos de inclusión férricos. La reacción en cadena de la polimerasa es una prueba sensible y específica para la detección de ADN de *Babesia*, y puede utilizarse además de o en lugar de los frotis para confirmar el diagnóstico. La subinoculación de la sangre en hámsteres o jirbos y el

cultivo *in vitro* son técnicas muy especializadas que solo se realizan en laboratorios con experiencia. Las pruebas serológicas son útiles, en especial para el diagnóstico de la infección por *B. microti*. El análisis serológico con inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos de tipo immunoglobulina G y M es sensible y específico, y generalmente puede confirmar el diagnóstico de babesiosis, aunque puede reflejar más una infección pasada que un proceso agudo. El diagnóstico se realiza de un modo más fiable en pacientes que han vivido o viajado a una zona donde la babesiosis es endémica, que han experimentado síntomas similares a los de una infección vírica y en los que se identifican parásitos en frotis sanguíneos o con pruebas de amplificación de ADN de *Babesia* en sangre y con anticuerpos en suero. La seropositividad aislada es poco fiable para diagnosticar una infección activa por babesias.

TRATAMIENTO

La combinación de **clindamicina** (7-10 mg/kg cada 6-8 horas [aumentar hasta un máximo de 600 mg por dosis] intravenoso u oral) y **quinina** (8 mg/kg cada 8 horas [aumentar hasta un máximo de 650 mg por dosis] oral) durante 7-10 días fue la primera terapia combinada efectiva para el tratamiento de la babesiosis. Sin embargo, las reacciones adversas son comunes, especialmente acúfenos y malestar abdominal. La combinación de **atovacuona** (20 mg/kg cada 12 horas [aumentar hasta un máximo de 750 mg por dosis] oral) y **azitromicina** (10 mg/kg en dosis única el primer día [aumentar hasta un máximo de 500 mg por dosis] y posteriormente 5 mg/kg una vez al día [aumentar hasta un máximo de 250 mg por dosis] oral) durante 7-10 días es tan efectiva como la clindamicina y la quinina, pero con menos efectos adversos. Se ha empleado la combinación de atovacuona y azitromicina con éxito para tratar la babesiosis en niños, y deben ser consideradas para su uso inicial en niños que experimentan una infección. La combinación de clindamicina con quinina es una alternativa de elección. El fracaso del tratamiento con clindamicina y quinina, y con atovacuona y azitromicina, puede darse en huéspedes muy inmunocomprometidos. Lo recomendado en estos casos es consultar con un experto en enfermedades infecciosas. Las exanguinotransfusiones pueden hacer descender la parasitemia rápidamente y limpiar los productos tóxicos secundarios de la infección. Las exanguinotransfusiones parciales o completas están recomendadas en niños con una parasitemia de alto grado (del 10% o más), anemia grave (hemoglobina menor de 10 g/dl) o compromiso pulmonar, renal o hepático.

PRONÓSTICO

En algunas áreas altamente endémicas se observa a menudo enfermedad moderada a grave. En un estudio retrospectivo de 136 casos en Nueva York se estimó un índice de mortalidad del 5%, pero puede ser hasta del 21% en huéspedes inmunocomprometidos que hayan adquirido la infección después de una transfusión de sangre. A veces la inmunidad es incompleta, ya

que existen bajos niveles de parasitemia asintomática que persisten hasta 26 meses después de la resolución de los síntomas o formas recidivantes de la enfermedad sintomática en huéspedes inmunocomprometidos.

PREVENCIÓN

La babesiosis se puede prevenir evitando las áreas donde habitan garrapatas, ciervos y ratones. Se recomienda utilizar ropa que cubra la parte inferior del cuerpo impregnada con dietiltoluamida (DEET), dimetilftalato o permeterina (Permanone) a los que viajen a las zonas con abundante vegetación dentro de las áreas endémicas. El DEET debe ser aplicado directamente sobre la piel. Se deben buscar garrapatas para retirarlas utilizando pinzas. Los posibles donantes de sangre con antecedentes de babesiosis se excluyen de los programas de transfusión para evitar los casos relacionados con transfusiones.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

esporozoítos. Durante aproximadamente 2 semanas, el gato excreta 10^5 - 10^7 ooquistas/día, los cuales pueden ser viables durante más de 1 año en un ambiente favorable. Los ooquistas esporulan 1-5 días tras la excreción y se transforman en infecciosos. Se destruyen con la desecación o la ebullición, pero no con la exposición a la lejía. Se han aislado ooquistas en la tierra y en la arena frecuentada por gatos y se han asociado algunos brotes con la contaminación del agua y la comida. Los ooquistas y los quistes tisulares son fuente de infección en animales y en humanos (fig. 316.1A y B). Existen tipos definidos desde un punto de vista genético de *T. gondii* que tienen diferente virulencia en los ratones (y quizás en humanos) y que forman un número distinto de quistes en el cerebro de ratones exogástricos. En Estados Unidos hay cuatro líneas clonales predominantes, llamadas **tipos I, II, III y IV** (haplogrupo XII), además de unos tipos recombinantes atípicos (fig. 316.1C). Existe un tipo clonal predominante (tipo II) en Francia, Austria y Polonia, y parásitos no arquetípicos en Brasil, Guyana, Guayana Francesa y América Central (fig. 316.1D). Los principales factores de virulencia son las moléculas secretadas que difieren entre las distintas líneas genéticas denominadas **cetas** (fig. 316.1E).

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *Toxoplasma* es ubicua en animales y es una de las infecciones latentes más frecuentes en humanos en todo el mundo, infectando y permaneciendo en aproximadamente 2 mil millones de personas. La incidencia varía considerablemente entre humanos y animales en las distintas áreas geográficas. En muchas regiones del mundo, aproximadamente un 3-35% del ganado porcino, un 7-60% del ovino y un 0-9% del vacuno contienen *T. gondii*. Se detectan títulos significativos de anticuerpos en un 50-80% de los residentes de algunas zonas geográficas como Francia, Brasil y Centroamérica, y en menos del 5% en otras áreas. Se estima que la prevalencia actual en Estados Unidos es del 10%, pero varía según las diferencias demográficas. Por ejemplo, en un estudio del condado de Lancaster, la prevalencia en las mujeres embarazadas en una comunidad amish fue del 50%. Parece que la prevalencia de infección es más alta en los climas cálidos y húmedos. Los parásitos distintos del tipo genético II son más frecuentes en las madres de lactantes con infección congénita en los climas cálidos y húmedos del sur, en áreas rurales de bajo nivel socioeconómico y en lugares de Estados Unidos de etnia hispana. Estos parásitos no tipo II se asocian más a menudo con partos prematuros e infecciones congénitas graves en Estados Unidos.

Los niños mayores y los adultos normalmente adquieren la infección por vía oral al ingerir carne poco hecha o cruda que contiene quistes o alimentos (p. ej., ensaladas verdes), u otros materiales contaminados con ooquistas procedentes de gatos con infección aguda. Al congelar la carne a -20 °C o calentarla hasta 66 °C, los quistes dejan de ser infecciosos. Se han producido brotes de infección aguda en familias, en reuniones sociales y en restaurantes en los que se ha consumido el mismo alimento infectado. No se tiene constancia de que *Toxoplasma* se transmita de persona a persona, excepto durante la infección transplacentaria de madre a feto y, rara vez, por trasplante de órganos o transfusión sanguínea. Se ha descrito la presencia de *T. gondii* en la próstata y en el esperma de animales pero no se ha demostrado la transmisión sexual entre personas.

Ha habido receptores de trasplantes seronegativos que, al recibir un órgano o médula ósea de un donante seropositivo, han experimentado una enfermedad con riesgo vital que ha requerido tratamiento. Los receptores seropositivos que han recibido un órgano infectado pueden presentar un aumento de los títulos serológicos sin enfermedad asociada. Los accidentes de laboratorio han provocado infecciones e incluso muertes.

Toxoplasmosis congénita

La transmisión al feto se produce cuando una madre inmunológicamente normal adquiere la infección primaria durante la gestación. La transmisión congénita desde madres infectadas antes del embarazo es extremadamente rara, excepto en el caso de mujeres inmunocomprometidas crónicamente. En Estados Unidos, la incidencia de infección congénita varía desde 1 de cada 1.000 hasta 1 de cada 8.000 nacidos vivos. Se estima que 15 millones de personas viven en el mundo con una toxoplasmosis congénita. La incidencia de infección en una población de mujeres embarazadas depende del riesgo general de infección en esa localización específica y de la proporción de población que no estaba previamente infectada.

PATOGENIA

Los niños y los adultos adquieren *T. gondii* al ingerir alimentos que contienen quistes o que están contaminados con ooquistas, en general debido a gatos con infección aguda. Los ooquistas también pueden ser transportados hasta los alimentos por las moscas y las cucarachas. Cuando se ingiere el parásito,

los quistes liberan los bradizoítos o los ooquistes liberan esporozoítos. Posteriormente, estos organismos entran dentro de las células gastrointestinales, donde se multiplican, rompen las células, infectan las células contiguas, penetran en los linfáticos y se diseminan por vía hematogena en todo el cuerpo. Los **taquizoítos** proliferan, produciendo focos de necrosis rodeados por una reacción celular. Con el desarrollo de una respuesta inmunitaria normal (tanto humoral como celular), los taquizoítos desaparecen de los tejidos. En personas inmunológicamente deficientes, y también en algunas inmunológicamente normales en apariencia, la infección aguda progresará y originará, en ocasiones, una enfermedad que puede llegar a ser letal, como neumonitis, miocarditis o encefalitis.

Durante la infección aguda por *T. gondii* es habitual que se produzcan alteraciones de las poblaciones de linfocitos T, como linfocitosis, aumento de la cifra de CD8⁺ y disminución del índice CD4⁺:CD8⁺. Los cambios característicos en el ganglio linfático comprenden una hiperplasia folicular reactiva con acúmulos irregulares de histiocitos epiteloides que invaden y borran los márgenes de los centros germinales, y distensión focal de los sinusoides con células monocíticas. La ausencia de células CD4⁺ en los enfermos con SIDA puede contribuir a las manifestaciones graves de la toxoplasmosis.

Los quistes se forman rápidamente, en apenas 7 días después de la infección, y permanecen durante toda la vida del huésped. Durante la infección latente producen una pequeña o nula respuesta inflamatoria, pero causan una enfermedad por recrudescencia en los pacientes inmunocomprometidos. La **coriorretinitis por recrudescencia** se produce en niños con infección posnatal y en niños mayores y en adultos que adquirieron la infección congénital. Las genéticas del parásito y del huésped condicionan el pronóstico.

Toxoplasmosis congénita

Cuando la madre adquiere la infección durante la gestación, los organismos pueden diseminarse por vía hematogena a la placenta. La infección puede transmitirse al feto por vía transplacentaria o durante el parto vaginal. En las infecciones maternas no tratadas adquiridas durante el primer trimestre, aproximadamente un 17% de los fetos se infectan, y en general presentan una enfermedad grave. En los casos adquiridos en el tercer trimestre, se infectan aproximadamente un 65% de los fetos, en general con una enfermedad que es más leve o insignificante al nacer. Las diferencias en las tasas de transmisión y en las consecuencias se deben, probablemente, al flujo sanguíneo placentario, a la virulencia, al inóculo de *T. gondii* y a la capacidad inmunológica de la madre y el feto para limitar la parasitemia.

El examen de la placenta de los recién nacidos infectados puede mostrar inflamación crónica y quistes. Se pueden observar taquizoítos con las tinciones de Wright o Giemsa, pero como mejor se detectan es con la técnica de la inmunoperoxidasa. Los quistes tisulares se tiñen bien con el reactivo de Schiff y con tinción de plata, así como con la técnica de la inmunoperoxidasa. En muchos tejidos, especialmente el SNC, coroides y retina, corazón, pulmones, músculo esquelético, hígado y bazo, puede haber áreas extensas o microscópicas de necrosis. En el cerebro se producen áreas de calcificación.

Casi todos los individuos con infección congénita no tratada manifiestan signos o síntomas de infección, como coriorretinitis, antes de la adolescencia. Algunos lactantes con enfermedad grave parecen presentar anergia celular antígeno-específica frente a *Toxoplasma*, hecho que puede ser importante en la patogenia de la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la infección primaria por *T. gondii* son muy variadas y están influidas principalmente por la inmunocompetencia del huésped. Puede no haber signos ni síntomas de enfermedad grave. La reactivación

de una toxoplasmosis congénita previamente asintomática se suele poner de manifiesto como toxoplasmosis ocular.

Toxoplasmosis adquirida

Los *nios inmunológicamente normales* que adquieren la infección después del nacimiento no presentan generalmente ningún síntoma clínicamente reconocible. Cuando tienen manifestaciones clínicas, estas pueden incluir prácticamente cualquier combinación de fiebre, rigidez de nuca, migrañas, artralgias, erupción maculopapular que respeta las palmas y las plantas, adenopatías localizadas o generalizadas, hepatomegalia, hepatitis, linfocitosis reactiva, meningitis, absceso cerebral, encefalitis, confusión, malestar, neumonía, polimiositis, pericarditis, derrame pericárdico y miocarditis. La **coriorretinitis** se estima que aparece aproximadamente en un 1% de los casos en Estados Unidos y en el 20% de los casos en epidemias en Brasil 2 años después de la infección. Aproximadamente un 10% de las madres de lactantes con infección congénita también presenta lesiones oculares en las exploraciones oftalmoscópicas indirectas con el ojo dilatado. No es posible distinguir las lesiones coriorretinianas adquiridas de la infección congénita de infección según el aspecto. En algunas áreas de Brasil, un 80% de la población está infectada y un 20% de esta tiene afectación retiniana con un 50% en las personas de más de 50 años. Los síntomas oculares pueden estar presentes unos pocos días o persistir durante meses.

La manifestación más frecuente de la toxoplasmosis aguda adquirida es el aumento de tamaño de uno o de unos pocos ganglios linfáticos cervicales. Los casos de **linfadenopatía** toxoplasmática son similares a los de mononucleosis infecciosa, a los de enfermedad de Hodgkin o a otras linfadenopatías (v. cap. 517). Los ganglios linfáticos pectorales, mediastínicos, mesentéricos y retroperitoneales pueden estar afectados. La afectación de los ganglios intraabdominales puede asociarse con fiebre, simulando una apendicitis. Los ganglios pueden ser dolorosos, pero no supuran. La linfadenopatía puede aumentar y disminuir durante un periodo de 1-2 años. Sin embargo, casi todos los pacientes con linfadenopatía se recuperan espontáneamente sin tratamiento. Es poco habitual encontrar afectación orgánica relevante en las personas inmunológicamente normales, aunque algunos pacientes han padecido morbilidad significativa, incluidos unos pocos casos de encefalitis, abscesos cerebrales, hepatitis, miocarditis, pericarditis y polimiositis. En personas que han adquirido *T. gondii* en torno al río Maroni, un afluente del Amazonas en Guyana, se ha visto un cuadro con afectación multivisceral y fiebre potencialmente mortal.

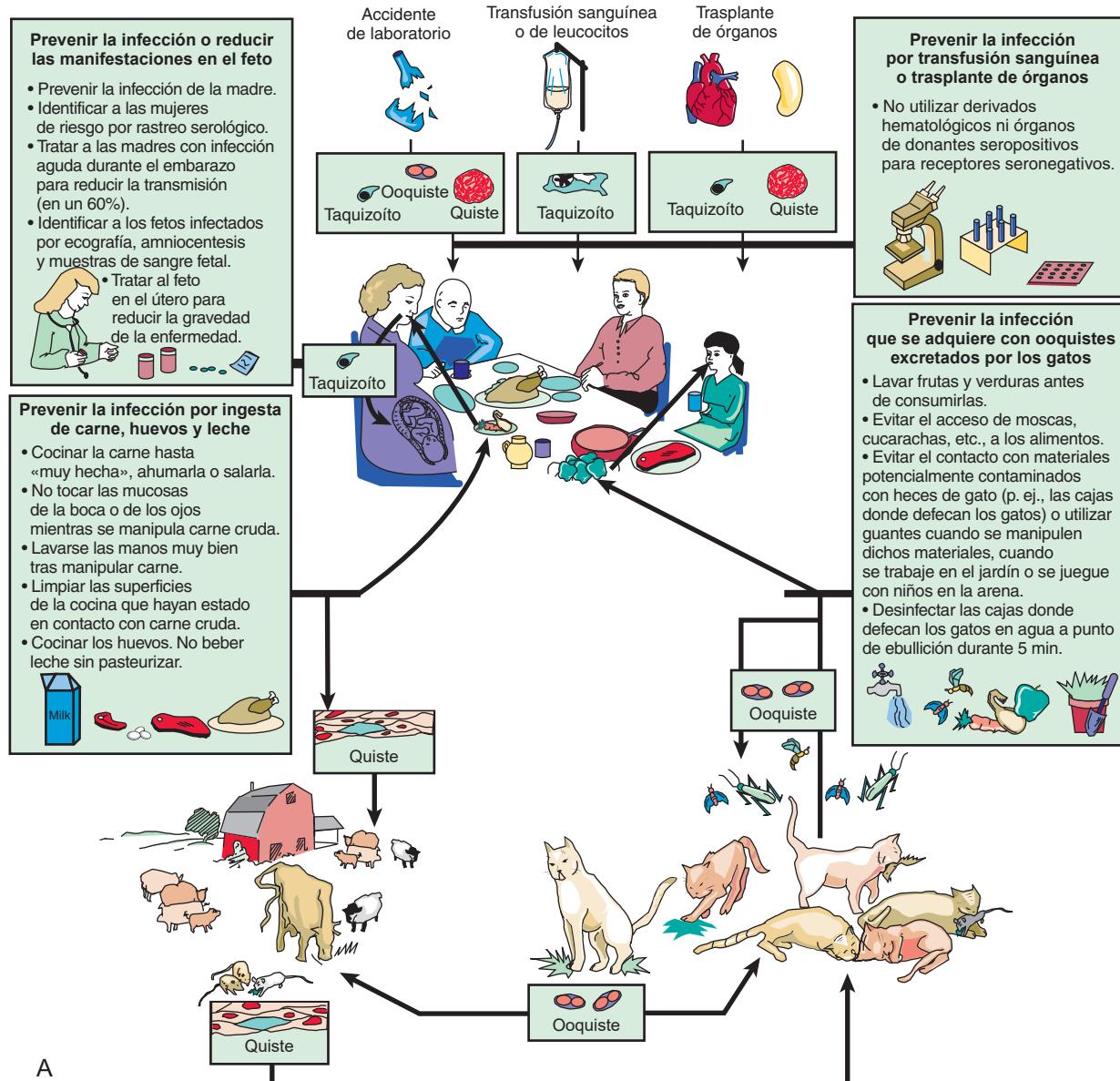
Toxoplasmosis ocular

Se estima que *T. gondii* es la causa del 35% de los casos de **coriorretinitis** en Estados Unidos y en Europa occidental (fig. 316.2). En Brasil, son habituales las lesiones retinianas por *T. gondii*. Las manifestaciones clínicas comprenden visión borrosa, miodesopsias, fotofobia, epífora y, si está afectada la mácula, pérdida de la visión central. Los signos oculares en la toxoplasmosis congénita también incluyen estrabismo, microftalmia, microcórnea, cataratas, anisometropía, nistagmo, glaucoma, neuritis óptica y atrofia óptica. Son habituales los episodios recurrentes, pero no se han definido los factores precipitantes. La enfermedad activa recidivante se produce principalmente en la edad de inicio de la escuela y durante la adolescencia. De forma anecdotica, el estrés o los traumatismos parecen precipitar los síntomas. Las recaídas son más frecuentes en el momento de adquirir la infección, y el tratamiento consigue resolver la actividad.

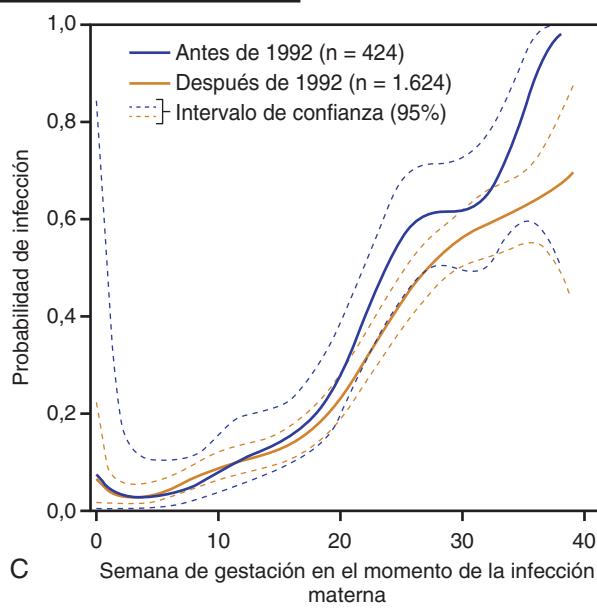
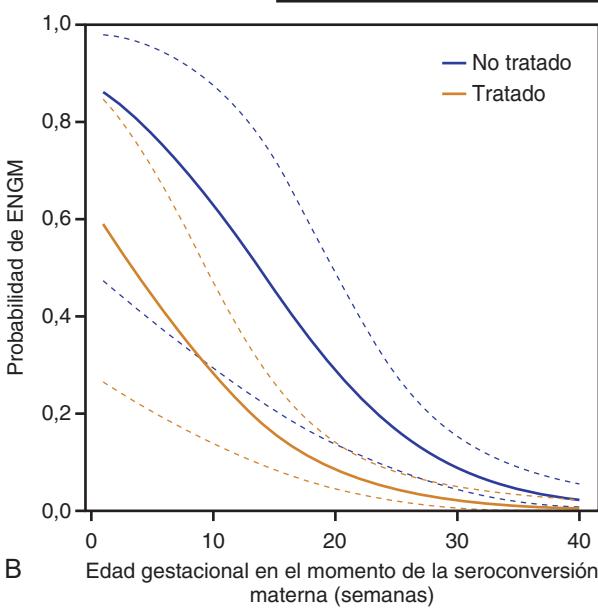
Inmunocomprometidos

En niños mayores **inmunocomprometidos** por SIDA, neoplasias, tratamiento con citotóxicos o corticoides, o fármacos inmunosupresores

Fig. 316.1 El parásito: ciclo de vida de *Toxoplasma*, ancestro, ultraestructura, estadios del ciclo de vida que afectan a las personas, variables genéticas y seroprevalencia global. **A**, Ciclo vital de *Toxoplasma gondii* y prevención de la toxoplasmosis por interrupción de la transmisión al ser humano. **B**, Riesgo de enfermedad neurológica grave o muerte (ENGM) en niños con toxoplasmosis congénita (TC) de acuerdo con el tratamiento antes del parto. La probabilidad de ENGM de acuerdo con la edad gestacional imputada en el momento de la seroconversión y un intervalo creíble bayesiano (95%). Las líneas discontinuas indican embarazos tratados; las líneas completas embarazos no tratados. (La ENGM es un resultado compuesto que incluye un informe pediátrico a cualquier edad de microcefalia; inserción de una derivación intraventricular; un examen neurológico y de desarrollo anómalo o sospechoso que implica la derivación a un especialista; convulsiones durante la infancia o en una edad posterior que necesiten tratamiento anticonvulsivante; dificultad visual bilateral grave [agudeza visual de Snellen igual o inferior a 6/60 en ambos ojos valorada después de los 3 años]; parálisis cerebral; o muerte por cualquier causa antes de los 2 años de edad, incluida la interrupción del embarazo [la consistencia de los hallazgos de ENGM fue chequeada a través de múltiples valoraciones].) Las secuelas neurológicas graves fueron valoradas con un seguimiento medio de 4 años, las muertes fueron valoradas a los 2 años de edad y el déficit visual bilateral grave fue incluido en el conjunto de resultados de secuelas neurológicas graves. **C**, Probabilidad de infección fetal de acuerdo con la edad gestacional en el momento de la infección maternal antes ($n = 451$) y después ($n = 1.624$) de mediados de 1992, cohorte de Lyon (1987-2008).



A



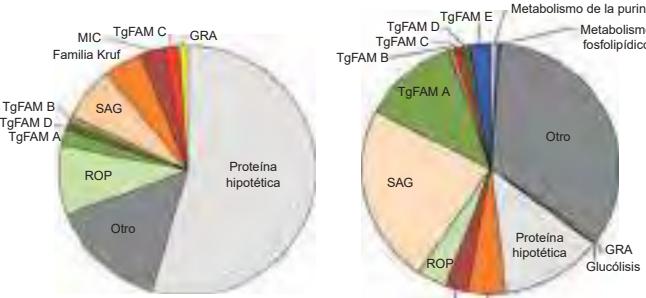
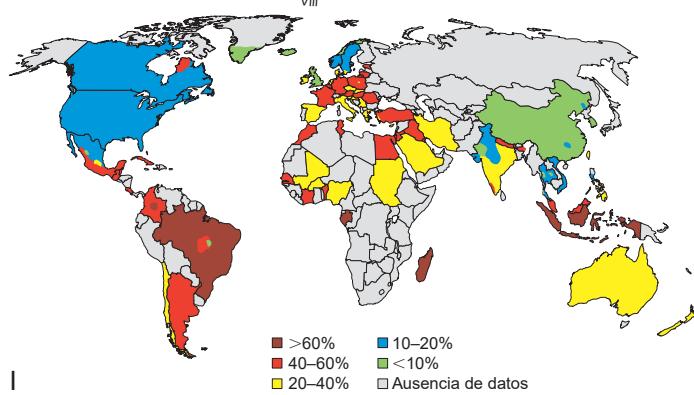
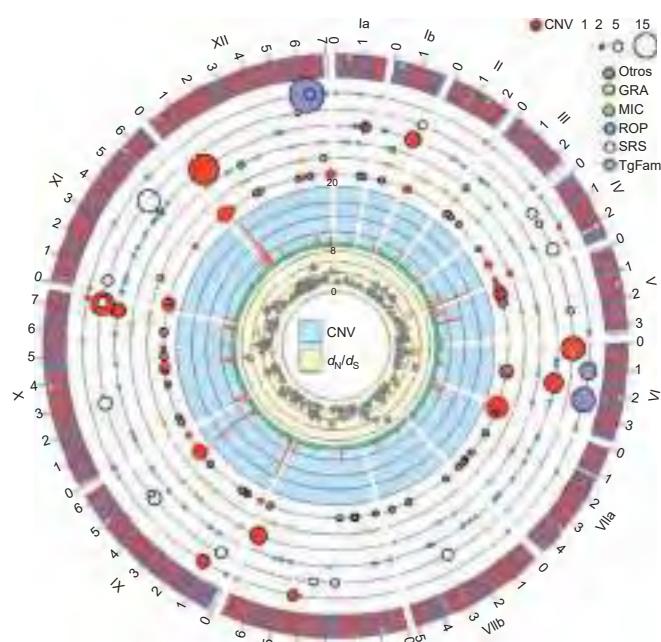
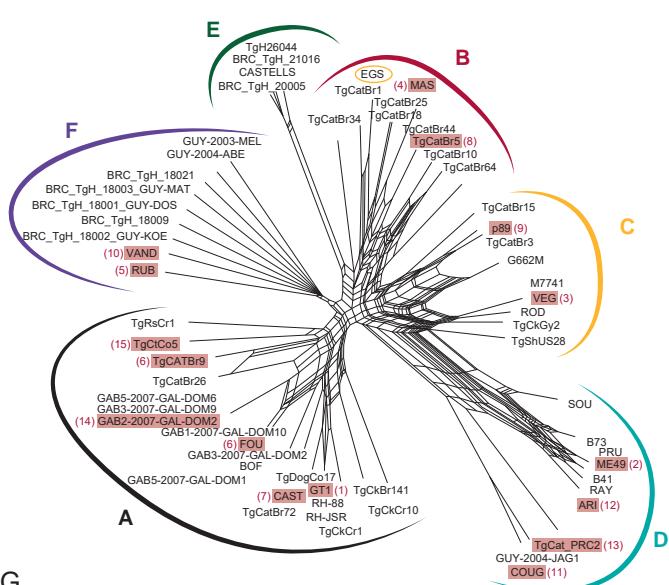
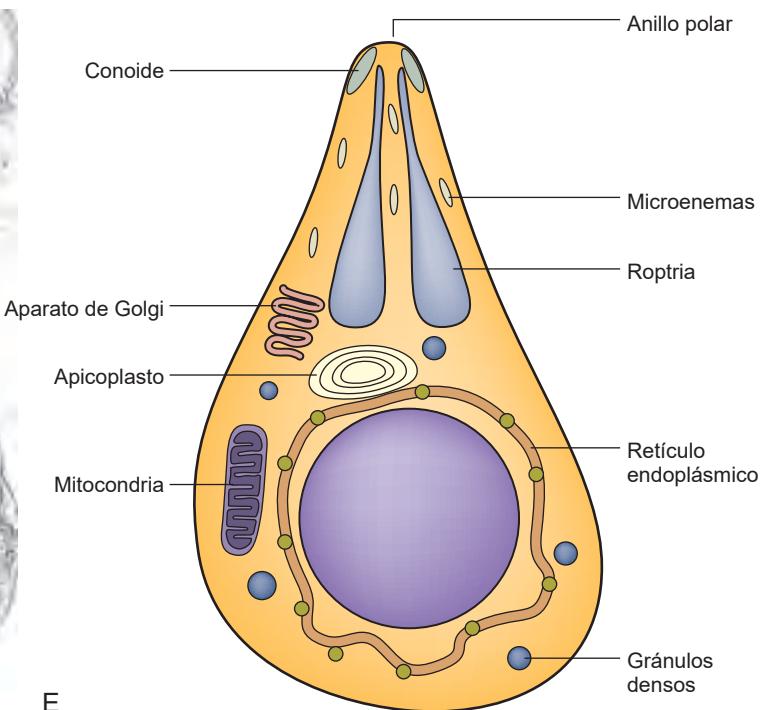


Fig. 316.1 (cont.) D, Colpodella vorax, un ancestro progenitor de los apicomplexa. E, Ultraestructura de un taquizoíto de *T. gondii*. F, Fotografía con microscopio óptico de arriba abajo, taquizoíto, bradizoíto y esporozoíto de *T. gondii*. G, Caracterización genética de las cepas EGS. Relaciones genéticas de las cepas aisladas de *T. gondii* (izquierda) y posición en los cromosomas (derecha). H, Composición del genoma de *T. gondii*. I, Estado global de la seroprevalencia de *T. gondii*. (B, De Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al: Prenatal treatment of serious neurologic sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study, PLoS Med 7:e1000351, 2010; C, De Wallon M, Peyron F, Cornu C, et al: Congenital toxoplasmosis infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years, Clin Infect Dis 56:1229, 2013; D, De Brugerolle G: Colpodella vorax: ultrastructure, predation, life-cycle, mitosis, and phylogenetic relationships, Eur J Protistol 38(2):113-125, 2002; E, De Wheeler K: Characterization of *Toxoplasma gondii* dense granule protein 1: genetic, functional, and mechanistic analyses (tesis de pregrado), Kelsey Wheeler; F, De Dubey JP, Miller N, Frenkel JK: The *Toxoplasma gondii* oocyst from cat feces, J Exp Med 132(4):636-662, 1970; G, De McPhillie M, Zhou Y, El Bissati K, et al: New paradigms for understanding and step changes in treating active and chronic, persistent apicomplexan infections, Sci Rep 6(1), 2016; H, De Lorenzi H, Khan A, Behnke M, et al: Local admixture of amplified and diversified secreted pathogenesis determinants shapes mosaic *Toxoplasma gondii* genomes, Nat Commun 7:10147, 2016; I, De Pappas G, Rousso N, Falagas ME: Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis, Int J Parasitol 39(12):1385-1394, 2009.)

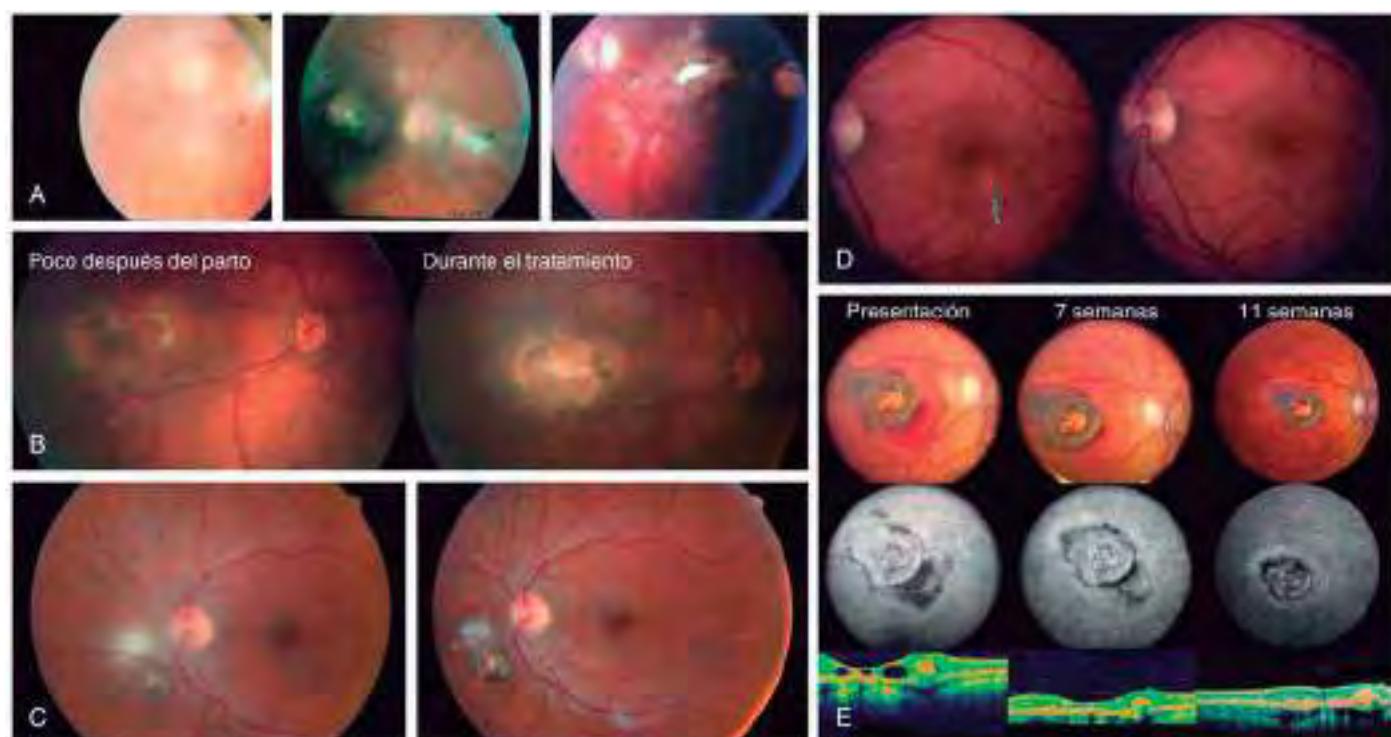


Fig. 316.2 Coriorretinitis toxoplásrica. A, Fotografías de la retina de un niño con una vitreítis grave, que es menos intensa que el clásico aspecto de «faro en la niebla» (izquierda). Vitreítis en resolución causada por una lesión activa de base (centro). Lesión curada resuelta sin vitreítis (derecha). B, Fotografías de la retina de un recién nacido con una vitreítis activa (izquierda, etiquetada «poco después del parto») con aclaramiento de la vitreítis y resolución marcada, aunque no completa, de la actividad de la lesión a las 3 semanas (derecha, etiquetada «durante el tratamiento»). C, Fotografías retinianas de un niño con una lesión activa en el momento de presentación (izquierda) y una lesión cicatrizada (derecha). D, Fotografías retinianas que muestran una lesión retiniana activa antes del tratamiento (izquierda) y una retina de aspecto normal completamente resuelta al mes de comenzar el tratamiento (derecha). E, Membranas neovasculares coroideas (MNVC) activas en un niño. Fotografías del fondo de ojo (fila superior), angiografía con fluoresceína (FA, fila intermedia) y tomografía de coherencia ocular (OCT, fila inferior) de un niño en el momento de presentación (primera columna), a las 7 semanas de iniciar el tratamiento con inyecciones de ranibizumab (anticuerpo frente a VEGF) (segunda columna) y a las 11 semanas de la primera inyección con ranibizumab (tercera columna). (A-D, Adaptadas de Delair E, Latkany P, Noble AG, et al: Clinical manifestations of ocular toxoplasmosis, Ocul Immunol Inflamm 19:91-102, 2011; E, Adaptada de Benevento JD, Jager RD, Noble AG, et al: Toxoplasmosis-associated neovascular lesions treated successfully with ranibizumab and antiparasitic therapy, Arch Ophthalmol 126:1152-1156, 2008.)

administrados por trasplante de órganos, la infección diseminada por *T. gondii* afecta al SNC en un 50% de los casos y puede afectar también al corazón, los pulmones y el tubo digestivo. Los receptores de trasplante de células pluripotenciales presentan un problema particular, porque es difícil diagnosticarles una infección activa por la serología. Tras el trasplante, los títulos de anticuerpos específicos frente a *T. gondii* pueden mantenerse igual, disminuir o aumentar, y hacerse incluso indetectables. La toxoplasmosis en los enfermos trasplantados es casi siempre consecuencia del trasplante desde un donante seropositivo a un receptor seronegativo. Por tanto, es básico el conocimiento del estado serológico tanto del donante como del receptor. La infección activa, en general, es fulminante y rápidamente fatal sin tratamiento. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

seriada en sangre puede establecer el diagnóstico y monitorizar la eficacia del tratamiento.

La infección congénita por *T. gondii* en lactantes infectados con VIH es rara en Estados Unidos y puede comportarse como una enfermedad grave y fulminante con importante afectación del SNC. En algunas ocasiones puede ser más indolente en su presentación, con déficits neurológicos focales o manifestaciones sistémicas como neumonitis, que se asocia a la depleción de CD4 en los lactantes con una terapia antirretroviral de alta actividad no tratados.

Entre un 25-50% de las personas con anticuerpos frente a *T. gondii* e infección por VIH que no realizan tratamiento antirretroviral experimenta en algún momento **encefalitis toxoplásrica**, que es mortal si no se trata.

El tratamiento antirretroviral de alta actividad y la profilaxis con trimetoprima-sulfametoaxazol (TMP-SMX) para prevenir *Pneumocystis* han disminuido la incidencia de toxoplasmosis en los pacientes con VIH, pero la encefalitis toxoplasmica sigue siendo una forma de presentación en los pacientes adultos con SIDA. Los hallazgos típicos comprenden fiebre, cefalea, alteración del nivel de conciencia, psicosis, deterioro cognitivo, convulsiones y déficit neurológico focal, que incluye hemiparesia, afasia, ataxia, pérdida de visión, parálisis de pares craneales y dismetría o trastornos del movimiento. En los adultos con SIDA, las lesiones retinianas toxoplasmicas suelen ser grandes, con necrosis difusa y con muchos organismos, pero poco infiltrado inflamatorio. El diagnóstico de una probable encefalitis toxoplasmica, basado en estudios neuroradiológicos, en un paciente con SIDA exige iniciar inmediatamente un tratamiento empírico contra *T. gondii*. La mejoría clínica a los 7-14 días y la mejoría en los signos neuroradiológicos dentro de las 3 semanas siguientes al inicio del tratamiento apoyan de forma prácticamente definitiva el diagnóstico de presunción.

Toxoplasmosis congénita

Habitualmente, la toxoplasmosis congénita se produce cuando una mujer adquiere la infección por primera vez durante el embarazo. La mayoría de las veces, la infección materna es asintomática o no presenta signos o síntomas específicos. Al igual que en otros adultos con toxoplasmosis aguda, la linfadenopatía es el síntoma más común.

En los gemelos monocigotos, el patrón clínico casi siempre es similar, mientras que en los dígitos las manifestaciones clínicas varían, con casos de infecciones congénitas en un solo gemelo. El gen DQ3 del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II parece ser más frecuente en personas infectadas con VIH y anticuerpos frente a *T. gondii* que desarrollan encefalitis toxoplasmica, y en niños con toxoplasmosis congénita que desarrollan hidrocefalia. Estos hallazgos sugieren que la presencia de HLA-DQ3 es un factor de riesgo en la gravedad de la toxoplasmosis. Otras variantes alélicas de los genes, que incluyen *COL2A*, *ABC4R*, *P2X7R*, *NALP1*, *ALOX12*, *TLR9* y *ERAAP*, también están asociadas con la susceptibilidad.

La infección congénita puede presentarse como una enfermedad neonatal leve o grave, o con secuelas o recaídas de una infección previa no diagnosticada ni tratada que aparece en la infancia o incluso posteriormente durante la vida. La infección congénita se presenta con una amplia variedad de manifestaciones que van desde anasarca fetal y muerte perinatal a feto de bajo peso para su edad gestacional, prematuridad, cicatrices retinianas periféricas, ictericia persistente, trombocitopenia leve, pleocitosis del LCR y la tríada característica de coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales. Más del 50% de los niños con infección congénita son considerados normales en el periodo perinatal, pero prácticamente todos ellos desarrollan afectación ocular más tarde durante su vida, si no se tratan al inicio de la infancia. Los signos neurológicos, como las convulsiones, signo de la puesta de sol con desviación de la mirada hacia abajo y hidrocefalia con aumento del perímetro craneal, pueden ir asociados a un daño cerebral importante o a una inflamación relativamente leve que obstruye el acueducto de Silvio. Si se trata y realiza una derivación de manera precoz a los niños afectados, los signos y síntomas pueden resolverse y el desarrollo puede ser normal.

En 1984 se describió el espectro y la frecuencia de las manifestaciones neonatales de 210 neonatos con infección congénita por *Toxoplasma* identificada a través de un programa de cribado serológico a mujeres embarazadas en Francia. En este estudio, el 10% presentaba una toxoplasmosis congénita grave con afectación del SNC, lesiones oculares y manifestaciones sistémicas generales; el 34% tenía afectación leve con resultados normales en la exploración clínica, excepto la presencia de cicatrices retinianas en el examen directo o calcificaciones intracraneales aisladas en la TC; y el 55% no presentaba manifestaciones detectables. Estas cifras representan una *infraestimación* de la incidencia de infección congénita grave, que se debe a varias razones: los casos más graves, entre ellos los pacientes que murieron, no están incluidos; en ocasiones se realizaba un aborto terapéutico cuando se diagnosticaba una infección aguda en las primeras etapas del embarazo; el tratamiento con **espiramicina** *in utero* puede haber preventido o disminuido la gravedad de la infección; solo se realizó TC cerebral en 13 de los 210 recién nacidos con infección congénita, y solo en un 77% de ellos se hizo examen de LCR. Las exploraciones de rutina de los recién nacidos suelen ser normales en los niños con infección congénita, pero una evaluación más a fondo puede revelar anomalías significativas. En un análisis de 2012 del estudio NCCCTS (National Collaborative Chicago-Based Congenital Toxoplasmosis Study, 1981-2009) se demostró que un 72% de los niños tenía cicatrices coriorretinianas en el momento del parto o cerca de este; un 70% presentaba calcificaciones del SNC; un 12% tenía microcefalia; un



Fig. 316.3 Toxoplasmosis congénita: manifestaciones en el momento de presentación. Estudio NCCCTS (National Collaborative Chicago-Based Congenital Toxoplasmosis Study) (1981-2009). *Lactantes diagnosticados de toxoplasmosis congénita en el periodo neonatal y derivados al NCCCTS durante el primer año de vida. Los números de la barra del histograma reflejan número de lactantes con esta manifestación y se basa en la información recogida en los certificados de nacimiento. DS, descartar sepsis. El tamaño muestral depende de los registros/diagnósticos en el momento del nacimiento disponibles. (Adaptada de McLeod R, Boyer KM, Lee D, et al: Prematurity and severity are associated with *Toxoplasma gondii* alleles [NCCCTS, 1981-2009], Clin Infect Dis 54: 1595-1605, 2012.)

37% hidrocefalia; un 41% trombocitopenia; un 39% hepatomegalia; un 32% esplenomegalia, y un 41% nació de forma prematura (fig. 316.3). En un estudio en Nueva Inglaterra, con 28 lactantes detectados por un programa estatal universal de detección selectiva serológica de inmunoglobulina M (IgM) *T. gondii*-específica, 26 (93%) habían sido considerados como normales en las exploraciones neonatales de rutina, pero en 14 de ellos (50%) se habían detectado anomalías significativas mediante una evaluación más detallada. Las anomalías incluían cicatrices retinianas (7 lactantes), coriorretinitis activa (3 lactantes) y anomalías en el SNC (8 lactantes). En Fiocruz, Belo Horizonte, Brasil, la infección es común y ocurre en 1 de cada 600 nacidos vivos. La mitad de estos niños infectados tiene coriorretinitis activa al nacimiento. Cuando la infección se adquiere dentro del útero y el feto recibe tratamiento con **pirimetamina**, **sulfadiazina** y **leucovorina** al recibirlo la madre, se pueden prevenir los signos y síntomas del lactante. El recién nacido puede parecer normal sin alteraciones del LCR ni cerebrales u oculares. El inicio rápido del tratamiento intrauterino consigue reducir las secuelas oculares y neurológicas.

Hay también un espectro amplio de síntomas de toxoplasmosis congénita no tratada que aparece durante el primer año de vida (tabla 316.1). Estos niños muestran puntuaciones del CI menores de 70, y muchos presentan convulsiones y disminución importante de la visión.

SIGNOS SISTÉMICOS

Entre un 25 y más del 50% de los lactantes con enfermedad clínicamente evidente al nacer son prematuros. Los parásitos clonales distintos del tipo II se asocian con más frecuencia a prematuridad y enfermedad más grave. Puede producirse retraso en el crecimiento intrauterino, valores bajos del Apgar e inestabilidad en la regulación de la temperatura. Otras manifestaciones sistémicas son la presencia de adenopatías, hepatosplenomegalia, miocarditis, neumonitis, síndrome nefrótico, vómitos, diarrea y problemas en la alimentación. Pueden presentarse bandas radiolúcidas en las metáfisis e irregularidad de la línea de calcificación provisional de las epífisis, sin reacción periódica, en las costillas, fémures y vértebras. La toxoplasmosis congénita puede confundirse con eritroblastosis fetal por isosensibilización, aunque el resultado de la prueba de Coombs suele ser negativo en la infección congénita por *T. gondii*.

Tabla 316.1

Signos y síntomas que ocurren antes del diagnóstico o durante la evolución de una toxoplasmosis congénita aguda no tratada en 152 lactantes (A) y 101 de estos mismos niños tras un seguimiento de 4 años o más (B)

SIGNOS Y SÍNTOMAS	FRECUENCIA DE APARICIÓN EN PACIENTES CON	
	Enfermedad «neurológica»*	Enfermedad «generalizada»†
A. LACTANTES	108 PACIENTES (%)	44 PACIENTES (%)
Coriorretinitis	102 (94)	29 (66)
Alteraciones del líquido cefalorraquídeo	59 (55)	37 (84)
Anemia	55 (51)	34 (77)
Convulsiones	54 (50)	8 (18)
Calcificaciones intracraneales	54 (50)	2 (4)
Ictericia	31 (29)	35 (80)
Hidrocefalia	30 (28)	0 (0)
Fiebre	27 (25)	34 (77)
Espenomegalia	23 (21)	40 (90)
Adenopatías	18 (17)	30 (68)
Hepatomegalía	18 (17)	34 (77)
Vómitos	17 (16)	21 (48)
Microcefalia	14 (13)	0 (0)
Diarrea	7 (6)	11 (25)
Cataratas	5 (5)	0 (0)
Eosinofilia	6 (4)	8 (18)
Hemorragia anómala	3 (3)	8 (18)
Hipotermia	2 (2)	9 (20)
Glaucoma	2 (2)	0 (0)
Atrofia del nervio óptico	2 (2)	0 (0)
Microftalmia	2 (2)	0 (0)
Exantema	1 (1)	11 (25)
Neumonitis	0 (0)	18 (41)
B. NIÑOS ≥4 AÑOS	70 PACIENTES (%)	31 PACIENTES (%)
Retraso mental	62 (89)	25 (81)
Convulsiones	58 (83)	24 (77)
Espasticidad y parálisis	53 (76)	18 (58)
Trastorno grave de la visión	48 (69)	13 (42)
Hidrocefalia o microcefalia	31 (44)	2 (6)
Sordera	12 (17)	3 (10)
Normal	6 (9)	5 (16)

*Pacientes con enfermedad no diagnosticada del sistema nervioso central durante el primer año de vida.

†Pacientes con enfermedad no neurológica no diagnóstica en los dos primeros meses de vida.

Adaptada de Eichenwald H: A study of congenital toxoplasmosis. En Slim JC, editor: *Human toxoplasmosis*, Copenhagen, 1960, Munksgaard, pp. 41-49. Estudio realizado en 1947. Los pacientes más gravemente afectados institucionalizados no se incluyeron en el estudio posterior sobre 101 niños.

Piel

Entre las manifestaciones cutáneas de los lactantes con toxoplasmosis congénita se encuentran erupciones e ictericia y/o petequias secundarias a trombocitopenia, pero también pueden aparecer equimosis o grandes hemorragias secundarias a trombocitopenia. La erupción puede ser fina puntiforme, maculopapular difusa, lenticular, de color rojo oscuro, macular muy definida o papular azulada difusa. Se ha descrito erupción macular que afecta a todo el cuerpo, incluidas las palmas y las plantas, dermatitis exfoliativa y calcificaciones cutáneas. Puede presentarse **ictericia** con afectación hepática y/o hemólisis, cianosis debido a neumonitis intersticial por infección congénita y edema secundario a miocarditis o síndrome nefrótico. La ictericia y la hiperbilirrubinemia conjugada pueden persistir durante meses.

Alteraciones endocrinas

Las alteraciones endocrinas pueden ser secundarias a la afectación hipotalámica o hipofisaria o a la afectación de las glándulas diana, pero no son frecuentes. Las endocrinopatías descritas en ocasiones incluyen el mixedema,

la hipernatremia persistente con diabetes insípida sensible a la vasopresina, precocidad sexual e hipopituitarismo parcial anterior.

Sistema nervioso central

Las manifestaciones neurológicas de la toxoplasmosis congénita varían desde una encefalopatía aguda masiva hasta síndromes neurológicos sutiles. Se debe considerar la posibilidad de toxoplasmosis como causa potencial de cualquier trastorno neurológico no diagnosticado en un niño menor de 1 año de edad, especialmente si presenta lesiones retinianas.

La **hidrocefalia** puede ser la única manifestación neurológica clínica de la toxoplasmosis congénita y casi siempre exige la colocación de una derivación. Puede presentarse en el periodo perinatal y progresar después de este o, con mucha menos frecuencia, podría aparecer más adelante en la vida del niño. Los patrones de convulsiones son muy variados e incluyen crisis motoras focales, crisis tipo pequeño y gran mal, fasciculaciones, opistotónos e hipsarritmia. La afectación medular o bulbar puede ponerse de manifiesto por parálisis de las extremidades, dificultad para tragar y dificultad respiratoria. La **microcefalia** suele ser reflejo de daño cerebral grave, pero algunos niños con microcefalia por toxoplasmosis congénita tratada presentan una función cognitiva normal o superior. La toxoplasmosis congénita, no tratada, sintomática durante el primer año de vida, puede causar un deterioro sustancial de la función cognitiva y retraso en el desarrollo. También algunos niños con infección subclínica presentan alteraciones intelectuales, si no han sido tratados o a pesar del tratamiento con pirimetamina y sulfamidas. Pasado el periodo neonatal pueden aparecer convulsiones y déficits motores focales, incluso cuando la infección ha sido subclínica al nacer.

Al menos el 50% de los niños con toxoplasmosis congénita presenta anomalías en el LCR. Una cifra de proteínas mayor de 1 g/dl en el LCR es característica de toxoplasmosis grave del SNC y va acompañada habitualmente por hidrocefalia. Se puede demostrar la producción local de anticuerpos específicos IgG e IgM antitoxoplasma en el LCR. La TC cerebral detecta las calcificaciones, determina el tamaño ventricular y demuestra estructuras porencefálicas quísticas (fig. 316.4). Las **calcificaciones** pueden desarrollarse por todo el cerebro, pero existe una mayor propensión para el desarrollo de calcificaciones en el núcleo caudado y en los ganglios basales, el plexo coroideo y en la región subependimaria. La RM y la TC con contraste del cerebro son útiles para detectar lesiones inflamatorias activas. Para realizar un seguimiento del tamaño del ventrículo pueden ser útiles RM de corta duración (menos de 45 segundos) o ecografías. El tratamiento intrauterino y en el primer año de vida produce una mejora de los efectos neurológicos y puede, en muchos casos, hacer que las calcificaciones disminuyan o desaparezcan.

Ojos

Casi todos los lactantes con infección congénita no tratada desarrollan **lesiones coriorretinianas** antes de la edad adulta y pueden presentar alteraciones visuales graves. *T. gondii* causa una **retinitis necrosante focal** en las infecciones congénitas (v. fig. 316.2). Puede producirse un desprendimiento de retina. Cualquier parte de la retina puede verse afectada, bien sea unilateral o bilateralmente, incluida la mácula. El nervio óptico puede resultar dañado, y las lesiones toxoplasmáticas que afectan a las proyecciones de las vías visuales en el cerebro o en la corteza visual también pueden afectar a la visión. En asociación con las lesiones retinianas graves y las vitritis, puede aparecer una uveítis anterior y, en ocasiones, producir eritema del ojo externo. Otros hallazgos oculares son células y proteínas en la cámara anterior, grandes precipitados queratinicos, sinequias posteriores, nódulos en el iris y formaciones neovasculares en la superficie de este, a veces con aumento de la presión intraocular y glaucoma. Los músculos extraoculares también pueden ser afectados directamente en raras ocasiones. Otras manifestaciones comprenden estrabismo, nistagmo, alteraciones visuales y microftalmia. En ocasiones ha sido necesaria la enucleación de un ojo ya ciego, disminuido de tamaño y doloroso. El **diagnóstico diferencial** de la toxoplasmosis ocular incluye el coloboma congénito y lesiones inflamatorias debidas a citomegalovirus, virus de la coriomeningitis linfocítica, *Bartonella henselae*, *Toxocara canis*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, virus zóster de la varicela, virus del Zika o vasculitis. La toxoplasmosis ocular es una enfermedad recurrente y progresiva que requiere muchos ciclos de tratamiento. Algunos datos limitados sugieren que la aparición de lesiones en los primeros años de vida puede prevenirse instaurando **tratamiento antimicrobiano** con pirimetamina y sulfamidas durante el primer año de vida, y que el tratamiento del feto infectado *in utero* seguido de tratamiento durante el primer año con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina reduce la incidencia y gravedad de la enfermedad retiniana.

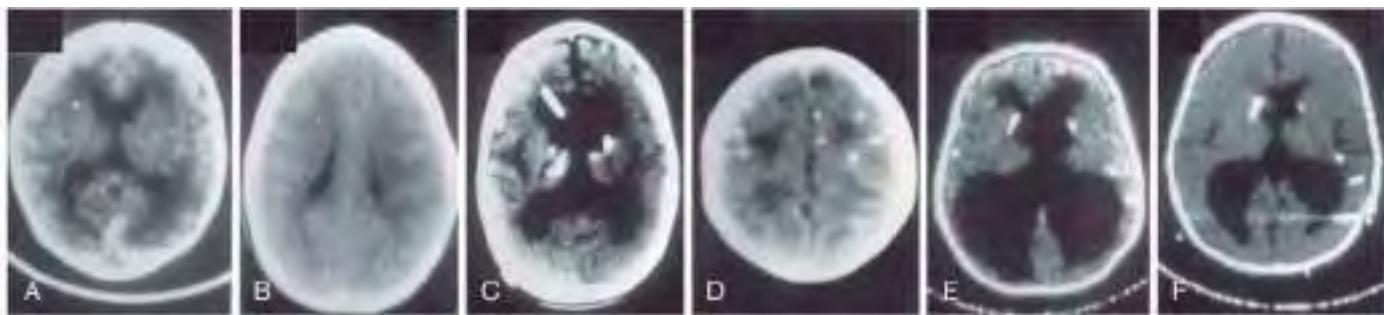


Fig. 316.4 TC craneal de niños con toxoplasmosis congénita. **A**, TC al nacimiento que muestra áreas de hipolucencia, ventrículos ligeramente dilatados y pequeñas calcificaciones. **B**, TC del mismo niño en el primer año de vida (después de tratamiento antimicrobiano durante 1 año). Esta TC es normal salvo la presencia de dos pequeñas calcificaciones. El índice de desarrollo mental (IDM) de este niño en el primer año de vida fue de 140 según la Escala Bayley de Desarrollo del Lactante. **C**, TC de un lactante de 1 año de edad que fue normal al nacimiento. Su meningoencefalitis se hizo sintomática en las primeras semanas de vida, pero no fue diagnosticada correctamente y permaneció sin tratamiento durante sus primeros 3 meses de vida. A los 3 meses de edad, el desarrollo de hidrocefalia y coriorretinitis macular bilateral llevó al diagnóstico de toxoplasmosis congénita, y se inició tratamiento antimicrobiano. Esta TC muestra significativa atrofia residual y calcificaciones. Este niño presentó una considerable disfunción motora, retraso del desarrollo y deterioro de la función visual. **D**, TC obtenida durante el primer año de vida de un niño con microcefalia. Cabe observar las numerosas calcificaciones. Las puntuaciones del CI de este niño con la Escala Stanford-Binet de Inteligencia para niños cuando tenía 3 años de edad y con la Escala Wechsler de Inteligencia para Primaria y Preescolar cuando tenía 5 años de edad fueron de 100 y 102, respectivamente. El niño recibió terapia antimicrobiana durante su primer año de vida. **E**, TC con hidrocefalia por obstrucción del acueducto, antes de practicarse derivación. **F**, TC del mismo enfermo que en **E**, después de la derivación. Las puntuaciones del CI de este niño con la Escala Stanford-Binet de Inteligencia para niños fueron aproximadamente de 100 cuando tenía 3 y 6 años de edad. (A-F, Adaptadas de McAuley J, Boyer K, Patel D, et al: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial, Clin Infect Dis 18:38-72, 1994.)

Oídos

Puede producirse una pérdida auditiva neurosensorial tanto leve como grave. Se desconoce si se trata de un proceso estático o progresivo. La terapia durante el primer año de vida se asocia con una menor frecuencia de pérdida auditiva.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección aguda por *Toxoplasma* se establece por diversos métodos (tabla 316.2): el aislamiento de *T. gondii* en la sangre o los líquidos corporales; la identificación de taquizoítos en cortes o preparaciones de tejidos y líquidos corporales, líquido amniótico o placenta; la identificación de quistes en la placenta o en tejidos del feto o del recién nacido, o de características histológicas típicas en un ganglio linfático permite establecer el diagnóstico. Las pruebas serológicas son muy útiles en el diagnóstico. La PCR es también útil para establecer un diagnóstico definitivo por identificación del ADN de *T. gondii* en el LCR y el líquido amniótico, y además se ha descrito su utilidad en sangre periférica y orina en los lactantes para establecer el diagnóstico definitivo y en pacientes inmunodeprimidos para el diagnóstico y la monitorización del tratamiento.

Aislamiento

Los parásitos se aislan mediante inoculación de líquidos corporales, leucocitos o muestras de tejido en ratones o cultivos tisulares. Los líquidos corporales deben ser procesados e inoculados inmediatamente, pero *T. gondii* se ha aislado en tejidos y sangre que se han almacenado durante toda la noche o incluso durante 4-5 días a 4 °C. La congelación o el tratamiento de las muestras con formalina destruye a *T. gondii*. Entre 6 y 10 días tras la inoculación en ratones, o antes si estos mueren, se debe buscar taquizoítos en el líquido peritoneal. Si los ratones inoculados sobreviven 6 semanas y presentan seroconversión, el diagnóstico definitivo se realiza visualizando los quistes de *Toxoplasma* en el cerebro del ratón. Si no se ven quistes, se llevan a cabo **subinoculaciones** de tejido del ratón en otros ratones. El tratamiento con corticoides de los ratones que recibieron estas subinoculaciones parece aumentar la posibilidad del aislamiento del parásito.

El examen microscópico del cultivo de tejido inoculado con *T. gondii* muestra células necróticas densamente infectadas con numerosos taquizoítos extracelulares. El aislamiento de *T. gondii* en la sangre o en los líquidos corporales refleja infección aguda. A excepción del feto y del neonato, no suele ser posible diferenciar la infección aguda de la crónica aislando *T. gondii* de tejidos como músculo esquelético, pulmón, cerebro u ojo obtenidos por biopsia o autopsia.

La infección aguda puede diagnosticarse mediante la visualización de taquizoítos en cortes tisulares de biopsias, en aspirados de médula ósea o en líquidos corporales como el LCR o el líquido amniótico. Pueden necesitarse técnicas de tinción con anticuerpos fluorescentes o inmunoperoxidasa, porque habitualmente es difícil distinguir los taquizoítos utilizando tinciones

normales. Los quistes tisulares son diagnósticos de infección, pero no difieren entre infección aguda o crónica, aunque la presencia de numerosos quistes sugiere infección aguda reciente. Los quistes placentarios o en los tejidos del recién nacido establecen el diagnóstico de infección congénita. Las características histológicas típicas sugieren el diagnóstico de linfadenitis toxoplasmica.

Pruebas serológicas

Las pruebas serológicas son útiles para establecer el diagnóstico de infección congénita o adquirida aguda. Cada laboratorio que emita resultados de pruebas serológicas debe establecer unos valores que diagnostiquen la infección en contextos clínicos específicos, interpretar los resultados y asegurar un buen control de calidad antes de que se inicie un tratamiento a partir de sus resultados serológicos. Los resultados serológicos en los que se basa el tratamiento deben ser confirmados por un laboratorio de referencia.

La **prueba del colorante de Sabin-Feldman** es sensible y específica. Mide principalmente anticuerpos IgG. Los resultados deben expresarse en unidades internacionales (UI/ml), basadas en sueros de referencia estándar internacionales disponibles en la Organización Mundial de la Salud.

La **prueba de inmunofluorescencia indirecta IgG (IFA IgG)** mide los mismos anticuerpos que la prueba de la tinción, y los títulos tienden a ser paralelos. Estos anticuerpos suelen aparecer a las 1-2 semanas de la infección y alcanzar sus títulos más altos (mayores o iguales a 1:1.000) a las 6-8 semanas, para descender a lo largo de meses o años. Habitualmente persisten títulos bajos (1:4 a 1:64) de por vida. El título de anticuerpos no se relaciona con la gravedad de la infección.

Una **prueba de aglutinación** (bioMérieux, Lyon, Francia) comercializada en Europa emplea parásitos completos preservados en formalina para detectar anticuerpos IgM. Esta prueba es precisa, de ejecución simple y poco costosa.

La **prueba de detección IFA IgM** es útil para el diagnóstico de infección aguda en los niños mayores, ya que los anticuerpos IgM aparecen antes, habitualmente 5 días tras la infección, y desaparecen antes que los anticuerpos IgG. En la mayoría de los casos, los anticuerpos IgM aumentan con rapidez (de 1:50 a menos de 1:1.000) y a continuación descienden hasta títulos bajos (1:10 o 1:20) o desaparecen pasadas unas semanas o meses. Sin embargo, algunos pacientes siguen presentando resultados positivos de IgM con bajos títulos durante varios años. La prueba de IFA IgM detecta IgM específica antitoxoplasma en apenas un 25% de los lactantes con infección congénita al nacer. Los anticuerpos IgM pueden no estar presentes en los inmunocomprometidos con toxoplasmosis aguda ni en pacientes con reactivación de una toxoplasmosis ocular. La prueba de IFA IgM puede arrojar resultados falsos positivos en presencia de factor reumatoide.

El **enzimoinmunoanálisis IgM (ELISA IgM) en doble sándwich** es también útil para detectar anticuerpos IgM antitoxoplasma. En el niño mayor, los anticuerpos IgM antitoxoplasma detectados en plasma por

Tabla 316.2

Generalizaciones en relación con las presentaciones clínicas, las pruebas diagnósticas específicas para *Toxoplasma* y el tratamiento

SITUACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS	FUENTE DE LA MUESTRA	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS DE TOXOPLASMA									TRATAMIENTO			
		G	M	A	E	Av	AC/HS	PCR	Subinoculación	Sp	PSL*	Co	Lu	Ninguno
PRENATAL														
Infección aguda en gestante en la semana 18 de gestación o antes sin evidencia clínica de infección fetal	Madre	+	+	+	+	L	Aguda	LA (17-18 semanas)	NS		+	+ †No P	primer trimestre	
Infección aguda en gestante en la semana 18 de gestación o antes y signos de infección fetal	Madre	+	+	+	+	L	Aguda	LA (puede no ser necesario)	NS		+	+ †No P	primer trimestre	
Infección aguda en gestante después de 21 semanas de gestación	Madre	+	+	+	+	L	Aguda	LA	NS		+			
Infección congénita en lactante	Lactante	+	+	+	+	L	Aguda	Placenta/capa leucocítica	Placenta/capa leucocítica		+		‡	
POSNATAL														
Sintomática aguda	Niño	+	+	+	+	L	Aguda	NS	NS		+			+
Síntomas agudos autolimitados														
Crónica asintomática	Niño	+	-	-	-	H	Crónica	NS	NS					
Sintomática aguda grave	Niño	+	+	+	+	L	Aguda	§	Líquidos corporales/capa leucocitaria		+			
Inmunodeprimido [¶]	Niño	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	§	Líquidos corporales/capa leucocitaria					
Accidente de laboratorio	Niño	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	NS	NS		+			
Enfermedad ocular														
Cicatriz quiescente**	Niño	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	NS	NS					+
Coriorretinitis activa**	Niño	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	NS	NS		+			
MNVC activas**	Niño	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	NS	NS		+			††

*Pirimetamina y leucovorina se deberían ajustar en función de la granulocitopenia; se deben recoger los hemogramas completos, incluidas las plaquetas, todos los lunes y jueves. Si existe alergia a las sulfamidas, los fármacos alternativos pueden ser clindamicina, azitromicina o claritromicina en lugar de sulfadiazina.

†NO use pirimetamina durante las primeras 14 semanas de gestación.

‡En ocasiones se han empleado corticoides (prednisona) cuando las proteínas del LCR son de 1 g/dl o más, o si una coriorretinitis grave amenaza la visión, y se deberían mantener hasta que los signos de inflamación o la coriorretinitis activa con riesgo para la vista hayan desaparecido; posteriormente se podría ajustar la dosis y luego suspender los corticoides.

§La utilidad de la PCR depende de la situación clínica. Por ejemplo, los siguientes pueden ser útiles para establecer el diagnóstico: PCR de líquidos corporales, como el líquido amniótico o el LCR; células de lavado broncoalveolar en un paciente con neumonía, o tejidos como la placenta en los que la existencia de parásitos o ADN del parásito apoya el diagnóstico de infección.

¶En algunos casos, en pacientes inmunodeprimidos no se encuentra una respuesta serológica frente a *T. gondii* detectable. Sin embargo, si la presentación clínica sugiere infección en ausencia de resultados serológicos positivos, se podría realizar un estudio de la capa leucocitaria de la sangre periférica, un estudio histopatológico de tejidos o el análisis de los líquidos corporales mediante PCR o subinoculación. Si la PCR identifica presencia de ADN de *T. gondii* en la muestra, será útil para el diagnóstico. Sin embargo, la sensibilidad de la PCR en esta situación ha sido variable. En algunos casos puede estar indicado el tratamiento ante la sospecha.

||Decidir si se debe tratar o no a una persona tras un accidente de laboratorio depende de la naturaleza del suceso, de la serología de dicha persona antes del accidente y de otros factores. Se administra tratamiento cuando existe riesgo de infección.

**Los resultados serológicos dependen de que la infección sea aguda (adquirida recientemente) o crónica. Cuando se analiza el suero de los pacientes con una toxoplasmosis ocular, puede demostrar IgG específica frente a *T. gondii* solo en una muestra de suero no diluido.

††Los corticoides (prednisona) se emplean cuando la inflamación o el edema secundarios a la infección ponen en riesgo la visión y se deberían mantener hasta que los signos de inflamación o la coriorretinitis que amenaza la visión hayan desaparecido; posteriormente se podría reducir la dosis hasta suspender los corticoides.

+, positivo; -, negativo; +/-, dudoso; A, IgA específica frente a *T. gondii*; AC/HS, aglutinación directa; Av, avidez de IgG específica frente a *T. gondii*; Co, corticoides (prednisona); E, IgE específica frente a *T. gondii*; G, IgG específica frente a *T. gondii*; Ig, inmunoglobulina; LA, líquido amniótico; LCR, líquido cefalorraquídeo; Lu, Lucentis (anticuerpos frente al factor de crecimiento endotelial vascular); M, IgM específica frente a *T. gondii*; MNVC, membrana neovascular coroidea; NS, no convencional; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PSL, pirimetamina, sulfadiazina, leucovorina (ácido folínico); Sp, spiramicina.

Adaptada de Remington JS, McLeod R, et al: Toxoplasmosis. En Remington JS, Klein JO, editors: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, ed 6, Philadelphia, 2006, WB Saunders.

ELISA IgM mayores de 2,0 (valor de un laboratorio de referencia; cada laboratorio debe establecer sus propios valores para considerar el resultado positivo) indican con un alto porcentaje de probabilidad que la infección se ha adquirido recientemente. El ELISA IgM identifica a cerca de un 50-75% de los pacientes con infección congénita y evita tanto los falsos positivos por el factor reumatoide como los falsos negativos por los niveles elevados de anticuerpos IgG maternos transplacentarios pasivos, como puede ocurrir con la IFA IgM. Los resultados obtenidos con los equipos comercializados deben interpretarse con cuidado porque no son infrecuentes las reacciones falsas positivas. También se debe ser cauteloso y

determinar si los equipos han sido estandarizados para el diagnóstico de infección en contextos clínicos específicos, como en el recién nacido. El **ELISA IgA** es, además, una prueba sensible para la detección de infección materna y congénita, con resultados que pueden ser positivos, aunque no lo sean los de ELISA IgM.

El **análisis de aglutinación e inmunoabsorción (ISAGA)** combina el atrapamiento de las IgM del paciente en una superficie sólida y el empleo de organismos fijados en formalina o de partículas de látex recubiertas con antígeno. Se lee como un análisis de aglutinación. No hay falsos positivos por factor reumatoide o por anticuerpos antinucleares (ANA). El **ISAGA**

IgM es más sensible que el ELISA IgM y puede detectar anticuerpos IgM específicos antes y durante lapsos más largos.

En la actualidad, los ISAGA IgM y los ELISA IgA son las pruebas más útiles para el diagnóstico de infección congénita en el recién nacido, pero no son positivas en todos los lactantes infectados. El ELISA IgE y el ISAGA IgE también son útiles a veces para el diagnóstico de la infección congénita o adquirida por *T. gondii*. La presencia de anticuerpos IgM en el niño mayor o en el adulto no puede ser utilizada por sí sola como diagnóstico de infección aguda adquirida.

El análisis de aglutinación diferencial (HS/AC) compara los títulos de anticuerpos obtenidos mediante taquizoitos fijados en formalina (**antígeno HS**) con los títulos obtenidos a través de taquizoitos fijados en acetona o metanol (**antígeno AC**) para diferenciar infecciones recientes o antiguas en adultos y niños mayores. Este método puede ser particularmente útil para diferenciar infecciones antiguas en embarazadas porque los niveles de IgM o IgA detectables mediante ELISA o ISAGA pueden mantenerse elevados durante meses o años en adultos y niños mayores.

La prueba de avidez puede resultar útil para establecer el momento de adquisición de la infección. Un resultado de avidez elevada indica que la infección comenzó más de 12-16 semanas antes, lo que resulta especialmente útil para determinar si la infección fue adquirida en las primeras o últimas 16 semanas de gestación. Un resultado de avidez baja puede persistir durante muchos meses y no es diagnóstico de adquisición reciente de la infección.

Un nivel relativamente elevado de anticuerpos en el humor acusoso o en el LCR demuestra producción local de anticuerpos durante la toxoplasmosis activa ocular o del SNC. Se realiza esta comparación y se calcula un coeficiente [C] de la siguiente manera:

$$C = \frac{\text{Título de anticuerpos en líquido corporal}}{\frac{\text{Título de anticuerpos en suero}}{\text{Concentración de IgG en suero}}} \times \frac{\text{Concentración de IgG en líquido corporal}}$$

Los coeficientes [C] significativos son mayores de 8 en la infección ocular, mayores de 4 en la infección del SNC congénita y mayores de 1 en la infección del SNC en los pacientes con SIDA. Si el título obtenido mediante la prueba del colorante en plasma es mayor de 300 UI/ml, lo más frecuente es que no sea posible demostrar producción de anticuerpos local significativa mediante esta fórmula, ya sea con la prueba de tinción o con IFA IgM. Los anticuerpos IgM pueden detectarse en el LCR.

La comparación de las pruebas de **inmunotransferencia Western blot** del plasma de madre e hijo puede detectar una infección congénita. Se sospecha infección cuando el plasma de la madre y del hijo contiene anticuerpos que reaccionan con distintos抗原s de *Toxoplasma*.

El análisis de inmunofiltración ligado a enzimas con membranas microporosas permite el estudio simultáneo de anticuerpos específicos mediante inmunoprecipitación y la caracterización de los isotipos de anticuerpos mediante inmunofiltración con anticuerpos marcados con enzimas. Este método es capaz de detectar un 85% de los casos de infección congénita en los primeros días de vida.

Las pruebas serológicas en desarrollo incluyen múltiples pruebas de anticuerpos para IgG, IgM e IgA específicas, así como pruebas con punto de corte diseñadas para ofrecer una identificación rápida y exacta de una infección reciente o seroconversión en mujeres embarazadas.

La PCR se utiliza para amplificar el ADN de *T. gondii*, que después se detecta mediante sondas de ADN. La detección de genes repetitivos de *T. gondii*, el gen B1 o 300 copias del gen 529 pb en el líquido amniótico es el objetivo de la PCR para establecer el diagnóstico de infección congénita por *Toxoplasma* en el feto. La sensibilidad y especificidad de esta prueba con líquido amniótico obtenido para diagnosticar las infecciones adquiridas entre las semanas 17 y 21 de gestación son de aproximadamente el 95%. Antes y después de ese momento, la PCR para 529 pb, con 300 repeticiones del gen como punto de corte, tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 100% para la detección de infección congénita. Se ha empleado la PCR en humor vítreo o en humor acusoso para diagnosticar la toxoplasmosis ocular. Se ha utilizado PCR de leucocitos en sangre periférica, del LCR y de la orina para detectar infección congénita.

Las **pruebas con punto de corte**, como los test de IgG-IgM ICT *Toxoplasma* o un test con nanopartículas de oro, disminuirá el coste e incrementará la facilidad de pruebas de diagnóstico rápido.

Se utiliza la **blastogénesis de linfocitos** ante antígenos de *Toxoplasma* para diagnosticar la toxoplasmosis congénita cuando el diagnóstico es dudoso y otras pruebas resultan negativas. Sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico porque los linfocitos de la sangre periférica de los neonatos infectados pueden no responder a los antígenos de *T. gondii* debido a la tolerancia del sistema inmune en circunstancias específicas.

Toxoplasmosis adquirida

La infección reciente se diagnostica por la seroconversión, desde un título negativo de anticuerpos IgG a un título positivo (en ausencia de transfusión); por un aumento en el título de IgG *Toxoplasma*-específica en dos tubos seriados, obtenidos con una diferencia de 3 semanas y analizados en paralelo, o por la detección de IgM *Toxoplasma*-específicas junto con la positividad de otras pruebas, pero nunca de forma aislada.

Toxoplasmosis ocular

En los niños mayores con coriorretinitis activa por *Toxoplasma* son habituales los títulos de IgG de 1:4 a 1:64. Incluso la presencia de anticuerpos detectables solo cuando el suero se prueba sin diluir es útil para establecer el diagnóstico. El diagnóstico es muy probable con lesiones retinianas características y resultados serológicos positivos. La PCR del humor vítreo o del humor acusoso se ha empleado para el diagnóstico de toxoplasmosis ocular, pero no se realiza de manera rutinaria debido a los riesgos asociados con la obtención de líquido intraocular.

Personas inmunocomprometidas

En receptores inmunocomprometidos por trasplante de células pluripotenciales, pero no por trasplante renal o cardíaco, los títulos de IgG pueden ser bajos y la IgM *Toxoplasma*-específica puede estar ausente. La demostración de ADN de *Toxoplasma* en plasma, sangre o LCR puede identificar una infección diseminada en los inmunocomprometidos. En los pacientes con SIDA también ha sido útil para el diagnóstico de encefalitis por *Toxoplasma* la resolución de las lesiones del SNC durante un ensayo terapéutico con pirimetamina y sulfadiazina. Se realizan biopsias cerebrales para establecer el diagnóstico cuando no hay respuesta al ensayo terapéutico y para excluir otros probables diagnósticos como linfoma del SNC.

Toxoplasmosis congénita

Para el diagnóstico prenatal, se utiliza la exploración bisemanal del feto con ecografía, empezando en el momento del diagnóstico de infección aguda en la embarazada, y la PCR en el líquido amniótico. Se puede aislar *T. gondii* de la placenta en el momento del parto.

Las pruebas serológicas son también útiles a la hora de establecer el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. Un título persistente o en aumento en la prueba del colorante o en la IFA, así como un resultado positivo del ELISA IgM o del ISAGA IgM, son diagnóstico de toxoplasmosis congénita. La semivida de la IgM es de unos 2 días, por lo que, si existen pérdidas placentarias, el nivel de IgM en el plasma del lactante disminuye significativamente, por lo general al cabo de 1 semana. Los anticuerpos IgG maternos transferidos de forma pasiva al feto tardan de varios meses a 1 año en desaparecer del plasma del niño, dependiendo de la magnitud del título original. La semivida de la IgG materna transferida de forma pasiva es de aproximadamente 30 días, de forma que el título se reduce a la mitad cada 30 días. Si el lactante no recibe tratamiento, se demuestra síntesis de anticuerpos antitoxoplasma al tercer mes de vida, aunque la velocidad de síntesis de IgG varía mucho en los lactantes menores de 1 año. Si el lactante recibe tratamiento, la síntesis puede retrasarse hasta el noveno mes y, en raras ocasiones, puede no producirse en absoluto. Cuando un lactante comienza a sintetizar anticuerpos IgG, la infección puede diagnosticarse serológicamente, incluso sin demostrarse elevación de IgM, por un aumento de la proporción IgG específica/IgG total, mientras que esta proporción disminuye si el anticuerpo IgG específico se debe a transferencia pasiva desde la madre.

Los neonatos con sospecha de toxoplasmosis congénita deben ser evaluados con exploración general, oftalmológica y neurológica, TC cerebral o con algunas o, en condiciones óptimas, todas las siguientes pruebas: un intento de aislamiento del parásito en la placenta y en los leucocitos del recién nacido mediante muestra de sangre periférica y de la capa leucocitaria centrifugada; determinación de IgG, IgM, IgA e IgE *Toxoplasma*-específicas y de la cantidad total de IgM e IgG; punción lumbar con análisis de LCR para células, glucosa, proteínas, IgG e IgM *Toxoplasma*-específicas y valor total de IgG; y examen del LCR para *T. gondii* mediante PCR e inoculación en ratones. La presencia de IgM *Toxoplasma*-específica en el LCR no contaminado con sangre o la producción local confirmada de IgG *Toxoplasma*-específica en el LCR establecen el diagnóstico de toxoplasmosis congénita.

Muchas de las manifestaciones de la toxoplasmosis congénita son similares a las que aparecen en otras infecciones perinatales, en particular la infección congénita por citomegalovirus (CMV). Por tanto, ni la calcificación cerebral ni la coriorretinitis son patognomónicas, un cultivo de orina negativo o una PCR para CMV pronto después del nacimiento es una prueba adyuvante útil. El cuadro clínico en el neonato puede ser también compatible con sepsis, meningitis aséptica, sifilis o enfermedad hemolítica. Algunos niños menores de 5 años con coriorretinitis padecen una infección por *T. gondii* adquirida después del nacimiento.

TRATAMIENTO

La pirimetamina y la sulfadiazina actúan sinérgicamente contra *Toxoplasma*, y el tratamiento combinado está indicado en la mayoría de las formas de toxoplasmosis. Durante el primer trimestre del embarazo, la pirimetamina está contraindicada. La **espiramicina** se utiliza en un intento de prevenir la transmisión vertical al feto en las madres con infección aguda. La pirimetamina inhibe la enzima dihidrofolato reductasa y, por tanto, también la síntesis de ácido fólico, produciendo una depresión de la médula ósea gradual, reversible, dosis-dependiente. La neutropenia es el efecto más habitual, si bien se han descrito casos de trombopenia y anemia. La **neutropenia reversible** es el efecto adverso más frecuente en los niños. A todos los pacientes tratados con pirimetamina se les debe realizar un hemograma dos veces a la semana. La intoxicación con este fármaco puede producir convulsiones. Los efectos tóxicos potenciales de las sulfamidas (p. ej., cristaluria, hematuria, erupciones cutáneas) deben ser monitorizados. Se producen reacciones de hipersensibilidad, especialmente en los pacientes con SIDA. Con el fin de evitar la supresión medular, siempre se debe administrar concomitantemente ácido fólico, en forma de **calcio leucovorina**, con la pirimetamina y hasta 1 semana después de finalizar el tratamiento.

Toxoplasmosis adquirida

Los pacientes con toxoplasmosis adquirida y linfadenopatía no suelen precisar tratamiento específico, a menos que presenten síntomas graves y persistentes o evidencia de lesión en órganos vitales (v. tabla 316.2). Si se da esta circunstancia, se inicia tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina. Los pacientes que parecen inmunocompetentes, pero presentan síntomas graves y persistentes o lesión de órganos vitales (p. ej., coriorretinitis, miocarditis), precisan tratamiento específico hasta que se resuelvan estos síntomas, seguido de tratamiento durante 2 semanas más. Este tratamiento suele administrarse al menos 4-6 semanas. No se conoce la duración óptima. Los niños mayores reciben una dosis de carga de 2 mg/kg/día dividido en dos dosis (máximo 50 mg cada 12 horas) que se dan los dos primeros días de tratamiento. La dosis de mantenimiento se empieza a administrar al tercer día y es de 1 mg/kg/día (máximo 50 mg/día). La sulfadiazina se administra en dosis de 100 mg/kg/día (máximo 4 g/día) divididos en dos dosis diarias. La leucovorina se administra por vía oral a dosis de 5-20 mg tres veces a la semana (o incluso diariamente, dependiendo del recuento leucocitario).

Toxoplasmosis ocular

Los pacientes con toxoplasmosis ocular activa suelen tratarse con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina (v. tabla 316.2). Se tratan mientras la enfermedad es activa y hasta aproximadamente 1 semana después de que la lesión desarrolle una apariencia quiescente (es decir, bordes bien definidos, pigmentación en los márgenes de la lesión y resolución del infiltrado inflamatorio en el vítreo), lo que suele producirse a las 2-4 semanas cuando se inicia el tratamiento de forma temprana. A los 7-10 días, los bordes de las lesiones retinianas se definen y la agudeza visual vuelve a su estado previo a la lesión aguda. Se han administrado corticoides sistémicos concomitantemente al tratamiento antimicrobiano cuando las lesiones afectan a la mácula, la cabeza del nervio óptico o al paquete maculopapilar. Los corticoides nunca deben darse de forma aislada y el tratamiento con ellos debe iniciarse tras haberse administrado la dosis de carga de pirimetamina y sulfadiazina (2 días). Cuando se producen recaídas, las nuevas lesiones suelen ser contiguas a las previas. Muy raramente es preciso retirar el cristalino y realizar vitrectomía para recuperar la agudeza visual. Las membranas neovasculares coroideas activas como consecuencia de una coriorretinitis por toxoplasma se han tratado con éxito en niños mediante la inyección intravítreas de anticuerpos frente al factor de crecimiento endotelial vascular además de fármacos orales frente al *Toxoplasma*. El tratamiento supresor previene la recurrencia de las lesiones que comprometen la visión.

Personas inmunocomprometidas

La evidencia serológica de infección aguda en un paciente inmunocomprometido, independientemente de la presencia de signos y síntomas o de la demostración de taquizoítos en los tejidos, es una indicación de tratamiento similar al descrito en los individuos inmunocompetentes con síntomas de lesión orgánica (v. tabla 316.2). Es importante establecer el diagnóstico lo más rápido posible e iniciar el tratamiento precozmente. En los inmunocomprometidos distintos de los afectados de SIDA, se debe mantener el tratamiento al menos 4-6 semanas tras la resolución de los signos y síntomas de enfermedad activa y la resolución de la causa de inmunosupresión. El seguimiento estrecho de estos pacientes es obligado, ya que pueden producirse recaídas que requieren la reinstauración rápida del tratamiento. Las recaídas eran frecuentes en los pacientes con SIDA sin tratamiento antirretroviral, y el tratamiento supresor con pirimetamina y sulfamidas, o con TMP-SMX, tradicionalmente se solía mantener de por vida. Ahora es

posible interrumpir el tratamiento de mantenimiento cuando el recuento de CD4 se mantiene en más de 200 células/μl durante 4 meses y todas las lesiones se han resuelto. El tratamiento suele inducir una respuesta clínica beneficiosa, pero no erradica los quistes. El tratamiento de los pacientes con SIDA y seropositividad para *T. gondii* se continúa siempre que los recuentos de CD4 sean menores de 200 células/μl. El tratamiento profiláctico de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antiguo *Pneumocystis carinii*) con TMP-SMX reduce de forma significativa la incidencia de toxoplasmosis en los pacientes con SIDA.

Toxoplasmosis congénita

Se debe tratar a todos los fetos y recién nacidos infectados con *T. gondii*, tengan o no manifestaciones clínicas de la infección, porque el tratamiento es eficaz en la interrupción de la infección aguda que daña órganos vitales en los lactantes con infección congénita (fig. 316.5; v. tabla 316.2). El feto recibe tratamiento cuando se trata a la madre con pirimetamina y sulfadiazina (con leucovorina). Los lactantes deben recibir tratamiento durante 1 año con pirimetamina (2 mg/kg/día v.o. en dos tomas durante 2 días, a continuación 1 mg/kg/día durante los primeros 2 o 6 meses a partir del tercer día y a continuación 1 mg/kg los lunes, miércoles y viernes), sulfadiazina (100 mg/kg/día v.o. en dos dosis diarias) y leucovorina (5-10 mg v.o. los lunes, miércoles y viernes o más a menudo, dependiendo del recuento de neutrófilos). En el U.S. National Collaborative Study se está comparando la eficacia relativa a la hora de reducir las secuelas de la infección y la seguridad del tratamiento según se mantenga la dosis inicial más elevada de pirimetamina 2 o 6 meses. (La información actualizada sobre este estudio y estos regímenes está disponible contactando con el doctor Rima McLeod en el número 773-834-4131). La pirimetamina y la sulfadiazina están disponibles en forma de comprimidos y pueden prepararse en suspensión. Se ha empleado **prednisona** (1 mg/kg/día v.o. dividido en dos tomas) cuando la coriorretinitis activa afecta a la mácula o amenaza la visión, o cuando las proteínas en el LCR al nacimiento sobrepasan los 1.000 mg/dl, pero su eficacia no está establecida. La prednisona se mantendrá únicamente mientras el proceso inflamatorio activo en el polo posterior del ojo amenace la visión o las proteínas en el LCR superen los 1.000 mg/dl, y luego se reducirá rápidamente la dosis si la duración del tratamiento ha sido breve.

Embarazadas con infección por *Toxoplasma gondii*

La embarazada inmunológicamente normal que adquirió la infección más de 6 meses antes de la concepción no precisa tratamiento para prevenir la infección congénita. Aunque no se dispone de datos en cuanto al intervalo de tiempo, si la infección se produce durante la concepción o poco tiempo antes de esta, es razonable evaluar al feto por ecografía y por PCR en el líquido amniótico y tratarlo para prevenir la infección congénita del feto (v. tabla 316.2).

El tratamiento de la embarazada que contrae la infección en cualquier momento de la gestación reduce la posibilidad de infección congénita en el hijo. Para la profilaxis de la infección fetal cuando la madre desarrolla toxoplasmosis aguda durante el embarazo se recomienda la **espiramicina** (1 g cada 8 horas v.o., sin alimentos). En Estados Unidos, la espiramicina está disponible con solicitud previa para «uso urgente» a través de la División de Antiinfecciosos de la FDA (301-796-1400) una vez confirmado el diagnóstico de infección aguda en un laboratorio de referencia (Palo Alto Medical Facility Toxoplasma Serology Lab, 650-853-4828). Tras la aprobación, el médico puede contactar con el fabricante de espiramicina, Sanofi Pasteur (1-800-822-2463), para obtener la espiramicina para el paciente. Entre las reacciones secundarias, que son infrecuentes, se incluyen parestesias, erupciones cutáneas, náuseas, vómitos y diarrea.

Para el tratamiento de una mujer embarazada, en el segundo o tercero trimestre, en cuyo feto se ha confirmado o es probable que sufra la infección, está recomendada la combinación de pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina. Tras una dosis de carga de pirimetamina (50 mg dos veces al día) durante 2 días, se administra a partir del tercer día una dosis de pirimetamina de 50 mg una vez al día. Desde el primer día de tratamiento con pirimetamina, se administra también sulfadiazina (1,5-2 g v.o. dos veces al día) y leucovorina (10 mg v.o. una vez al día). En el primer trimestre, cuando existe infección segura, se recomienda utilizar **sulfadiazina** aislada, ya que la pirimetamina es potencialmente teratogénica en ese periodo. El tratamiento con espiramicina se utiliza para las infecciones adquiridas en etapas tempranas de la gestación, cuando no se tiene certeza sobre la existencia de infección fetal. El tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina de la madre de un feto infectado reduce la infección en la placenta y la gravedad de la enfermedad en el recién nacido. El retraso en el tratamiento de la madre durante la gestación conduce a una mayor afectación cerebral y ocular en el hijo. La amniocentesis diagnóstica no se debe realizar antes de las 17-18 semanas de gestación en los embarazos que presenten un elevado índice de sospecha de infección fetal.

Preparación de suspensión oral

Sulfadiazina	Pirimetamina
100 mg/ml de suspensión 1. Tomar 10 comprimidos de sulfadiazina de 100 mg en un mortero hasta obtener un polvo fino. 2. Añadir una cantidad suficiente de agua caliente como para hacer una pasta suave. 3. Tomar inmediatamente el contenido del mortero en una taza de medida 50 ml de volumen final. 4. Transfiera la mezcla a una botella hermética. 5. Añadir suficiente vehículo del jeringuilla restante del volumen restante (0,50 ml) de volumen total. 6. Agitar muy bien. 7. Etiquete y mantenga bajo las condiciones de almacenamiento.	2 mg/ml en suspensión 1. Tomar cuatro comprimidos de 25 mg de pirimetamina en un mortero hasta obtener un polvo fino. 2. Añadir 10 cc de vehículo de medida 3. Transfiera la mezcla a una botella hermética. 4. Añadir el resto con 10 cc de agua estéril y transferirlo a la botella. 5. Añadir suficiente cantidad de vehículo del jeringuilla restante de la solución restante (0,50 ml) de volumen. 6. Agitar muy bien. 7. Etiquete y mantenga 7 días de caducidad 8. Almacene en nevera.

Medicación:

Sulfadiazina	Pirimetamina	Ajuda terapéutica (tableta descompresion)
500 mg/ml	1 mg/ml	Citromicina de 50 mg
50 ml	25 ml	300 mg/ml
Uso:	La infusión debe prepararse antes de su administración en 50 ml de agua en el momento de la administración. Se administra por 10 minutos y se repite.	La infusión debe prepararse antes de su administración en 50 ml de agua en el momento de la administración. Se administra por 10 minutos y se repite.

*Supervisado en una solución cloruro de Na 0,9%. La suspensión de la amniocentesis también debe
estar en frío (4°C).
Uso de 10 ml.

*Por ejemplo, si el paciente pesa 10 kg, administrar 0,6 mg/kg diarios.
En el caso de la pirimetamina, la primera dosis se administra 1 mg/kg cada 12 horas durante 2 días
y a continuación tres días, lo doble, es 1 mg/kg todos.

Fig. 316.5 Composición y administración de fármacos para el tratamiento de la toxoplasmosis congénita en lactantes. (Adaptada de Remington JS, McLeod R, et al: Toxoplasmosis. En Remington JS, Klein JO, editors: Infectious diseases of the fetus and newborn infant, ed 6, Philadelphia, 2006, WB Saunders; y McAuley J, Boyer K, Patel D, et al: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: the Chicago Collaborative Treatment Trial, Clin Infect Dis 18:38-72, 1994.)

La sensibilidad global de la PCR en el líquido amniótico es del 85% entre las semanas 17 y 21 de gestación. La sensibilidad de la PCR en el líquido amniótico para la detección de infección fetal es del 92% en las primeras y últimas fases de la gestación cuando el LCR presenta 300 copias del gen 529 pb. Después de la semana 24 de gestación, la incidencia de transmisión es relativamente alta, y las embarazadas que se hayan infectado agudamente después de este momento suelen recibir tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina para tratar también al feto.

El control de la toxoplasmosis congénita en Francia incluye la detección serológica sistemática de todas las mujeres en edad reproductiva y de aquellas que son seronegativas de nuevo cada mes durante el embarazo, empezando en la semana 11 de gestación o antes, en el parto y 1 mes después de este. Las madres con infección aguda en las fases tempranas del embarazo y sin evidencia de afectación fetal son tratadas con espiramicina, que disminuye la transmisión. Para el diagnóstico fetal se emplean la ecografía y la amniocentesis para PCR a las 17-18 semanas de gestación, que tienen una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100%. Los intervalos de confianza para la sensibilidad son más elevados al inicio y al final de la gestación. La infección fetal se trata con pirimetamina y sulfadiazina. La interrupción del embarazo es muy infrecuente en la actualidad. El inicio rápido del tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina suele tener resultados excelentes y los niños se desarrollan normalmente. Apenas un 19% presenta signos de infección congénita, como calcificaciones intracraneales (13%) y cicatrices coriorretinianas (6%), aunque un 39% presenta cicatrices coriorretinianas que se detectan durante el seguimiento posterior. Varios estudios han demostrado mejores resultados cuando el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento es menor. En Alemania, en mujeres que presentan seroconversión entre las semanas 15 y 17 de gestación y antes de la amniocentesis, la administración de pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina ofrece buenos resultados para los bebés aunque a veces la sulfadiazina provoca hipersensibilidad en las madres.

Algunas mujeres con infección crónica que se encuentran inmunodeprimidas han transmitido *T. gondii* al feto. Las embarazadas en estas circunstancias deben ser tratadas con espiramicina durante toda la gestación. No se conoce el mejor tratamiento para la prevención de la toxoplasmosis congénita de los fetos de madres con VIH y un recuento de CD4 inferior a 200 células/ μl e infección por *T. gondii* inactiva. Afortunadamente, esta situación ahora es poco frecuente en Estados Unidos. Algunos investigadores sugieren que, si no se interrumpe el embarazo, se debe tratar a la madre con espiramicina o sulfadiazina como tratamientos únicos durante las primeras 14 semanas de gestación y luego con pirimetamina y sulfadiazina hasta llegar a término. En este momento no hay directrices de tratamiento aceptadas de forma universal. En un estudio de adultos con SIDA y encefalitis por toxoplasma, la pirimetamina (75 mg v.o. una vez al día) combinada con clindamicina intravenosa a altas dosis (1.200 mg i.v. cada 6 horas) presentaba

la misma eficacia que la sulfadiazina y la pirimetamina para el tratamiento de la encefalitis toxoplasmática. Otros fármacos en experimentación son los macrólidos claritromicina y azitromicina.

PRONÓSTICO

El tratamiento específico precoz de los niños con infección congénita suele controlar rápidamente las manifestaciones activas de la toxoplasmosis, incluidas la coriorretinitis activa, la meningitis, la encefalitis, la hepatitis, la esplenomegalia y la trombocitopenia. En raras ocasiones puede desarrollarse hidrocefalia por obstrucción del acueducto o empeorar durante el tratamiento. Dicho tratamiento parece reducir la incidencia de algunas secuelas, como el deterioro de las funciones cognitivas y motoras. Sin tratamiento, y también en algunos enfermos tratados, se desarrolla a menudo coriorretinitis. Los niños con mucha afectación al nacimiento pueden tener un desarrollo normal posterior o presentar alteración de leve a moderada de la visión, del oído, de la función cognitiva o de otras funciones neurológicas. Se asocian con peor pronóstico el retraso en el diagnóstico y en el tratamiento, la hipoglucemía perinatal, la hipoxia, la hipotensión, las infecciones recurrentes de la derivación y la alteración grave de la visión. El pronóstico no es necesariamente malo en los bebés infectados. Sin embargo, se debe recordar que el tratamiento con sulfadiazina y pirimetamina no erradica el parásito enquistado.

Estudios efectuados en Lyon y París, Francia, demuestran que el resultado de la toxoplasmosis fetal tratada, incluso cuando la infección se produjo al inicio de la gestación, es habitualmente favorable siempre que no se detecte hidrocefalia en la ecografía y que se haya iniciado con prontitud el tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina. En Europa, El estudio SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) indicó que el resultado neurológico es mejor cuando se acorta el tiempo entre el diagnóstico y el comienzo del tratamiento de la toxoplasmosis fetal. Un trabajo en Lyon ha mostrado una baja incidencia de enfermedad ocular recurrente en niños con toxoplasmosis congénita que habían sido tratados intraútero y en su primer año de vida. En el NCCCTS (National Collaborative Chicago-based Congenital Toxoplasmosis Study, 1981-2004) efectuado en Estados Unidos se observó que los resultados neurológicos, del desarrollo, auditivos y oftalmológicos son considerablemente mejores para la mayoría de los niños, aunque no todos, que habían sido tratados durante su primer año de vida con pirimetamina y sulfadiazina (más leucovorina) en comparación con niños que, en décadas anteriores, no habían sido tratados o habían recibido tratamiento solo durante 1 mes según los datos publicados.

PREVENCIÓN

Los consejos a la mujer embarazada acerca de los métodos de prevención de la infección (v. fig. 316.1) pueden reducir la adquisición de esta durante la gestación. Las mujeres que no tienen anticuerpos específicos contra *T.*

gondii antes del embarazo solo deben comer la carne bien cocinada y evitar el contacto con los oocistos excretados por los gatos. Los gatos que viven dentro de las casas, que ingieren comida preparada y no carne cruda, no deberían entrar en contacto ni eliminar oocistos o quistes de *T. gondii*. La detección selectiva serológica, la monitorización con ecografía y el tratamiento de las embarazadas durante la gestación también reducen la incidencia y las manifestaciones de la toxoplasmosis congénita. No se dispone de una vacuna protectora.

Las pruebas de punto de corte para facilitar el chequeo durante la gestación, los avances recientes en fármacos para el tratamiento de las infecciones activas y crónicas y los progresos mediante las vacunas para prevenir las infecciones en humanos y la eliminación de oocistos en los gatos son todos avances que prometen prevenir o mejorar los resultados en las infecciones por *Toxoplasma gondii*.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro reconocido agradecimiento a las familias participantes, profesionales médicos y todo el personal del National Collaborative Congenital Toxoplasmosis Study (NCCTS) y a todos los compañeros, por su ayuda en el desarrollo de este capítulo y a la familia Cornwell Mann, a Taking out Toxo (TOT), al TRI y a las becas de investigación R01 AI27530 y R01 AI071319-01 de los NIH, NIAID/DMID por su respaldo.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Sección 16

Helmintiasis

Capítulo 317

Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La ascariasis se debe al nematodo, o **gusano redondo**, *Ascaris lumbricoides*. Los gusanos adultos de *A. lumbricoides* habitan en la luz del intestino delgado. El potencial reproductor de *Ascaris* es prodigioso; una hembra fecundada produce 200.000 huevos al día. Los huevos fértiles son ovalados, tienen un recubrimiento mamilado grueso y miden entre 45 y 70 µm de



Fig. 317.1 Huevos de helmintos transmitidos por el suelo (*A. lumbricoides*). (De Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al: Soil-transmit helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm, Lancet 367:1521-1532, 2006.)

longitud y entre 35 y 50 µm de grosor (fig. 317.1). Despues de ser expulsados con las heces, los huevos maduran y se hacen infecciosos en 5-10 días si las condiciones ambientales son favorables. Los gusanos adultos pueden vivir durante 12-18 meses (fig. 317.2).

EPIDEMIOLOGÍA

La ascariasis se da en todo el mundo y constituye la **helmintiasis** más prevalente en humanos. Es más frecuente en las áreas tropicales (Sudamérica, África, Asia), donde las condiciones medioambientales son óptimas para la maduración de los huevos en la tierra. Se estima que, aproximadamente, mil millones de personas están infectadas. Aunque se desconoce el número exacto de casos en Estados Unidos, la máxima prevalencia se produce en áreas de extrema pobreza del sur y en los Apalaches. Las granjas de cerdos de Maine también se asocian a especies de *Ascaris*. Los factores clave relacionados con una prevalencia más alta de infección consisten en malas condiciones socioeconómicas, empleo de las heces humanas como fertilizantes y geofagia. Aunque la infección se puede presentar a cualquier edad, la tasa más alta se da en niños en edad preescolar o escolar temprana. La transmisión es sobre todo por vía mano-boca, pero también puede deberse a la ingestión de fruta y vegetales crudos. Se ve potenciada por la elevada cantidad de huevos puestos por la hembra y por la resistencia de estos en el medio exterior. Los huevos de *Ascaris* permanecen viables a 5-10 °C hasta 2 años.

PATOGENIA

Una vez ingeridos, los huevos de *Ascaris* rompen en el intestino delgado del huésped humano. Las larvas son liberadas, penetran en la mucosa de la pared intestinal y migran hasta los pulmones a través de la circulación venosa. Los parásitos causan **ascariasis pulmonar** cuando entran en los alvéolos y migran por los bronquios y la tráquea (fig. 317.3). A continuación son deglutidos y retornan a los intestinos, donde maduran y pasan a ser gusanos adultos. Las hembras comienzan a poner huevos a las 8-10 semanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica depende de la intensidad de la infección y de los órganos afectados. La mayoría de los individuos porta cantidades pequeñas o moderadas de gusanos y no presenta signos ni síntomas. Los problemas clínicos más frecuentes se deben a la **enfermedad pulmonar** y a la **obstrucción intestinal o del tracto biliar**. Las larvas que migran por estos tejidos pueden causar síntomas alérgicos, fiebre, urticaria y granulomatosis. Las manifestaciones pulmonares son similares a las del síndrome de Loeffler e incluyen síntomas respiratorios transitorios como tos y disnea, infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica. En el esputo pueden observarse larvas. Las molestias abdominales inespecíficas se han atribuido a la presencia de gusanos adultos en el intestino delgado, aunque es difícil de determinar la contribución exacta del parásito a estos síntomas. Una complicación más grave se origina cuando una gran masa de gusanos causa una obstrucción intestinal aguda. Los niños con infecciones importantes pueden presentar vómitos, distensión abdominal y retortijones. En algunos casos, los gusanos pueden expulsarse con los vómitos o las heces. A veces, el gusano migra a través de los conductos biliar o pancreático, donde genera colecistitis o pancreatitis. La migración de los gusanos a través de la pared intestinal puede dar lugar a peritonitis. Los gusanos muertos pueden servir de nidos para la



Fig. 317.2 Imagen endoscópica de una coinfección por *Ascaris lumbricoides* intestinal y anquilostoma. El ascárido es largo respecto a la luz y a los múltiples anquilostomas llenos de sangre. (Por cortesía del Dr. Kunimitsu Inoue, Almeida Hospital, Oita, Japón.)

Tabla 317.1 Control clínico y de salud pública de las helmintiasis transmitidas por el suelo

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y MANEJO		CONTROL DE SALUD PÚBLICA
Diagnóstico	Individual	Nivel comunitario (p. ej., en colegios seleccionados)
Criterio diagnóstico	Parasitológico	Residencia en un área con una prevalencia de helmintiasis transmitidas por el suelo >20%
Protocolo de tratamiento	Dosis única o múltiples dosis	Tratamiento periódico en masa con una única dosis
Decisión para el tratamiento	Historia de viaje, síntomas y signos, pruebas de laboratorio positivas	Prevalencia estimada de la infección en la población diana
Objetivo del tratamiento	Cura parasitológica	Descenso en la carga de gusanos; reducción de la transmisión
Tratamiento complementario	Basado en los signos y síntomas	Habitualmente, solo si se incluye en el tratamiento en masa (p. ej., suplementación con vitamina A)
Seguimiento	Pruebas parasitológicas; mejoras en las condiciones de salud	No se realizan normalmente
Educación (sanidad/higiene)	Recomendado	Recomendado

De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: Soil-transmitted helminth infections, Lancet 391:252-262, 2018 (Table 1).

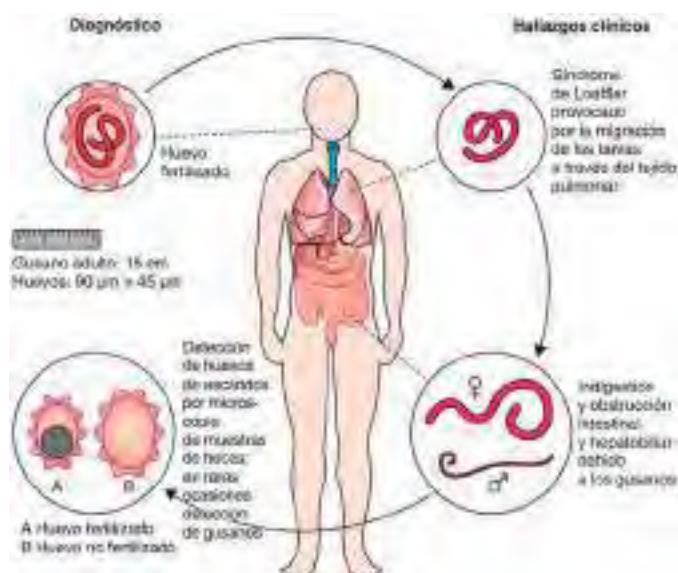


Fig. 317.3 Transmisión de *Ascaris lumbricoides*: diagnóstico y hallazgos clínicos. (De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: Soil-transmitted helminth infections, Lancet 391:252-262, 2018, Fig. 2A.)

formación de cálculos. Algunos estudios demuestran que la infección crónica por *A. lumbricoides* (que coincide a menudo con infestaciones por otros helmintos) afecta al crecimiento, a la salud general y al desarrollo cognitivo.

DIAGNÓSTICO

Se puede emplear el examen microscópico de extensiones de heces para el diagnóstico, ya que el número de huevos excretados por los gusanos hembras adultos es muy elevado (v. fig. 317.1). Para diagnosticar la ascariasis pulmonar o la obstrucción gastrointestinal se precisan fuertes sospechas en el contexto clínico adecuado. La ecografía abdominal puede detectar a los gusanos adultos intraluminales.

TRATAMIENTO

Aunque muchos fármacos son eficaces contra la ascariasis, ninguno ha demostrado ser útil durante la fase pulmonar de la infección. Entre las opciones terapéuticas para la ascariasis gastrointestinal se incluyen el **albendazol** (400 mg v.o. en una dosis única, para todas las edades), el **mebendazol** (100 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días, o 500 mg v.o. en dosis única, para todas las edades) o la **ivermectina** (150-200 µg/kg v.o. en una dosis). El tratamiento de elección de la obstrucción intestinal o biliar es el **citrato de piperazina** (75 mg/kg/día, durante 2 días, con un máximo de 3,5 g/día), que provoca parálisis neuromuscular del parásito y una expulsión rápida de los gusanos, y se administra como jarabe por

sonda nasogástrica. En los casos de obstrucción grave puede ser necesaria la cirugía. La **nitazoxanida** (100 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días para niños de 1-3 años de edad; 200 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días para niños de 4-11 años; y 500 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días para adolescentes y adultos) consigue tasas de curación similares a las del albendazol en dosis única. No se ha descrito resistencia a los fármacos, pero puede ser necesario un tratamiento repetido de la ascariasis, porque la reinfección es frecuente.

PREVENCIÓN

Aunque la ascariasis es la forma más prevalente de infección por gusanos en el mundo, se ha prestado muy poca atención a su control (tabla 317.1). Los **programas de quimioterapia antihelmíntica** pueden aplicarse de 3 maneras diferentes: 1) con la administración de tratamiento universal a todos los individuos que habiten en un área de elevada endemia, 2) con tratamiento dirigido a los grupos con alta frecuencia de infección, como los niños de escuelas primarias, o 3) con tratamiento individual basado en la intensidad de la infección actual o pasada. Las medidas más eficaces a largo plazo son mejorar la educación y la práctica de medidas sanitarias y servicios de aguas residuales y el abandono del empleo de heces humanas como fertilizante.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 318 Uncinariasis (*Necator americanus* y *Ancylostoma* spp.)

Peter J. Hotez

ETIOLOGÍA

Existen dos géneros principales de uncinarias, nematodos o gusanos redondos que infectan a los humanos. *Necator americanus*, el único representante de su género, es una importante **uncinaria antropófila** y la causa más frecuente de infección por uncinarias en el hombre. Las uncinarias del género *Ancylostoma* comprenden la uncinaria antropófila principal *Ancylostoma duodenale*, que también causa infección clásica por uncinaria, y la especie **zoonótica** menos frecuente *Ancylostoma ceylanicum* (limitada

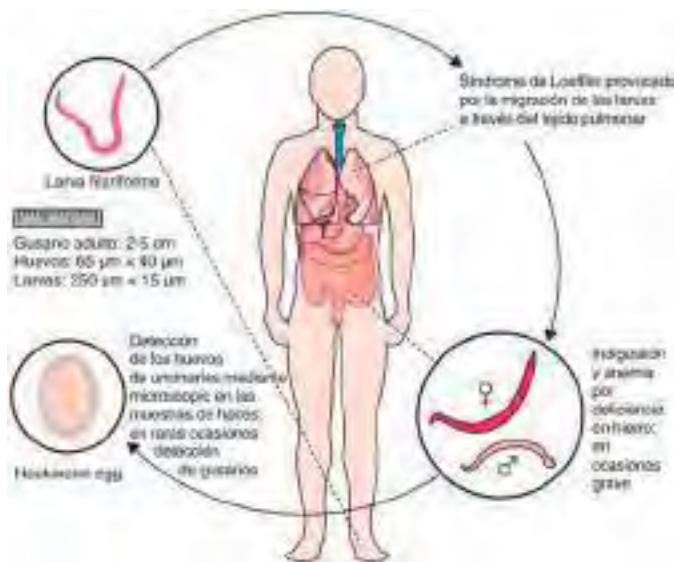


Fig. 318.1 Trasmisión de uncinarias (*Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*): diagnóstico y hallazgos clínicos. (De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: Soil-transmitted helminth infections, Lancet 391:252-262, 2018, Fig 2C.)



Fig. 318.2 Imágenes de endoscopia de una infección intestinal por uncinarias. (Por cortesía del Dr. Kunimitsu Inoue, Almeida Hospital, Oita, Japón.)

principalmente al sudeste asiático). La infección zoonótica humana por parte de la uncinaria del perro *A. caninum* se asocia con un síndrome de enteritis eosinófila. El estado larvario de *A. braziliense*, cuyos huéspedes definitivos son los perros y los gatos, es la causa principal de la larva migrans cutánea.

Los estados larvarios infecciosos de las uncinarias antropofílicas viven en tierra húmeda y templada, en un estado latente de desarrollo. Las larvas infectan a los humanos a través de la piel (*N. americanus* y *A. duodenale*) o al ser ingeridas (*A. duodenale*). Las que entran en el huésped humano mediante la penetración cutánea experimentan una **migración extraintestinal** a través de la circulación venosa y los pulmones antes de ser deglutiadas, mientras que las que entran por ingestión pueden experimentar esta migración o permanecer en el tubo gastrointestinal (figs. 318.1 y 318.2). Las larvas que regresan al intestino delgado sufren dos mudas hasta convertirse en adultos sexualmente maduros, machos y hembras, que varían en longitud de 5 a 13 mm. La cápsula bucal del gusano adulto está dotada de placas cortantes (*N. americanus*) o de dientes (*A. duodenale*) para facilitar la fijación a la mucosa y submucosa del intestino delgado. Las uncinarias pueden permanecer en el intestino entre 1 y 5 años, reproduciéndose y poniendo huevos. Aunque se requieren hasta 2 meses para que las larvas migren de forma extraintestinal y se desarro-



Fig. 318.3 Huevos de helmintos trasmisidos por el suelo. (De Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm, Lancet 367:1521-1532, 2006.)

llen hasta ser adultos maduros, las de *A. duodenale* pueden permanecer quiescentes durante muchos meses antes de finalizar su desarrollo en el intestino. Las hembras maduras de *A. duodenale* producen unos 30.000 huevos al día; la producción diaria de huevos de *N. americanus* es inferior a 10.000 (fig. 318.1). Los huevos poseen una cápsula fina y son ovalados, con una medida aproximada de 40-60 µm. Los depositados en la tierra en condiciones adecuadas de humedad y de sombra desarrollan en su interior larvas de primer estadio y eclosionan a continuación. En los días siguientes, y si se dan las condiciones adecuadas, las larvas mudan dos veces para llegar al estadio **infectivo**, y entonces quedan detenidas en un momento del desarrollo y no se alimentan. Migran verticalmente en la tierra hasta que interceptan a un nuevo huésped o agotan sus reservas metabólicas lipídicas y mueren.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por uncinarias es una de las más prevalentes en humanos. El estudio sobre la carga global de enfermedad de 2015 indicó que aproximadamente 428 millones de personas en el mundo estaban infectadas por uncinarias, con estimaciones posteriores que indican que esta infección a nivel global provoca 4,1 millones de años de vida ajustados por discapacidad, liderando probablemente todas las **enfermedades tropicales desatendidas** en años perdidos por discapacidad. Hay también un importante impacto socioeconómico debido a las uncinariasis, que se estima que pueda provocar hasta 139 mil millones de dólares en pérdidas por disminución de la productividad.

Debido a los requerimientos de humedad, sombra y ambiente templado de la tierra, esta infección suele confinarse a las áreas rurales, sobre todo en aquellos lugares donde se emplean heces humanas como fertilizantes o donde las condiciones higiénicas no son saludables. La infección por uncinarias se asocia a *un bajo desarrollo económico y a la pobreza*, en las áreas tropicales y subtropicales. África subsahariana, este de Asia y las regiones tropicales de América presentan la prevalencia más elevada de infección por uncinarias. Las tasas elevadas de infección se asocian en gran medida al cultivo de ciertos productos agrícolas, como el té en India; la batata, el maíz, el algodón y las moreras en China; el café en América Central y del Sur, y el caucho en África. No es infrecuente encontrar infecciones mixtas por *N. americanus* y *A. duodenale*. *N. americanus* predomina en el centro y el sur de América, así como en el sur de China y en el sudeste asiático, mientras que *A. duodenale* es más prevalente en el norte de África, en el norte de la India, al norte del río Yangtsé en China, y entre las poblaciones aborígenes de Australia. La facilidad de *A. duodenale* de resistir en condiciones medioambientales y climáticas más duras puede reflejar su capacidad para detener su desarrollo en los tejidos humanos. La infección por *A. ceylanicum* se produce en India y en el sudeste asiático.

La **enteritis eosinofílica** causada por *A. caninum* se describió por primera vez en Queensland, Australia, y ha habido dos casos en Estados Unidos. Debido a su distribución global en los perros, se pensó anteriormente que en muchos lugares habría infecciones por *A. caninum* en humanos, pero esta prevención no se ha confirmado.

PATOGENIA

La morbilidad principal de las uncinarias es un resultado directo de las pérdidas sanguíneas intestinales. Los gusanos adultos se adhieren de forma tenaz a la mucosa y submucosa del intestino delgado proximal, para lo que usan sus placas cortantes o dientes y un esófago muscular que crea presión negativa en sus cápsulas bucales. En el punto de fijación, la respuesta inflamatoria del huésped se ve inhibida por la liberación de polipéptidos antiinflamatorios del parásito. La rotura de los capilares en la lámina propia va seguida de extravasación de sangre, parte de la cual es ingerida directamente por las uncinarias. Tras su ingestión, el gusano anticoagula la sangre, lisa los eritrocitos y digiere la hemoglobina liberada. Cada gusano adulto de *A. duodenale* provoca la pérdida de unos 0,2 ml de sangre al día; la pérdida sanguínea es menor en el caso de *N. americanus*. Los individuos con infecciones leves sufren una pérdida muy pequeña de sangre y, en consecuencia, presentan infección por uncinarias y no enfermedad por uncinarias. Existe una correlación directa entre el número de uncinarias adultas en el intestino y la cuantía de la pérdida de sangre por las heces. La enfermedad por uncinarias se produce solo cuando los individuos con infecciones moderadas y graves sufren una pérdida sanguínea lo bastante importante como para desarrollar déficit de hierro y anemia. También puede producirse hipoalbuminemia con el consiguiente edema, y anasarca por la pérdida de presión oncótica intravascular. Estas características dependen, en gran medida, de las reservas dietéticas del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los niños infectados crónicamente con un número moderado a intenso de uncinarias sufren pérdidas sanguíneas intestinales que dan lugar a **déficit de hierro**, que a su vez puede producir anemia y desnutrición proteica. La insuficiencia de hierro prolongada asociada a las uncinarias puede causar un retraso en el crecimiento, así como un déficit cognitivo e intelectual.

Las larvas de uncinaria antropofílicas en ocasiones producen una dermatitis conocida como **picor de la tierra** cuando penetran en la piel humana. Las vesículas y el edema del picor de la tierra se exacerbán con infecciones repetidas. La infección por uncinaria zoonótica, sobre todo *A. braziliense*, puede originar una migración lateral de las larvas para producir los trácticos cutáneos característicos de la **larva migrans cutánea** (v. cap. 318.1). En la infección por *A. duodenale* y *N. americanus* aparece los cuando las larvas migran a través de los pulmones y causan laringotraqueobronquitis, por lo general 1 semana después de la exposición. También puede producirse faringitis. La aparición de la eosinofilia coincide con la entrada de las larvas de las uncinarias en el tubo digestivo. Durante este periodo puede producirse dolor abdominal alto, pero al final desaparece.

La infección intestinal crónica puede no acompañarse de síntomas gástricos específicos, aunque se han atribuido dolor, anorexia y diarrea a la presencia de los gusanos. Las manifestaciones clínicas principales están relacionadas con las pérdidas sanguíneas. Los niños con infecciones graves muestran todos los signos y síntomas de **anemia por falta de hierro** y de **desnutrición proteica**. En algunos casos, los niños con enfermedad crónica por uncinaria adquieren un tono amarillo-verdoso conocido como **clorosis**.

Se ha descrito una forma infantil de **ancilostomiasis** debida a la infección grave por *A. duodenale*. Los niños afectados sufren diarrea, melena, retraso en el crecimiento y anemia grave. La ancilostomiasis infantil tiene una mortalidad significativa.

La **enteritis eosinofílica** causada por *A. caninum* se asocia a dolores abdominales tipo cólico, que suelen exacerbarse después de las comidas y que comienzan en el epigastrio y se irradián hacia fuera. Los casos extremos pueden simular una apendicitis aguda.

DIAGNÓSTICO

Los niños con uncinaria liberan huevos que pueden ser detectados con un examen directo de heces (fig. 318.3). Los métodos cuantitativos determinan si un niño tiene una gran **cantidad de gusanos**, que podría causar enfermedad uncinaria. Los huevos de *N. americanus* y de *A. duodenale* son indistinguibles en su morfología. La identificación de la especie requiere que los huevos eclosionen y se diferencien en larvas infecciosas de tercer estadio; se han desarrollado nuevos métodos que emplean la reacción en cadena de la polimerasa, pero no se suelen emplear en la práctica clínica.

Por el contrario, los pacientes con enteritis eosinofílica por *A. caninum* no suelen presentar huevos en las heces. La enteritis eosinofílica se diagnostica al demostrar la existencia de úlceras ileales y colónicas mediante colonoscopia y la presencia de eosinofilia significativa en sangre. En ocasiones se puede encontrar una uncinaria canina adulta en la biopsia de colon. Los

pacientes con este síndrome desarrollan respuestas serológicas mediante inmunoglobulinas G y E.

TRATAMIENTO

El objetivo de la **desparasitación** es la eliminación de los gusanos adultos con un fármaco **antihelmíntico**. Los antihelmínticos **benzimidazoles**, mebendazol y albendazol, son eficaces para eliminar las uncinarias del intestino, aunque a veces es necesario administrar dosis repetidas. El **albendazol** (400 mg v.o. en dosis única, para todas las edades) alcanza habitualmente elevadas tasas de curación, aunque las uncinarias adultas de *N. americanus* a veces son refractarias y requieren dosis adicionales. El **mebendazol** (100 mg v.o. dos veces al día, durante 3 días, para todas las edades) también es eficaz. En numerosos países en desarrollo, el mebendazol se administra en dosis única de 500 mg; sin embargo, con este régimen, las tasas de curación pueden no pasar del 10%. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a los niños hay que indicarles que mastiquen los comprimidos de albendazol o mebendazol por el peligro de atragantamiento o asfixia que conlleva en su caso que traten de tragárslos. El mebendazol está recomendado en la enteritis eosinofílica asociada a *A. caninum*, aunque las recidivas son frecuentes. Se ha descrito embriotoxicidad y teratogenicidad en animales de laboratorio al emplear benzimidazoles, por lo que su seguridad durante el embarazo y en niños pequeños es un problema potencial y deben tenerse muy en cuenta los riesgos frente a los beneficios. La OMS apoya en la actualidad el uso de los benzimidazoles en niños infectados de 1 año o mayores, pero con una dosis reducida (200 mg para el albendazol) en el grupo de edad de los más pequeños (1-2 años). El **pamoato de pirantel** (11 mg/kg v.o., 1 vez al día, durante 3 días, máximo 1 g) se emplea en forma líquida y es una alternativa eficaz a los benzimidazoles. Un nuevo fármaco conocido como **tribendimidina** está todavía bajo desarrollo clínico y podrá estar disponible en el futuro. En los niños no suele ser necesario el tratamiento con sales de hierro para corregir la falta de hierro asociada a la infestación por uncinarias.

PREVENCIÓN

En 2001, la Asamblea Mundial de la Salud de la OMS urgía a sus estados miembros a que implementasen programas de desparasitación periódica con el fin de controlar la morbilidad de las uncinarias y de otras infestaciones producidas por helmintos transmitidos por el suelo (v. tabla 317.1 en el cap. 317). Aunque los fármacos antihelmínticos son eficaces en la eliminación de uncinarias del intestino, las elevadas tasas de fracaso terapéutico tras una dosis única de mebendazol y reinfección en niños tras el tratamiento sugieren que la mera administración de fármacos en masa no basta para controlar la uncinaria en las áreas con endemia elevada. Más aún, los datos sugieren que la eficacia del mebendazol disminuye con su uso periódico y frecuente, lo que ha provocado una gran preocupación sobre la posible aparición de **resistencia a los fármacos antihelmínticos**. Con el fin de reducir el peso del tratamiento exclusivamente en los fármacos antihelmínticos, se ha desarrollado una vacuna recombinante humana frente a las uncinarias, con la que se están realizando actualmente ensayos clínicos. El desarrollo económico y las mejoras asociadas en salud pública, educación sanitaria y eliminación de las heces humanas como fertilizantes siguen siendo fundamentales para reducir la transmisión y la endemidad de las uncinarias.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

318.1 Larva migrans cutánea

Peter J. Hotez

ETIOLOGÍA

La larva migrans cutánea (**erupción serpiginosa**) se origina por larvas de varios nematodos, sobre todo uncinarias, que no son parásitos habituales del hombre. La causa más frecuente es *A. braziliense*, una uncinaria de perros y gatos, pero también pueden producir la enfermedad otras uncinarias animales.

EPIDEMIOLOGÍA

La larva migrans cutánea suele estar provocada por *A. braziliense*, que es endémica en el sudeste de Estados Unidos y en Puerto Rico. Los viajeros representan un porcentaje importante de los casos. Recientemente, se han descrito casos autóctonos en Europa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una vez que han penetrado en la piel, las larvas se localizan en la unión dermoepidérmica y migran en este plano a una velocidad de 1-2 cm al día. La respuesta al parásito se caracteriza por tractos serpiginosos, eritematosos y elevados, que en ocasiones forman ampollas (fig. 318.4). Las lesiones pueden ser únicas o numerosas y se localizan, por lo general, en una extremidad, aunque cualquier parte del cuerpo puede verse afectada. Según migra el organismo, aparecen nuevas áreas afectadas cada varios días. Las lesiones pueden asociarse a un prurito intenso localizado, sin síntomas sistémicos. Se pueden producir sobreinfecciones bacterianas.

DIAGNÓSTICO

La larva migrans cutánea se diagnostica mediante la exploración de la piel. Los pacientes suelen recordar el momento exacto y la localización de la exposición, porque las larvas producen un intenso picor en el lugar de penetración. Puede aparecer eosinofilia, pero es poco frecuente.

TRATAMIENTO

Sin tratamiento, las larvas mueren y el síndrome se resuelve al cabo de varias semanas o varios meses. El tratamiento con **ivermectina** (200 µg/kg v.o. cada día durante 1-2 días; algunos investigadores consideran este fármaco el de primera elección), **albendazol** (400 mg v.o. cada día durante 3 días para todas las edades) o la aplicación tópica de **tiabendazol** aceleran la curación cuando los síntomas justifiquen un tratamiento. La Food and Drug Administration no ha aprobado estos tratamientos para la larva migrans. Queda por aclarar la seguridad de la ivermectina en el caso de los niños pequeños (menos de 15 kg) y las embarazadas. El albendazol debería tomarse con alimentos grasos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.



Fig. 318.4 Erupción serpiginosa de larva migrans cutánea. (De Korting GW: Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen, Stuttgart, Germany, 1969, FK Schattauer Verlag.)

Capítulo 319

Tricuriasis (*Trichuris trichiura*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La tricuriasis está producida por *Trichuris trichiura*, un nematodo o gusano redondo, con **forma de látigo**, que habita el ciego y el colon ascendente. El huésped principal es el ser humano, que adquiere la infección al ingerir los huevos embrionados, en forma de tonel (fig. 319.1). Las larvas salen del cascarón en el intestino delgado superior y penetran en las vellosidades intestinales. Los gusanos avanzan con lentitud hacia el ciego, donde las 3/4 partes proximales en forma de látigo permanecen en la mucosa superficial, mientras que la corta porción distal o posterior queda libre en la luz (fig. 319.2). En un plazo de 1 a 3 meses, la hembra adulta comienza a poner huevos y produce unos 5.000-20.000 al día. Después de su excreción con las heces se produce el desarrollo embrionario en unas 2 o 4 semanas bajo condiciones óptimas de temperatura y suelo. El adulto suele vivir cerca de 2 años.

EPIDEMIOLOGÍA

La tricuriasis aparece por todo el mundo y es mucho más frecuente en las comunidades rurales pobres con condiciones sanitarias inapropiadas y con suelos contaminados por heces animales o humanas. La tricuriasis es una de las helmintiasis humanas más prevalentes, y se estima que mil millones de individuos están infectados en todo el mundo. En muchos lugares donde la desnutrición proteico-calórica y la anemia son frecuentes, la prevalencia por infección de *T. trichiura* puede llegar hasta el 95%. Aunque la tricuriasis

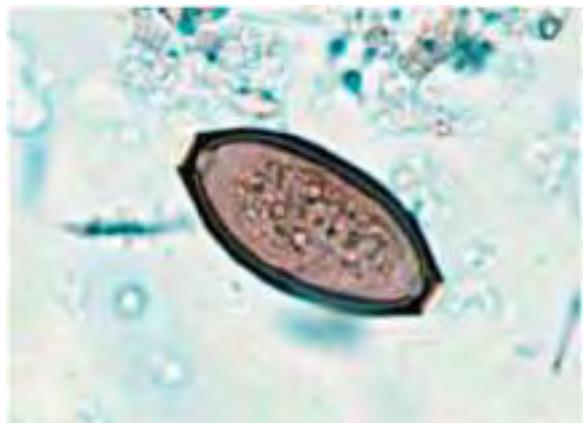


Fig. 319.1 *Trichuris trichiura*. Huevos de helmintos transmitidos por el suelo. (De Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al: Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm, Lancet 367:1521-1532, 2006.)



Fig. 319.2 Infección por *Trichuris trichiura*. (Por cortesía del Dr. Kunimitsu Inoue, Almeida Hospital, Oita, Japón.)

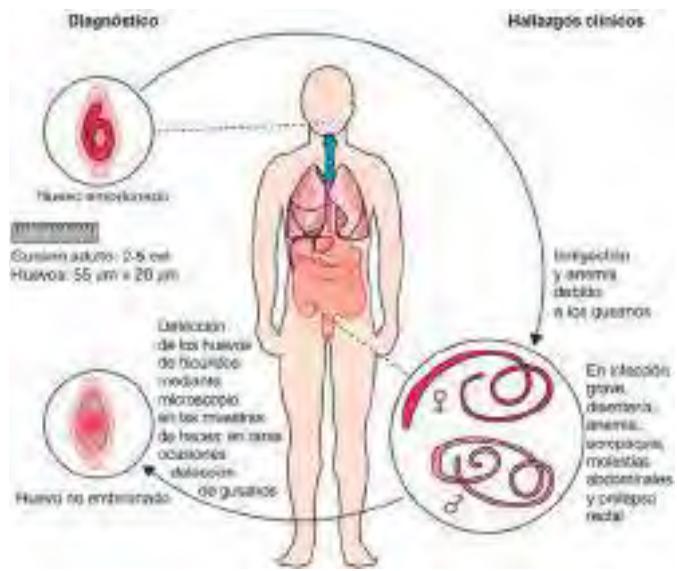


Fig. 319.3 Trasmisión de *Trichuris trichiura*: diagnóstico y hallazgos clínicos. (De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: Soil-transmitted helminth infections, Lancet 391:252-262, 2018, Fig 2B.)

existe en la región rural del sudeste de Estados Unidos, no se ha notificado su prevalencia. La mayor tasa de infección se produce en los niños de 5-15 años. La infección comienza después de ingerir huevos embrionados, por contaminación directa de las manos, de los alimentos (fruta y vegetales crudos fertilizados con heces humanas) o de la bebida (fig. 319.3). También puede haber una transmisión indirecta por medio de las moscas o de otros insectos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas porta cantidades pequeñas de gusanos y no presenta síntomas. Algunos individuos pueden tener antecedentes de dolor inespecífico en fosa ilíaca derecha o periumbilical. Los adultos de *Trichuris* succionan aproximadamente 0,005 ml de sangre por gusano al día. Los niños, que son los que tienen más probabilidad de contraer una infección grave, suelen padecer esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas comprenden disentería crónica, prolapsio rectal, anemia y retraso en el crecimiento, así como insuficiencia cognitiva y del desarrollo. No hay eosinofilia significativa a pesar de que una parte de los gusanos se encuentra dentro de la mucosa del intestino grueso.

DIAGNÓSTICO

Debido a la elevada puesta de huevos, las extensiones de heces suelen mostrar los huevos característicos de *T. trichiura* en forma de tonel.

TRATAMIENTO

El albendazol (400 mg v.o. durante 3 días para todas las edades) es el fármaco de elección y es eficaz y seguro, en parte porque se absorbe mal en el tubo gastrointestinal. Reduce la puesta de huevos en un 90-99% y llega a tasas de curación del 70-90%, aunque puede producirse la reinfección y la nueva producción de huevos por parte de los gusanos vivos que presumiblemente sobreviven. Las alternativas son el mebendazol (100 mg v.o. cada 12 horas durante 3 días) y la ivermectina (200 µg/kg v.o. durante 3 días). El tratamiento durante un solo día con albendazol, nitazoxanida o albendazol más nitazoxanida consigue una frecuencia de curaciones baja y además de corta duración. El tratamiento combinado con pamoato de oxantel (20 mg/kg) más 400 mg de albendazol en días consecutivos parece conseguir la frecuencia más alta de curaciones.

PREVENCIÓN

La enfermedad se puede prevenir con el cuidado de la higiene personal, la mejora de las condiciones sanitarias y evitando el uso de heces humanas como fertilizantes (v. tabla 317.1).

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

Capítulo 320

Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La enterobiasis, o infección por **oxiuros**, se debe a *Enterobius vermicularis*, que es un nematodo, o gusano redondo, pequeño (1 cm de longitud), blanco y filamentoso que habita en el ciego, en el apéndice y en las áreas adyacentes del ileo y del colon ascendente. La hembra grávida migra durante la noche a las regiones perianal y perineal, donde deposita hasta 15.000 huevos. Dichos huevos son convexos por un lado y aplandados por el otro, y tienen un diámetro aproximado de 30 por 60 µm. Se desarrollan en 6 horas y se mantienen viables hasta 20 días. Habitualmente, los humanos se infectan por vía fecal-oral al ingerir estos huevos infecciosos que se llevan en las uñas, la ropa, las sábanas o el polvo doméstico. Despues de la ingesta, las larvas maduran para dar lugar a gusanos adultos en 36-53 días.

EPIDEMIOLOGÍA

La enterobiasis se produce en individuos de todas las edades y niveles socioeconómicos. Es prevalente en las regiones con climas templados y es la infección por helmintos más frecuente en Estados Unidos. Infecta a un 30% de los niños en todo el mundo, y el hombre es el único huésped conocido. Se da sobre todo en instituciones o familias con niños. La prevalencia es más alta en los niños de 5-14 años de edad. Es común en áreas donde los niños viven, juegan y duermen muy juntos unos de otros, lo que facilita la transmisión de los huevos. Debido al corto ciclo vital del gusano adulto, es probable que el parasitismo crónico sea consecuencia de reinfecciones. La **autoinoculación** puede producirse en los individuos que se llevan las manos a la boca.

PATOGENIA

La infección por *Enterobius* puede causar síntomas por estimulación mecánica e irritación, por reacciones alérgicas y por la migración del gusano hacia localizaciones donde se convierte en patógeno. El cuadro se ha asociado con la infección concurrente por *Dientamoeba fragilis*, la cual provoca diarrea.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por *Enterobius* es inocua y rara vez causa problemas médicos graves. Las complicaciones más frecuentes pueden ser picor y sueño interrumpido debido al **prurito perineal** o perianal. La causa precisa y la incidencia del prurito se desconocen, pero pueden estar relacionadas con la intensidad de la infección, con el perfil psicológico del individuo infectado y de su familia o con las reacciones alérgicas al parásito. En la mayoría de los casos no hay eosinofilia, ya que no se produce invasión tisular. La migración aberrante a localizaciones ectópicas puede producir apendicitis, salpingitis crónica, enfermedad inflamatoria pélviana, peritonitis, hepatitis y lesiones ulcerosas en el intestino delgado o grueso.

DIAGNÓSTICO

Los antecedentes de **prurito perianal** nocturno en un niño son un fuerte indicio de enterobiasis. El diagnóstico definitivo se establece por la identificación de los huevos del parásito o los gusanos. El examen microscópico de un celofán adhesivo presionado contra la región perianal a primera hora de la mañana suele demostrar la presencia de huevos (fig. 320.1). Los exámenes repetidos aumentan la probabilidad de detectar huevos; un único examen detecta el 50% de las infecciones; 3 exámenes, el 90%; y 5 exámenes, el 99%. Los gusanos detectados en la región perianal deben ser retirados y preservados en alcohol etílico al 75% hasta que se realice el examen microscópico. Con el fin de obtener muestras para preparaciones húmedas, también se puede realizar una exploración digital rectal. Las muestras de heces de rutina no suelen mostrar huevos de *Enterobius*.



Fig. 320.1 Huevos de *Enterobius vermicularis*. (De Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, et al: Tropical infectious diseases, Philadelphia, 2006, Churchill Livingstone, p 1248.)

TRATAMIENTO

Se deben administrar fármacos antihelmínticos a los individuos infectados y a sus familiares. El tratamiento de elección es una dosis de **albendazol** (400 mg v.o. con otra dosis de recuerdo a las 2 semanas en todos los grupos de edad), que consigue curar más del 90% de los casos. Otras alternativas incluyen **mebendazol** (100 mg v.o. repetida a las 2 semanas) y **pamoato de pirantel** (11 mg/kg base v.o. tres veces durante 1 día hasta alcanzar un máximo de 1 g; repetir a las 2 semanas). El baño matutino elimina una gran cantidad de huevos. El cambio frecuente de ropa interior, pijamas y sábanas disminuye el número de huevos en el entorno y puede limitar el riesgo de autoinfección.

PREVENCIÓN

Los contactos que habiten en la misma casa pueden ser tratados a la vez que los individuos infectados. En circunstancias de exposición repetida, como las de los niños institucionalizados, puede necesitarse un tratamiento repetido cada 3 o 4 meses. Una buena higiene de las manos es la medida más eficaz de prevención.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

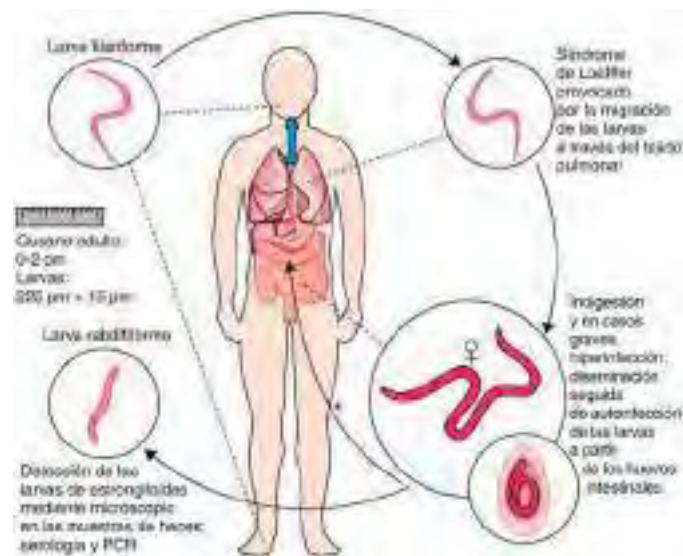


Fig. 321.1 Trasmisión de *Strongyloides stercoralis*: diagnóstico y hallazgos clínicos. (De Jourdan PM, Lamberton PHL, Fenwick A, Addiss DG: Soil-transmitted helminth infections, Lancet 391:252-262, 2018, Fig 2D.)

El **síndrome de hiperinfección** se produce cuando grandes cantidades de larvas se transforman en organismos infecciosos durante su excreción por las heces y reinfectan (**autoinfectan**) al huésped por el tracto gastrointestinal inferior o la región perianal. Este ciclo puede acelerarse en los pacientes inmunocomprometidos, en particular los que sufren depresión de la función de las células T.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *S. stercoralis* es prevalente en regiones tropicales y subtropicales, y endémica en varias áreas de Europa, en el sur de Estados Unidos y en Puerto Rico. La transmisión requiere condiciones medioambientales adecuadas, en especial una tierra templada y húmeda. Las malas condiciones de salud pública y el hacinamiento se relacionan con niveles altos de transmisión. Los perros y los gatos pueden actuar como reservorios. La prevalencia más elevada en Estados Unidos (4% de la población general afectada) se encuentra en las áreas pobres de Kentucky y Tennessee. La infección puede ser mucho más frecuente entre los residentes de instituciones psiquiátricas, los antiguos prisioneros de guerra en áreas endémicas y en los refugiados e inmigrantes. Como consecuencia de la autoinfección endógena, algunas personas pueden mantenerse infectadas durante décadas. La infección se puede transmitir a través de un trasplante de órganos. Los individuos con neoplasias hematológicas, enfermedades autoinmunitarias, malnutrición o inmunosupresión inducida por fármacos (sobre todo corticoides) tienen más riesgo en cuanto al síndrome de hiperinfección. Los pacientes con SIDA pueden sufrir una evolución rápida de estrongiloidiasis diseminada con evolución mortal.

PATOGENIA

La respuesta inicial del huésped a la infección es la producción de inmunoglobulina E y de eosinofilia en la sangre y los tejidos, que de forma presumible previene la diseminación y la hiperinfección en el huésped inmunocompetente. Los gusanos adultos hembra pueden persistir en el tubo digestivo de individuos por lo demás sanos y asintomáticos durante años. Si las personas infectadas adquieren una inmunodepresión, la reducción de la inmunidad celular y humoral puede conducir a un aumento súbito y grave de la carga parasitaria con diseminación sistémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aproximadamente un 30% de los individuos infectados están asintomáticos. El resto presenta síntomas que se correlacionan con los tres grados de la infección: invasión de la piel, migración de las larvas a través de los pulmones y parasitación del intestino delgado por gusanos adultos. La **larva currens** es la manifestación de una reacción alérgica a las larvas filariformes que migran por la piel, donde dejan trácticos urticariales, tortuosos y pruriginosos. Las lesiones, que pueden recurrir, suelen localizarse en la pared abdominal

inferior, las nalgas o los muslos, como consecuencia de la migración larvaria a partir de las deposiciones. Es poco frecuente la enfermedad pulmonar secundaria a la migración de las larvas por el pulmón. En tal caso, simula un **síndrome de Loeffler** (tos, sibilancias, disnea e infiltrados pulmonares transitorios que se acompañan de eosinofilia). La estrongiloidiasis gastrointestinal se caracteriza por indigestión, un dolor abdominal como el de los retortijones, vómitos, diarrea, esteatorrea, enteropatía con pérdida de proteínas, malnutrición proteico-calórica y pérdida de peso. En las radiografías se puede observar edema del duodeno con pliegues mucosos irregulares, úlceras y estenosis. La infestación puede ser de naturaleza crónica y se asocia a **eosinofilia**.

La estrongiloidiasis es mortal en potencia debido a la capacidad del parásito de replicarse dentro del huésped y causar una hiperinfección fulminante en los pacientes inmunocomprometidos. El **síndrome de hiperinfección** se caracteriza por una exacerbación de la clínica típica en los individuos inmunocomprometidos sintomáticos. El inicio suele ser brusco, con dolor abdominal generalizado, distensión y fiebre. La diseminación masiva de larvas por todo el cuerpo y la introducción de flora intestinal pueden afectar a múltiples órganos, con un resultado de bacteriemia y septicemia. Las manifestaciones cutáneas pueden abarcar petequias y púrpura. La tos, las sibilancias y la hemoptisis indican afectación pulmonar. Mientras que la eosinofilia es una característica predominante de la estrongiloidiasis en los pacientes inmunocompetentes, puede estar ausente en los inmunocomprometidos. Debido a la baja incidencia del cuadro en los países industrializados, a menudo no es diagnosticada correctamente, razón por la que puede retrasarse significativamente el tratamiento.

DIAGNÓSTICO

La estrongiloidiasis intestinal se diagnostica con un examen de heces o de líquido duodenal para determinar la presencia de las larvas características (fig. 321.2). Se deben examinar varias muestras de heces, ya sea por extensión directa, por el método de agar en placa de Koga o la prueba de Baermann. Por otra parte, el líquido duodenal puede obtenerse mediante el **método del hilo encapsulado** (Entero-Test) o por aspiración mediante endoscopia. En los niños con síndrome de hiperinfección se pueden encontrar larvas en el espuma, en el aspirado gástrico y, raras veces, en las biopsias de intestino delgado. Una prueba de inmunoanálisis de absorción ligado a enzimas para anticuerpos de inmunoglobulina G contra *Strongyloides* puede ser más sensible que los métodos parasitológicos en cuanto al diagnóstico de la infección intestinal en el huésped inmunocompetente. Pero en el diagnóstico de la infección en inmunocomprometidos con síndrome de hiperinfección, la utilidad de este análisis está aún por determinar. Es habitual la eosinofilia.

TRATAMIENTO

El tratamiento se dirige a la erradicación de la infección. La **ivermectina** (200 µg/kg/día v.o. una vez al día, durante 2 días) es el fármaco de elección en la estrongiloidiasis no complicada. Otra alternativa que se puede emplear es el **albendazol** (400 mg v.o. cada 12 horas, durante 7 días). Los pacientes con el síndrome de hiperinfección deben ser tratados con ivermectina durante 7-10 días y pueden requerir ciclos repetidos. Resulta esencial reducir la dosis de los tratamientos inmunodepresores y tratar de forma concomitante

las infecciones bacterianas para completar el tratamiento del **síndrome de hiperinfección**. Es preciso realizar un seguimiento estrecho con exámenes de heces repetidos para asegurar la completa eliminación del parásito. Tras el correcto tratamiento, los anticuerpos frente a *Strongyloides* descienden en 6 meses.

PREVENCIÓN

Las medidas sanitarias para prevenir la transmisión por la tierra y de persona a persona son las más eficaces en el control de la enfermedad (v. tabla 317.1). El uso de **zapatos** es una estrategia preventiva de primer orden. Se puede conseguir disminuir la transmisión en las instituciones con la reducción de la contaminación fecal del medioambiente; por ejemplo, con el empleo de ropa de cama limpia. Como la infección es poco frecuente en la mayoría de los entornos, es importante detectar los casos y tratarlos. Los individuos que vayan a recibir corticoides a dosis altas de forma prolongada, tratamiento inmunosupresor antes de un trasplante o quimioterapia antineoplásica deben someterse a una detección selectiva de *S. stercoralis*. Si están infectados, hay que tratarlos antes de iniciar la inmunodepresión.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 322

Filariasis linfática (*Brugia malayi*, *Brugia timori* y *Wuchereria bancrofti*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

Los gusanos *Brugia malayi* (**filariasis malaya**), *Brugia timori* y *Wuchereria bancrofti* (**filariasis de Bancroft**) son nematodos filiformes que causan infecciones similares. Las larvas infecciosas se introducen en el cuerpo humano durante la picadura del **mosquito** vector. Durante un periodo de entre 4 y 6 meses, las larvas se desarrollan hasta originar gusanos adultos sexualmente maduros. Una vez que se ha acumulado un número adecuado de gusanos machos y hembras en los vasos linfáticos aferentes, las hembras adultas sexualmente maduras liberan gran cantidad de microfilarias que circulan por el torrente sanguíneo. El ciclo vital del parásito se completa cuando el mosquito ingiere las microfilarias durante la picadura y mudan para dar lugar a las formas infecciosas de larvas, al cabo de un periodo de 10 a 14 días. Los adultos suelen vivir 5-7 años.

EPIDEMIOLOGÍA

Más de 120 millones de habitantes de África tropical, Asia y Latinoamérica están infectados; aproximadamente un 10-20% de estos individuos presenta morbilidad clínica significativa atribuible a la filariasis. *W. bancrofti* se transmite en África, Asia y Latinoamérica, y supone el 90% de las filariasis linfáticas. *B. malayi* se localiza en el Pacífico Sur y el sudeste asiático, y *B. timori*, a su vez, está restringida a varias islas de Indonesia. Es raro que los viajeros procedentes de áreas no endémicas que pasan poco tiempo en las áreas endémicas se infecten. Se ha planeado el objetivo de su eliminación global para el año 2020.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las infecciones por *B. malayi*, *B. timori* y *W. bancrofti*, los síntomas son similares; las manifestaciones de infección aguda comprenden linfadenitis y linfangitis transitorias y recurrentes. Los signos y síntomas iniciales son fiebre episódica, linfangitis de una extremidad, linfadenitis (sobre todo en las áreas inguinal y axilar), cefaleas y mialgias que duran entre varios días y varias semanas. Estos síntomas están producidos por una respuesta inflamatoria aguda desencadenada por la muerte de los



Fig. 321.2 Larvas en la estrongiloidiasis intestinal.

gusanos adultos. La lesión inicial a los vasos linfáticos puede permanecer subclínica durante años. El síndrome se observa con más frecuencia en las personas de 10 a 20 años de edad. Las manifestaciones de la filariasis linfática crónica se dan en gran medida en los pacientes de 30 o más años y son el resultado de la obstrucción anatómica y funcional del flujo linfático. Esta obstrucción provoca linfedema en miembros inferiores y superiores, en mamas y/o en genitales. La afectación genital masculina en forma de hidrocele es muy frecuente en los cuadros por *W. bancrofti*, pero rara en los casos provocados por el género *Brugia*. El linfedema crónico predispone a que la extremidad afectada sufra sobreinfecciones bacterianas, esclerosis y transformaciones verrugosas de la piel, y termina dando lugar a **elefantiasis**, que puede afectar a más de un miembro, a mamas y a genitales. No es habitual que los niños muestren signos evidentes de filariasis crónica.

Eosinofilia tropical pulmonar

La presencia de microfilarias en el cuerpo no tiene consecuencias patológicas aparentes, excepto en las personas con eosinofilia tropical pulmonar, un síndrome de etiología filarial en el que las microfilarias se encuentran en los pulmones y los nódulos linfáticos, pero no en el torrente sanguíneo. Se produce solo en los individuos que han vivido durante años en áreas endémicas. Se ven afectados con más frecuencia los varones entre 20 y 30 años de edad, aunque en ocasiones también los niños. La presentación incluye tos nocturna paroxística con disnea, fiebre, pérdida de peso y fatiga. En la auscultación se escuchan ruidos crepitantes y roncus. Las radiografías pueden ser normales a veces, pero de forma habitual se observa aumento de la trama broncovascular, opacidades discretas en las regiones medias y basales del pulmón o lesiones miliares difusas (fig. 322.1). Los episodios recidivantes pueden dar lugar a fibrosis intersticial y a insuficiencia respiratoria crónica en los individuos no tratados. Con frecuencia los niños presentan hepatoesplenomegalia y adenopatías generalizadas. El **diagnóstico** se presume por la residencia en un área endémica de filaria, por la eosinofilia (más de 2.000/ μl), por los síntomas clínicos y por el aumento de inmunoglobulina E en suero (más de 1.000 IU/ml), así como por los elevados títulos de anticuerpos contra microfilarias en ausencia de microfilaremia. Aunque se pueden encontrar microfilarias en cortes de pulmones o en nódulos linfáticos, no se recomienda realizar biopsias de estos tejidos en la mayoría de los casos. El criterio diagnóstico final es la respuesta clínica a la **dietilcarbamazina** (2 mg/kg/dosis v.o. tres veces al día, durante 12-21 días); la mayoría de los pacientes mejora con este tratamiento. Si los síntomas reaparecen, se administra un segundo ciclo de antihelmíntico. Es menos probable que los pacientes con síntomas crónicos muestren mejoría, no así los que han presentado una enfermedad de evolución corta.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con la demostración de que existen microfilarias en la sangre. Como en la mayoría de los casos la microfilaremia es **nocturna**, las muestras de sangre deben obtenerse entre las 10 de la noche y 2 de la mañana. La sangre anticoagulada se pasa a través de un filtro Nuclepore que se tiñe y se observa al microscopio, en busca de microfilarias. En muestras tisulares obtenidas por biopsia pueden identificarse tanto las microfilarias como los gusanos adultos. La infección por *W. bancrofti* en ausencia de microfilarias en sangre puede diagnosticarse por la detección del antígeno parasitario en el suero. Mediante ecografía pueden visualizarse los gusanos adultos en los vasos linfáticos.

TRATAMIENTO

El empleo de fármacos antifilariales para el tratamiento de la linfadenitis y las linfangitis agudas es controvertido. No existen estudios controlados que demuestren que la administración de fármacos como la dietilcarbamazina modifique el curso de la linfangitis aguda. La dietilcarbamazina puede administrarse a los pacientes asintomáticos para disminuir la intensidad de la parasitemia. Este fármaco también destruye a una parte de los gusanos adultos. Pueden producirse complicaciones como prurito, fiebre, dolor generalizado, hipotensión e incluso la muerte, sobre todo con altos niveles de microfilarias. Por eso la dosis de **dietilcarbamazina** debe aumentarse de forma gradual (**ninos**: 1 mg/kg v.o. en dosis única el día 1, 1 mg/kg tres veces al día v.o. el día 2, 1-2 mg/kg tres veces al día v.o. el día 3, y 2 mg/kg/día tres veces al día v.o. en los días 4-14; **adultos**: 50 mg v.o. el día 1, 50 mg tres veces al día v.o. el día 2, 100 mg tres veces al día v.o. el día 3, y 2 mg/kg/día tres veces al día v.o. en los días 4-14). En el caso de los pacientes sin microfilarias en la sangre, se puede administrar la dosis completa el día 1 (2 mg/kg/día v.o. tres veces al día). Pueden necesitarse dosis repetidas para reducir la microfilaremia y destruir los parásitos adultos de los linfáticos. *W. bancrofti* es más sensible que *B. malayi* a la dietilcarbamazina.

Algunos programas globales dirigidos al control y, finalmente, a la erradicación de las filariasis linfáticas en poblaciones endémicas recomiendan en la actualidad una única dosis anual de dietilcarbamazina (6 mg/kg v.o. una vez), en combinación con **albendazol** (400 mg v.o. una vez) durante 5 años (administración de fármacos en masa). En áreas coendémicas de filariasis y **oncocercosis**, se utilizan aplicaciones farmacológicas masivas con dosis únicas de **ivermectina** (150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ v.o. una vez) y albendazol, a causa de las graves reacciones adversas producidas por la dietilcarbamazina en individuos con oncocercosis. Parecen ser necesarios 5 años de tratamiento anual masivo para detener la transmisión. Los fármacos adyuvantes (p. ej., doxiciclina) que combaten la bacteria endosimbionte (*Wolbachia*) en los parásitos pueden acelerar la erradicación.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.



Fig. 322.1 Radiografía de tórax de una mujer con eosinofilia tropical pulmonar. Se observan opacidades reticulonodulares diseminadas por ambos pulmones. (De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: Principles and practice of infectious diseases, ed 6, Philadelphia, 2006, Elsevier, p. 3274.)

Capítulo 323

Otros nematodos tisulares

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ONCOCERCOSIS (ONCHOCERCA VOLVULUS)

La infección por *Onchocerca volvulus* produce oncocercosis o **ceguera de los ríos**. La oncocercosis se da principalmente en el oeste de África, pero también en África central y del este, y es la segunda causa más importante de ceguera infecciosa en el mundo. Se han descrito focos aislados en América Central y del Sur, aunque en la actualidad se piensa que esta infección está eliminada en América. Las larvas de *O. volvulus* se transmiten a los humanos por la picadura de las moscas negras *Simulium*, que se alimentan en las corrientes de aguas rápidas. Las larvas penetran en la piel y migran a través del tejido conjuntivo. Finalmente se desarrollan en gusanos adultos que forman una maraña dentro de un tejido fibroso. Los gusanos adultos pueden vivir en el cuerpo humano hasta 14 años. Las hembras producen una gran cantidad de microfilarias que migran a través de la piel, el tejido conjuntivo y los ojos. La mayoría de los individuos infectados están asintomáticos. Los sujetos con infecciones graves presentan manifestaciones clínicas secundarias a las reacciones inflamatorias localizadas del huésped contra

las microfilarias muertas o moribundas y los gusanos adultos subcutáneos rodeados por una cápsula fibrosa. Las reacciones cutáneas y oculares frente a las microfilarias producen dermatitis pruriginosa, queratitis punctata, formación de pannus corneal y coriorretinitis. Los gusanos adultos de los nódulos subcutáneos no son dolorosos y suelen desarrollarse sobre las prominencias óseas de la cadera. El **diagnóstico** puede establecerse con la obtención de porciones de la piel que cubre la escápula, las crestas ilíacas, las nalgas o las pantorrillas. La piel se sumerge en suero salino durante varias horas y se examina después al microscopio en busca de las microfilarias que habrán emergido en el líquido. También puede llegarse al diagnóstico si se evidencian microfilarias en la córnea o en la cámara anterior mediante la exploración con lámpara de hendidura, o con la detección de gusanos adultos en la biopsia de un nódulo. Antes de tratar las lesiones oculares se debe consultar al oftalmólogo.

Una única dosis de **ivermectina** (150 µg/kg v.o.) es el tratamiento de elección; elimina las microfilarias de *O. volvulus* de la piel durante varios meses, pero no tiene efectos sobre el gusano adulto. El tratamiento con ivermectina debe repetirse en intervalos de 6-12 meses hasta que el paciente esté asintomático o no tenga evidencia de infección ocular. Los efectos secundarios del tratamiento con ivermectina pueden ser fiebre, urticaria y prurito, y son más frecuentes en los individuos no nacidos en áreas endémicas que adquieren la infección tras períodos de exposición intensa, como los voluntarios del Cuerpo de Paz. Los pacientes con una microfilaremia de alta densidad por loasis concurrente pueden desarrollar encefalopatía potencialmente mortal durante el tratamiento con ivermectina. El tratamiento con ivermectina debería retrasarse hasta que se pueda reducir la microfilaremia por *Loa loa*. La **moxicetina** es un fármaco nuevo prometedor. La protección personal supone evitar las áreas donde estas moscas son numerosas, vestir ropa protectora y utilizar repelentes de insectos. En África se han desarrollado programas de control del vector para reducir la prevalencia de la oncocercosis.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene como objetivo eliminar la oncocercosis en 2020 utilizando la administración de ivermectina en masa. La eliminación solamente puede ser declarada si a los 3 años siguientes al tratamiento no hay detección de microfilarias en las biopsias cutáneas.

El **síndrome del cabeceo** es una forma de epilepsia en niños que viven en áreas focales de Uganda, Tanzania y el sur de Sudán que fue asociado epidemiológicamente con la oncocercosis, pero en el que no se ha establecido un vínculo etiológico. Recientemente, los investigadores han identificado anticuerpos neurotóxicos que tienen reacciones cruzadas con las proteínas de *O. volvulus*, los cuales se han encontrado con más frecuencia en personas con el síndrome del cabeceo que en aquellos de una misma aldea sin el síndrome. Esta enfermedad puede ser un trastorno epiléptico autoinmune desencadenado por la infección por *O. volvulus*.

LOASIS (LOA LOA)

La loasis se debe a la infección por el nematodo tisular *Loa loa*. El parásito se transmite a los humanos por las moscas (*Chrysops*) que pican durante el día y que viven en las selvas lluviosas del oeste y el centro de África. La migración de los gusanos adultos por la piel, los tejidos subcutáneos y el área subconjuntival puede originar episodios transitorios de prurito, eritema y edema localizado conocido como **edemas de Calabar**, áreas no eritematosas de edema subcutáneo, de 10-20 cm de diámetro, habitualmente localizadas alrededor de las articulaciones, como la muñeca o la rodilla (fig. 323.1). Se resuelven en un plazo de varios días o semanas y pueden recidivar en la misma localización o en otras. Las personas que han residido largo tiempo en las regiones endémicas pueden tener microfilaremia y eosinofilia, pero suelen estar asintomáticas. Por el contrario, los viajeros a regiones endémicas pueden presentar una respuesta hiperreactiva a la infección por *L. loa* con episodios recurrentes de inflamación, eosinofilia elevada, debilidad y complicaciones graves como glomerulonefritis y encefalitis. El **diagnóstico** suele establecerse por la clínica, ayudado con frecuencia por el propio paciente, que dice haber visto un gusano cruzando por su conjuntiva. Las microfilarias pueden detectarse en frotis de sangre recogidos entre las 10 de la mañana y 2 de la tarde. Los gusanos adultos deben ser retirados de forma quirúrgica cuando sea posible.

El fármaco de elección contra la microfilaremia es la **dietilcarbamazina**, pero este fármaco no elimina los gusanos adultos. Ya que pueden presentarse complicaciones como prurito, fiebre, dolor generalizado, hipertensión e incluso la muerte cuando los niveles de microfilarias son elevados, la dosis de dietilcarbamazina debe aumentarse de forma gradual en estos casos (**niños**: 1 mg/kg v.o. el día 1, 1 mg/kg tres veces al día v.o. el día 2, 1-2 mg/kg tres veces al día v.o. el día 3, 2 mg/kg/día tres veces al día v.o. los días 4-21; **adultos**: 50 mg v.o. el día 1, 50 mg tres veces al día v.o. el día 2, 100 mg tres veces al día v.o. el día 3, y 2 mg/kg/día tres veces al día v.o. los días 4-21).



Fig. 323.1 Edema de Calabar en la mano derecha. (De Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, et al: Tropical infectious diseases, Philadelphia, 2006, Churchill Livingstone, p. 1165.)

En los pacientes sin microfilaremia se puede empezar con dosis completas el día 1 (3 mg/kg/día tres veces al día v.o. durante 12 días). También puede emplearse un ciclo de 3 semanas de **albendazol** para reducir despacio los niveles de microfilarias debido a su efecto embriotóxico en los gusanos adultos. Se pueden utilizar antihistamínicos o corticoides para limitar las reacciones alérgicas secundarias a la destrucción de las microfilarias. Las medidas personales de protección son evitar las áreas donde habitan las moscas, vestir ropa protectora y utilizar repelentes de insectos. La dietilcarbamazina (300 mg v.o. una vez a la semana) previene la infección en los viajeros que pasan largos períodos en las áreas endémicas. *L. loa* no cobija endosimbiontes *Wolbachia* y, por tanto, la doxiciclina no tiene efecto en este cuadro.

INFECCIONES POR FILARIAS ANIMALES

Las infecciones zoonóticas por filarias más frecuentes son las que causan los miembros del género *Dirofilaria*. Los gusanos penetran en el ser humano por las picaduras de los mosquitos que contienen larvas de tercer estadio. La zoonosis filarial más común en Estados Unidos es la *Dirofilaria tenuis*, un parásito de los mapaches. En Europa, África y sudeste de Asia, el parásito canino *Dirofilaria repens* es el mayor causante de estas infecciones. El **gusano cardíaco del perro**, *Dirofilaria immitis*, es la segunda zoonosis por filarias más frecuente en el mundo. Otros géneros son los gusanos tipo *Dipetalonema*, *Onchocerca* y *Brugia*, pero no suelen provocar filariasis zoonótica.

Las filarias animales no tienen un desarrollo normal en el huésped humano. Las manifestaciones clínicas y los hallazgos patológicos se corresponden con el lugar anatómico de la infección y se clasifican en cuatro grupos principales: subcutáneos, pulmonares, oculares y linfáticos. La anatomía patológica de los tejidos afectados muestra una reacción de cuerpo extraño en torno a un parásito muerto o moribundo. La lesión consiste en granulomas con eosinófilos, neutrófilos y necrosis tisular. *D. tenuis* no abandona los tejidos subcutáneos, mientras que *Brugia beaveri* finalmente se localiza en los ganglios linfáticos superficiales. Las infecciones pueden durar hasta varios meses. Las larvas de *D. immitis* migran durante este período en los tejidos subcutáneos y suelen dar lugar a una lesión bien circunscripta con forma de moneda en un único lóbulo del pulmón. La radiografía de tórax muestra un nódulo pulmonar solitario de entre 1 y 3 cm de diámetro. El **diagnóstico** definitivo y la curación dependen de la escisión quirúrgica y de la identificación del nematodo en la respuesta granulomatosa. Las infecciones por *B. tenuis* y *B. beaveri* se manifiestan como nódulos dolorosos, gomosos, de 1 a 5 cm en la piel del tronco, las extremidades y alrededor de la órbita. Los pacientes suelen haber realizado actividades que predisponen a la exposición a mosquitos infectados, como la caza o el trabajo en áreas pantanosas. El diagnóstico y el tratamiento se basan en la **escisión quirúrgica**.

ANGIOSTRONGYLUS CANTONENSIS

Angiostrongylus cantonensis, el **gusano pulmonar de la rata**, es la causa más frecuente de **meningitis eosinofílica** en el mundo. Las ratas son el

huésped definitivo. Los humanos se infectan al ingerir las larvas de tercer estadio presentes en huéspedes intermedios crudos o poco cocinados como caracoles y babosas, o las de huéspedes de transporte como las gambas de agua dulce, las ranas y los peces. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han descrito brotes relacionados con el consumo de lechugas contaminadas con huéspedes intermedios o de transporte. Aunque la mayoría de las infecciones se han descrito en el sudeste asiático, el Pacífico Sur y Taiwán, los desplazamientos de las ratas infectadas en barcos han extendido el parásito a Madagascar, África, el Caribe y, en los últimos tiempos, a Australia y Norteamérica. Las larvas penetran en los vasos del tubo intestinal y migran hasta las meninges, donde suelen morir, pero inducen una meningitis eosinofílica aséptica. Los pacientes presentan, en un plazo de 2 a 35 días desde la ingesta de las larvas, cefalea grave, nucalgia o rigidez de nuca, hiperestesias y parestesias (a menudo migratorias), disnea, fiebre, erupciones cutáneas, prurito, náuseas y vómitos. La afectación neurológica varía desde un cuadro asintomático hasta parestesias, dolor agudo, debilidad y focalidad neurológica, como en el caso de parálisis de pares craneales. Los síntomas pueden durar desde semanas a meses, sobre todo las cefaleas. En raras ocasiones, infestaciones muy intensas pueden producir coma y muerte por hidrocefalia. En la exploración inicial no siempre aparece eosinofilia en sangre periférica, pero después hay un pico a las 5 semanas de la exposición, por lo general cuando los síntomas están mejorando. El análisis del líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis con más del 10% de eosinófilos en más de la mitad de los pacientes, con niveles levemente elevados de proteínas, glucosa normal y elevada presión de salida. La TC o RM craneal no muestra alteraciones. El diagnóstico se establece por la clínica junto con los antecedentes de viaje y de ingesta de alimentos probablemente contaminados. Se dispone de forma limitada de un enzimoinmunoanálisis, sensible y específico, en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), para analizar el líquido cefalorraquídeo o el suero.

El **tratamiento** es principalmente de soporte, ya que la mayoría de las infecciones son leves y los pacientes suelen mejorar a los 2 meses sin secuelas neurológicas. Se deben dar analgésicos para la cefalea. Las punciones lumbares repetidas pueden mejorar la hidrocefalia. Los fármacos antihelmínticos no han demostrado mejorar los resultados y pueden exacerbar los síntomas neurológicos. El empleo de corticoides puede acortar la duración de las cefaleas persistentes y graves. Hay una mayor incidencia de secuelas neurológicas permanentes y de mortalidad en los niños que en los adultos. La infección puede prevenirse evitando ingerir cangrejos, gambas o caracoles crudos o poco cocinados.

ANGIOSTRONGYLUS COSTARICENSESIS

Angiostrongylus costaricensis es un nematodo que infecta a varias especies de roedores y causa **angiostrongiliasis abdominal**, descrita sobre todo en Latinoamérica y en el Caribe. La forma de transmisión a humanos, que son huéspedes accidentales, se desconoce. Se especula que las larvas infecciosas presentes en un molusco que es huésped intermedio, como la babosa *Vaginulus plebeius*, contaminan el agua o los vegetales consumidos inadvertidamente por los humanos (cortados en ensaladas o en vegetales contaminados con las secreciones mucosas de estas babosas). Aunque esta babosa no se encuentra en Estados Unidos continental, se ha detectado en flores y productos importados. El periodo de incubación de la angiostrongiliasis abdominal se desconoce, pero los pocos datos disponibles sugieren que va desde 2 semanas hasta varios meses tras la ingesta de las larvas. Las larvas de tercer estadio migran del tubo gastrointestinal a las arterias mesentéricas, donde maduran en formas adultas. Los huevos degeneran y provocan una reacción granulomatosa eosinofílica. Los hallazgos clínicos de la angiostrongiliasis abdominal simulan una **apendicitis**, aunque los primeros son generalmente más indolentes. Los niños pueden presentar fiebre, dolor en el cuadrante inferior derecho, una masa tumoral, rigidez abdominal y exploración rectal dolorosa. La mayoría de los pacientes muestra leucocitosis con eosinofilia. En la exploración radiológica puede observarse edema de pared intestinal, espasticidad o defectos de llenado en la región ileocecal y en el colon ascendente. El examen de las heces en busca de huevos y parásitos no es útil para *A. costaricensis*, pero sí puede emplearse para evaluar si hay otros parásitos intestinales. Se dispone de forma limitada de un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas para el **diagnóstico** en los CDC, pero su especificidad es baja y tiene reacciones cruzadas con *Toxocara*, *Strongyloides* y *Paragonimus*.

Muchos pacientes son sometidos a laparotomías por sospecha de apendicitis, y entonces se encuentra una masa que va del íleo terminal al colon ascendente. *No se conoce un tratamiento específico para la angiostrongiliasis abdominal*. Aunque el empleo de fármacos antihelmínticos no se ha

estudiado de forma sistemática, se ha sugerido el uso de tiabendazol o dietylcarbamazina. El pronóstico suele ser bueno. La mayoría de los casos son autolimitados, aunque algunos pacientes pueden requerir cirugía. Las bases de la **prevención** son evitar las babosas y la ingesta de alimentos crudos, y de agua que pueda estar contaminada con babosas imperceptibles o con sus secreciones. El control de las ratas también es importante para prevenir la diseminación de la infección.

DRACUNCULIASIS (*DRACUNCULUS MEDINENSIS*)

La dracunculiasis se debe al gusano de Guinea *Dracunculus medinensis*. La OMS ha identificado la dracunculiasis como objetivo de erradicación. En 2016, la transmisión de la infección había quedado confinada a Chad, Etiopía, Mali y la parte sur de Sudán. Los humanos se infectan al beber aguas estancadas contaminadas que contienen formas inmaduras del parásito en el intestino de pequeños crustáceos (copépodos o pulgas de agua dulce). Las larvas son liberadas en el estómago, penetran en la mucosa, maduran y se reproducen. Al cabo de 1 año aproximadamente, la hembra adulta (de entre 1 y 2 mm de diámetro y hasta 1 m de largo) migra y emerge en parte a través de la piel, de forma habitual en las piernas. Cuando la parte del cuerpo afectada se sumerge en el agua se liberan miles de larvas inmaduras. El ciclo se completa cuando las formas larvarias son ingeridas por los crustáceos. Los humanos infectados no presentan síntomas hasta que el gusano llega al tejido subcutáneo, y causa una **pápula de dolor punzante** que puede acompañarse de urticaria, náuseas, vómitos, diarrea y disnea. La lesión se transforma en vesícula, se rompe y forma una úlcera dolorosa en la que se ve una parte del gusano. El **diagnóstico** es clínico. Las larvas pueden identificarse con el examen microscópico del fluido secretado.

El **metronidazol** (25 mg/kg/día v.o. dividido en tres dosis durante 10 días, dosis máxima de 750 mg) disminuye la inflamación local. Aunque este fármaco no destruye al gusano, facilita su retirada. El gusano debe ser extraído enrollando poco a poco en un palo fino el largo parásito emergente de hasta 1 m, a lo largo de 1 semana. Los corticoides tópicos acortan el tiempo hasta la curación total y los antibióticos tópicos reducen el riesgo de infección bacteriana secundaria. La dracunculiasis se previene hirviendo o clorando el agua para beber o pasando el agua a través de un tejido antes de consumirla. La erradicación depende de cambios en el comportamiento y la educación.

GNATHOSTOMA SPINIGERUM

Gnathostoma spinigerum es un nematodo propio de perros y gatos, endémico en el sudeste asiático, Japón, China, Bangladesh e India, aunque también ha sido identificado en México y en algunas partes de Sudamérica. La infección se adquiere al ingerir los huéspedes intermedios que contienen larvas del parásito, como peces de agua dulce, pollo, cerdo, caracoles o ranas poco cocinados o crudos. También se ha descrito la penetración en la piel de las larvas y la transmisión prenatal. A las 24-48 horas de la ingesta de *G. spinigerum* aparecen síntomas y signos no específicos, como malestar generalizado, fiebre, urticaria, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor epigástrico. Las larvas atraviesan la pared gástrica y migran a través de los tejidos blandos hasta 10 años. Puede producirse eosinofilia de moderada a grave. La **gnatostomiasis** cutánea se manifiesta en forma de episodios intermitentes de edema localizado, migratorio, sin fóvea, asociados con dolor, prurito o eritema. La focalidad neurológica sugiere afectación del sistema nervioso central, que se manifiesta al principio como neuralgia seguida a los pocos días de parálisis o cambios en el nivel de conciencia. Pueden afectarse múltiples pares craneales y el líquido cefalorraquídeo muestra generalmente pleocitosis eosinofílica. El **diagnóstico** de gnatostomiasis se basa en la presentación clínica y en el contexto epidemiológico. La TC o la RM pueden detectar lesiones en el encéfalo o en la médula espinal. Las pruebas serológicas varían en sensibilidad y especificidad, y están disponibles a través de los CDC.

No existe un tratamiento eficaz bien documentado, aunque se recomienda administrar **albendazol** (400 mg v.o. dos veces al día durante 21 días) como tratamiento de primera línea o **ivermectina** (200 µg/kg durante 2 días) como alternativa, asociado o no a la resección quirúrgica. Pueden ser necesarios varios ciclos. Se han utilizado corticoides para aliviar los déficits neurológicos focales. El tratamiento principal y de elección es la resección quirúrgica del gnatostoma. No se recomienda la resección quirúrgica a ciegas de áreas subcutáneas de inflamación difusa, porque raras veces se puede localizar el parásito. Debe evitarse la ingesta de pescado, pollo o cerdo crudos o poco cocinados, y hay que poner énfasis en la **prevención** en individuos que visitan áreas endémicas o viven en ellas.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 324

Toxocariasis (larva migrans ocular y visceral)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La mayoría de los casos de toxocariasis humana se debe al **gusano redondo del perro**, *Toxocara canis*. Los gusanos hembras adultos de *T. canis* viven en el tubo digestivo de los cachorros y de sus madres lactantes. En las heces de los perros se excreta gran cantidad de huevos que germinan en condiciones de suelo óptimas. Los huevos de *Toxocara* pueden sobrevivir en condiciones relativamente duras y son resistentes a la congelación y a los extremos de humedad y pH. Los humanos ingieren los huevos germinados a través de la tierra, las manos y otros fómites contaminados. Las larvas son liberadas y penetran en la pared intestinal, por donde viajan por la circulación hasta el hígado, los pulmones y otros tejidos. Los humanos no excretan huevos de *T. canis* porque las larvas no pueden completar su maduración en gusanos adultos en el intestino. El **gusano redondo del gato**, *Toxocara cati*, es el responsable de muchos menos casos de **larva migrans visceral** (LMV) que *T. canis*. La ingestión de larvas infecciosas del ascárido del mapache, *Baylisascaris procyonis*, rara vez produce LMV, pero puede dar lugar a **larva migrans neurológica** con meningitis eosinofílica mortal. La ingestión de larvas del ascárido de la zarigüeya, *Lagochilascaris minor*, produce LMV en raras ocasiones.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones humanas por *T. canis* se han descrito en casi todo el mundo, sobre todo en las áreas templadas y tropicales donde los perros son animales domésticos habituales. Los niños pequeños son los que tienen más riesgo por sus hábitos de juego poco higiénicos y su tendencia a meterse los dedos en la boca. Otros comportamientos de riesgo son la **pica**, el contacto con la arena de los cachorros y la institucionalización. En Norteamérica, las prevalencias más altas se dan en el sudeste de Estados Unidos y en Puerto Rico, en particular en los niños afroamericanos e hispanos de clases sociales bajas. En estudios serológicos realizados en Estados Unidos se observa que el 4,6-7,3% de los niños está infectado. Si se asume la presencia de una población canina ilimitada y no tratada, la toxocariasis es prevalente en aquellos lugares donde son frecuentes las **infecciones por otros geohelmintos**, como la ascariasis, la tricuriasis y la uncinariasis.

PATOGENIA

Las larvas de *T. canis* secretan gran cantidad de proteínas glucosiladas inmunogénicas. Estos antígenos inducen respuestas inmunitarias que originan eosinofilia y producción polyclonal de inmunoglobulina E específica frente al antígeno. Las lesiones características son los granulomas que contienen

eosinófilos, células gigantes multinucleadas (histiocitos) y colágeno. Los granulomas se suelen encontrar en el hígado, pero también pueden aparecer en los pulmones, el sistema nervioso central y los tejidos oculares. Las manifestaciones clínicas reflejan la intensidad y cronicidad de la infección, la localización anatómica de las larvas y la respuesta granulomatosa del huésped.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay tres síndromes clínicos principales asociados a la toxocariasis humana: LMV, **larva migrans ocular** (LMO) y **toxocariasis encubierta** (tabla 324.1). La presentación clásica de la LMV comprende eosinofilia, fiebre y hepatomegalia, y suele producirse en los niños de entre 1 y 2 años con antecedentes de pica y de exposición a cachorros. Los síntomas incluyen fiebre, tos, sibilancias, bronconeumonía, anemia, hepatomegalia, leucocitosis, eosinofilia y serología positiva para *Toxocara*. Pueden presentarse manifestaciones cutáneas como prurito, eczema y urticaria. La LMO tiende a aparecer en niños mayores sin signos ni síntomas de LMV. Los síntomas de presentación pueden ser la pérdida de visión unilateral, el dolor ocular, la leucocoria o el estrabismo, que se desarrolla en varias semanas. Los granulomas aparecen en el polo posterior de la retina y pueden confundirse con retinoblastomas. Las pruebas serológicas de *Toxocara* permiten identificar a los individuos con síntomas encubiertos o menos evidentes de infección. Estos niños pueden presentar síntomas no específicos que no constituyen ningún síndrome reconocible. La exploración física suele mostrar hepatomegalia, dolor abdominal, tos, alteraciones del sueño, retraso del crecimiento y cefalea con títulos elevados de anticuerpos contra *Toxocara*. Tan solo un 50-75% de los casos presenta eosinofilia. La prevalencia de serología positiva para *Toxocara* en la población general apoya la idea de que la mayoría de los niños con infección por *T. canis* están asintomáticos y no desarrollarán después secuelas clínicas evidentes. También se ha descrito una correlación entre la serología positiva para *Toxocara* y el asma alérgica.

DIAGNÓSTICO

Se puede establecer un diagnóstico de presunción en un niño pequeño con **eosinofilia** (más del 20%), leucocitosis, hepatomegalia, fiebre, sibilancias y antecedentes de geofagia y exposición a cachorros y perros salvajes. Los datos de las pruebas de laboratorio que apoyan el diagnóstico son la hipergammaglobulinemia y títulos elevados de isoantígenos para los antígenos de los grupos sanguíneos A y B. La mayoría de los pacientes con LMV tiene una cifra absoluta de eosinófilos mayor de 500/ μ l. La eosinofilia es menos frecuente en los sujetos con LMO. La biopsia confirma el diagnóstico. Cuando no pueden obtenerse biopsias, la prueba serológica estándar que confirma la toxocariasis es el enzimoinmunoanálisis con proteínas excretoras-secretoras obtenidas de larvas de *T. canis* mantenidas *in vitro*. Un título 1:32 se asocia a una sensibilidad cercana al 78% y una especificidad del 92%. La sensibilidad para la LMO es significativamente inferior. El diagnóstico de LMO puede establecerse en pacientes con clínica típica de granuloma retiniano o del polo periférico, o en los que tienen endoftalmitis con títulos de anticuerpos elevados. Los títulos de antitoxocara en el humor vítreo y acuoso son, por lo general, mayores a los obtenidos en plasma. Se debe considerar el diagnóstico de toxocariasis

Tabla 324.1 Síndromes clínicos de toxocariasis humana

SÍNDROME	SÍNTOMAS CLÍNICOS	MEDIA DE EDAD	DOSIS INFECCIOSA	PERÍODO DE INCUBACIÓN	HALLAZGOS DE LABORATORIO	ELISA
Larva migrans visceral	Fiebre, hepatomegalia, asma	5 años	Entre moderada y alta	Entre semanas y meses	Eosinofilia, leucocitosis, IgE elevada	Elevado ($\geq 1:16$)
Larva migrans ocular	Alteraciones visuales, granulomas retinianos, endoftalmitis, granulomas periféricos	12 años	Baja	Entre meses y años	Habitualmente ninguno	Bajo
Toxocariasis encubierta	Dolor abdominal, síntomas gastrointestinales, debilidad, hepatomegalia, prurito, exantema	Desde la edad escolar hasta la adulta	Entre baja y moderada	Entre semanas y años	\pm Eosinofilia, \pm IgE elevada	Entre bajo y moderado

ELISA, enzimoinmunoanálisis; IgE, inmunoglobulina E; \pm , con o sin.Adaptada de Liu LX: Toxocariasis and larva migrans syndrome. En Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors: *Tropical infectious diseases: principles, pathogens & practice*, Philadelphia, 2006, Churchill-Livingstone, p 1209.

encubierta en los individuos con debilidad crónica, dolor abdominal o signos de alergia con eosinofilia y elevación de inmunoglobulina E. En las regiones templadas del mundo, las causas no parasitarias de eosinofilia que hay que considerar en el diagnóstico diferencial son las alergias, la hipersensibilidad a fármacos, el linfoma, la vasculitis y el **síndrome hipereosinófilo idiopático** (v. cap. 155).

TRATAMIENTO

La mayoría de los casos no requiere tratamiento, ya que los signos y síntomas son leves y desaparecen en un periodo de entre semanas y meses. Se han empleado varios fármacos antihelmínticos para tratar los casos sintomáticos, a menudo con corticoides adyuvantes para limitar la respuesta inflamatoria como resultado de la liberación de antígenos por los parásitos moribundos. El **albendazol** (400 mg v.o. dos veces al día durante 5 días, para todas las edades) se ha demostrado eficaz tanto en niños como en adultos. También es útil el **mebendazol** (100-200 mg v.o. dos veces al día v.o. durante 5 días, para todas las edades). El tratamiento con antihelmínticos en el caso de enfermedad ocular o del sistema nervioso central debe ampliarse (3-4 semanas). Aunque no existen ensayos clínicos sobre el tratamiento de la LMO, se ha recomendado un ciclo oral de corticoides, como la **prednisona** (1 mg/kg/día v.o. durante 2-4 semanas), para inhibir la respuesta inflamatoria local al inicio del tratamiento con antihelmínticos.

PREVENCIÓN

La transmisión puede reducirse con medidas de salud pública que prevengan la contaminación del medioambiente con heces caninas; por ejemplo, mantener a los perros atados e impedir que frecuenten las zonas de recreo de los niños. Se debe evitar que los niños se metan los dedos en la boca o que coman sin lavarse las manos. El recubrimiento con vinilo de las zonas de recreo de arena reduce la viabilidad de los huevos de *T. canis*. El uso veterinario muy extendido de antihelmínticos de amplio espectro eficaces contra *Toxocara* puede reducir la transmisión del parásito a los humanos.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de los esfuerzos de salud pública para controlar la triquinelosis mediante la eliminación de la costumbre de alimentar con desperdicios a los cerdos domésticos, las epidemias y los casos aislados de infección por especies de *Trichinella*, siguen representando un problema de salud en muchas áreas del mundo. La triquinosis es más frecuente en Asia, Latinoamérica y Europa central. Los cerdos alimentados con desperdicios pueden infectarse al ingerir sobras triquinosas no cocinadas, sobre todo carne de cerdo, o cadáveres de animales infectados, como las ratas. Las tasas de prevalencia de *T. spiralis* en los cerdos domésticos van desde el 0,001% en Estados Unidos hasta un 25% o más en China. El rebrote de la enfermedad puede atribuirse al traslado de las poblaciones animales, a los desplazamientos humanos y a la exportación de comida, así como a la ingesta de especies salváticas de *Trichinella* en carne de caza. Desde 1997 hasta 2001, la carne de caza salvaje (especialmente de oso o morsa) fue la fuente más habitual de infección en Estados Unidos. La mayoría de los brotes se deben al consumo de carne de cerdo infectada con *T. spiralis* (o de caballo en las áreas del mundo donde se come) obtenida de una única fuente.

PATOGENIA

Durante las 2-3 semanas siguientes a la infección, las reacciones patológicas se limitan al tubo digestivo e incluyen una atrofia leve, parcial de las vellosidades, junto a un infiltrado inflamatorio de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos en la mucosa y submucosa. Las hembras adultas liberan las larvas y estas se diseminan durante varias semanas. El músculo esquelético muestra los cambios más llamativos, con edema y degeneración basófila. La fibra muscular puede contener el gusano enrollado típico, la pared del quiste derivada de la célula huésped y el infiltrado linfocítico y eosinófilo circundante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El desarrollo de los síntomas depende del número de larvas viables ingeridas. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o leves, y los niños presentan a menudo síntomas más leves que los adultos que han ingerido la misma cantidad de carne infectada. El síntoma más frecuente es la diarrea acuosa, que se corresponde con la maduración del gusano adulto en el tracto gastrointestinal, que se produce la primera o segunda semana después de la ingesta. Los pacientes pueden también presentar molestias abdominales y vómitos, y en los que tienen cargas elevadas de gusanos se puede desarrollar una **enteritis fulminante**. Los síntomas clásicos de edema facial y periorbitario, fiebre, debilidad, malestar general y migraña aparecen aproximadamente a las 2-3 semanas de la ingesta de la carne infectada, cuando las larvas migran y se enquistan en el músculo. Puede producirse cefalea, tos, disnea, disfagia, hemorragias subconjuntivales y en astilla y erupción macular o petequial. Los pacientes con alta densidad de infección pueden fallecer por miocarditis, encefalitis o neumonía. En los enfermos sintomáticos, la **eosinofilia** es habitual y puede ser muy elevada.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de la triquinelosis requieren una prueba serológica positiva o una biopsia muscular positiva para *Trichinella*, con uno o más síntomas clínicos compatibles (eosinofilia, fiebre, mialgias, edema facial o periorbitario). Para declarar la existencia de un brote pequeño, al menos una persona debe presentar una serología o biopsia positiva para *Trichinella*. Los anticuerpos contra *Trichinella* se detectan aproximadamente a las 3 semanas de la infección. La afectación muscular grave provoca una elevación de los niveles de creatina fosfocinasa y de lactato deshidrogenasa en plasma. No suele necesitarse la biopsia muscular, pero, en caso contrario, la muestra se debe obtener de un músculo doloroso inflamado. El antecedente de ingesta de comida poco cocinada apoya el diagnóstico. Los quistes pueden calcificarse y llegar a visualizarse en las radiografías.

TRATAMIENTO

Si el paciente ha ingerido carne contaminada en la última semana, el tratamiento recomendado de la triquinosis diagnosticada en fase gastrointestinal es el **albendazol**, para erradicar los gusanos adultos (400 mg v.o. dos veces al día durante 8-10 días, para todas las edades). El mebendazol es una alternativa (200-400 mg v.o. tres veces al día durante 3 días seguidos de 400-500 mg tres veces al día durante 10 días). No hay consenso sobre el tratamiento de la fase muscular de la triquinosis. Pueden emplearse corticoides, aunque las evidencias de eficacia son anecdóticas.

Capítulo 325

Triquinosis (*Trichinella spiralis*)

Arlene E. Dent y James W. Kazura

ETIOLOGÍA

La triquinelosis humana (llamada también **triquinosis**) está causada por el consumo de carne con larvas enquistadas de *Trichinella spiralis*, un nematodo tisular de distribución mundial. Después de la ingesta de carne de cerdo (u otras fuentes de carne comerciales, como caballo) crudas o poco cocinadas, con larvas viables de *Trichinella*, el organismo es liberado del quiste por la digestión de sus paredes con pepsina ácida y queda en la luz del estómago, para pasar después al intestino delgado. Las larvas invaden el epitelio columnar del intestino delgado en la base de las vellosidades y se desarrollan hasta ser gusanos adultos. La hembra de gusano adulta produce unas 500 larvas durante 2 semanas y después se elimina con las heces. Las larvas entran en el torrente sanguíneo y producen una siembra en el músculo estriado, abriendose camino hasta fibras musculares individuales. Tras un periodo de 3 semanas, se enrollan sobre sí mismas y crecen hasta 10 veces su longitud inicial y se transforman en larvas capaces de infectar a un nuevo huésped si son ingeridas. A veces pueden enquistarse y permanecer viables durante años. Las especies de *Trichinella* salváticas (*T. brivoti*, *T. nativa*, *T. pseudospiralis* y *T. murrelli*) presentes en las comidas tradicionales nativas, como la **carne de caza** o de morsa, puede provocar una enfermedad parecida a la causada por *T. spiralis*.

PREVENCIÓN

Se pueden destruir las larvas de *Trichinella* si se cocina la carne (a 55 °C o más) hasta que no quede líquido rosado ni carne cruda, o por congelación (a -15 °C) durante 3 semanas o más. El método de congelación para destruir las larvas debe aplicarse solo a la carne de cerdo, ya que la carne de caballo, de oso o de caza puede mantener larvas viables incluso tras su congelación durante 4 semanas. Ahumar, salar y desecar la carne son métodos poco fiables para destruir la *Trichinella*. El seguimiento estricto de las medidas de salud pública, incluidas las normas de alimentación con restos, el control de roedores, la prevención de la exposición de cerdos y otro ganado a cadáveres de animales, la construcción de barreras de protección entre el ganado, los animales salvajes y los animales domésticos y el manejo adecuado de los cadáveres animales por parte de los cazadores puede reducir la infección por *Trichinella*. Las medidas vigentes de inspección cárnea para detección de triquinosis consisten en la visualización directa y tras digestión de las larvas enquistadas en muestras de carne. Las pruebas serológicas no tienen ninguna utilidad en la inspección cárnea.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

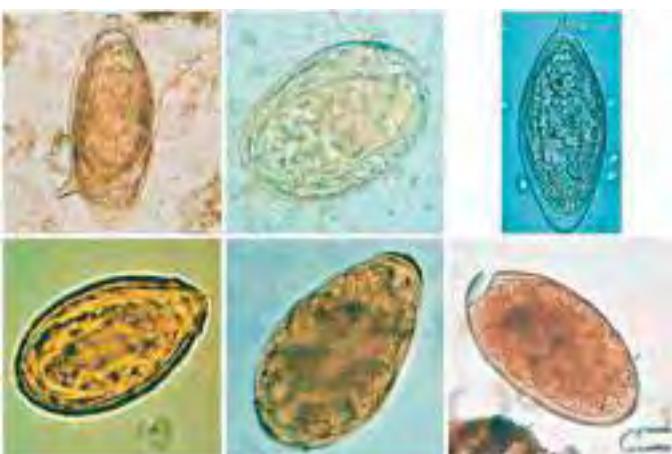


Fig. 326.1 Huevos de trematodos frecuentes en el ser humano. En sentido de las agujas del reloj desde la esquina superior izquierda: *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum*, *S. haematobium*, *Clonorchis sinensis*, *Paragonimus westermani* y *Fasciola hepatica* (obsérvese el opérculo parcialmente abierto). (De Centers for Disease Control and Prevention: DPDx: laboratory identification of parasites of public health concern. Disponible en: <http://www.cdc.gov/dpdx/az.html>.)

Capítulo 326

Esquistosomiasis (*Schistosoma*)

Charles H. King y Amaya L. Bustinduy

El término *esquistosomiasis (bilharzia)* engloba los trastornos inflamatorios agudos y crónicos secundarios a la infestación por el parásito *Schistosoma* spp. La enfermedad se relaciona con los efectos focales y sistémicos y las consiguientes respuestas inmunitarias del huésped, desencadenadas por los huevos del parásito depositados en los tejidos. En los individuos afectados, este proceso se manifiesta con frecuencia como un cuadro incapacitante crónico.

ETIOLOGÍA

Los organismos *Schistosoma* son los trematodos o **duelas** que parasitan la sangre. Existen cinco especies de esquistosoma que infectan al ser humano: *Schistosoma haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* y *S. mekongi*. Los humanos se infectan por el contacto con agua contaminada con cercarias, la forma infecciosa de vida libre del parásito. Estos organismos móviles, de cola bifurcada, provienen de caracoles infectados y pueden penetrar la piel humana intacta. Cuando alcanzan la madurez, los gusanos adultos migran a localizaciones anatómicas específicas, que son características de cada especie de esquistosoma: los adultos de *S. haematobium* se encuentran en los plexos venosos perivesicales y periureterales, *S. mansoni* en las venas mesentéricas inferiores y *S. japonicum* en las venas mesentéricas superiores. *S. intercalatum* y *S. mekongi* se hallan habitualmente en los vasos mesentéricos. Los gusanos adultos de esquistosoma (de 1 a 2 cm de largo) están claramente adaptados para la vida intravascular. La hembra acompaña al macho en una ranura formada por los bordes laterales de su cuerpo. Tras la fertilización, las hembras comienzan a poner huevos en las pequeñas venas tributarias. Los huevos de las tres especies principales de esquistosoma tienen características morfológicas diferentes: *S. haematobium* tiene un espolón terminal, *S. mansoni* uno lateral y *S. japonicum* es más pequeño, con un espolón corto y curvado (fig. 326.1). Los huevos del parásito provocan una significativa respuesta inflamatoria granulomatosa que les permite ir atravesando los diferentes tejidos del huésped hasta llegar a la luz del tracto urinario o intestinal. Se expulsan al medio exterior en la orina o las heces (según la especie), y allí eclosionan si se depositan en agua dulce. Los miracidios móviles emergen, infectan a los huéspedes intermedios (caracoles de agua dulce específicos) y se dividen asexualmente. Tras 4-12 semanas, las cercarias infecciosas son liberadas en el agua contaminada por los caracoles.

EPIDEMIOLOGÍA

La esquistosomiasis afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, y sitúa a más de 700 millones en riesgo, sobre todo niños y adultos jóvenes. Hay 3,3 millones de años de vida ajustados por discapacidad atribuibles a la esquistosomiasis, siendo la segunda enfermedad parasitaria después de la malaria más discapacitante. La prevalencia está aumentando en muchas áreas a medida que crece la densidad de población y que nuevos proyectos de irrigación proporcionan un hábitat más extenso para los **caracoles** vectores. Los humanos son los principales huéspedes definitivos para las cinco especies de esquistosoma con significación clínica, aunque *S. japonicum* es también una zoonosis, que puede infectar a algunos animales como perros, ratas, cerdos y reses. *S. haematobium* es prevalente en África y en Oriente Medio; *S. mansoni*, en África, Oriente Medio, el Caribe y Sudamérica, y *S. japonicum*, en China, Filipinas e Indonesia, con algunos focos esporádicos en zonas del sudeste asiático. Las otras dos especies son menos prevalentes. *S. intercalatum* se encuentra en África central y occidental, y *S. mekongi* solo en la zona alta del río Mekong, en el Lejano Oriente.

La transmisión depende de la eliminación de los excrementos, de la presencia de los caracoles específicos y de los patrones de contacto con el agua y de hábitos sociales de la población (fig. 326.2). La distribución de la infección en las áreas endémicas muestra que la prevalencia aumenta con la edad y alcanza el máximo a los 10-20 años de edad. La exposición al agua infectada comienza en los primeros años en los niños que residen en áreas endémicas. El contacto pasivo de los lactantes con el agua (que acompañan a sus madres en las actividades domésticas diarias) progresa a un contacto más activo con el agua cuando los niños en edad escolar realizan actividades lúdicas, como nadar o chapotear.

La medida de la intensidad de la infección (según la cantidad de huevos en orina o heces) demuestra que las mayores cargas de gusanos se dan en escolares y adolescentes. Aun sabiendo que la esquistosomiasis es más prevalente y grave en los niños y adultos jóvenes, que tienen el máximo riesgo de sufrir secuelas agudas y crónicas, los niños en edad preescolar también muestran manifestaciones significativas de la enfermedad.

PATOGENIA

Tanto las manifestaciones iniciales como las tardías de la esquistosomiasis están mediadas por la respuesta inmunitaria. La esquistosomiasis *aguda*, conocida como **fiebre de los caracoles** o **síndrome de Katayama**, es un proceso febril que representa una enfermedad inmunitaria compleja asociada a una infección y puesta de huevos precoces. La principal patología de la infección aparece más tarde, con la esquistosomiasis *crónica*, en la que la retención de huevos en los tejidos del huésped se relaciona con una lesión granulomatosa crónica. Los huevos pueden quedar atrapados en los lugares de deposición (vejiga, uréteres e intestinos) o ser transportados por la sangre hacia otros órganos, a menudo el hígado y con menos frecuencia los pulmones y el sistema nervioso central. La respuesta del huésped a la

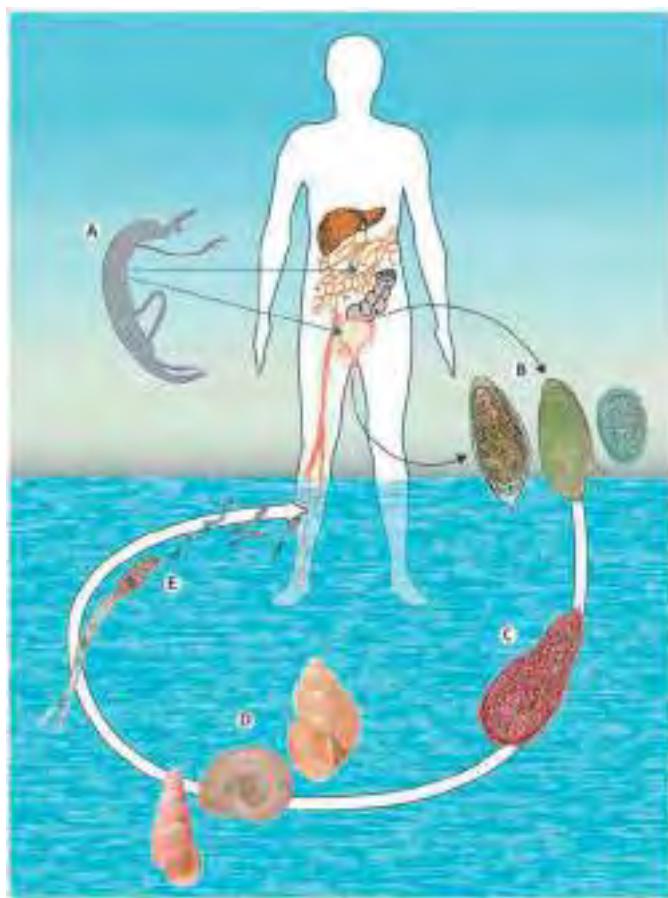


Fig. 326.2 Ciclos vitales de *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium* y *S. japonicum*. A, Pareja de gusanos adultos (el macho más grande rodea a la hembra más delgada). B, Huevos (de izquierda a derecha, *S. haematobium*, *S. mansoni* y *S. japonicum*). C, Miracidio ciliado. D, Caracoles intermedios (de izquierda a derecha, *Oncomelania*, *Biomphalaria* y *Bulinus*). E, Cercaria. (De Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH: Human schistosomiasis, Lancet 383: 2253-2264, 2014, Fig 1.)

siembra de huevos implica manifestaciones locales y sistémicas. La respuesta inmunitaria celular da lugar a granulomas compuestos por linfocitos, macrófagos y eosinófilos que rodean los huevos atrapados y contribuyen de forma significativa a la destrucción tisular. La formación de granulomas en la pared de la vejiga y en la unión ureterovesical origina las principales manifestaciones de la esquistosomiasis por *S. haematobium*: hematuria, disuria y uropatía obstructiva. Los granulomas intestinales y hepáticos subyacen bajo las secuelas patológicas de las otras infecciones por esquistosoma: úlceras y fibrosis de la pared intestinal, hepatoesplenomegalia e hipertensión portal debidas a la obstrucción presinusoidal del flujo sanguíneo. Desde el punto de vista sistémico, la inflamación antiesquistosoma aumenta los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α y la interleucina 6, que se asocian a aumentos de la proteína C reactiva. Estas respuestas se asocian con la inhibición mediada por hepcidina de la captación y utilización del hierro, lo que conduce a una anemia de inflamación crónica. La infantrutrición asociada a la esquistosomiasis puede ser consecuencia de procesos similares asociados a esta inflamación crónica. En algunos animales se ha demostrado la presencia de inmunidad parcial adquirida contra el esquistosoma, que también es posible en humanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son dos los síndromes clínicos crónicos asociados a la infección por las distintas especies de *Schistosoma*: la **esquistosomiasis urogenital** provocada por *S. haematobium* y la **esquistosomiasis intestinal** causada por *S. mansoni* o *S. japonicum*. La mayoría de los individuos crónicamente infectados presenta solo síntomas leves y quizás no busca atención médica; los síntomas más graves de la esquistosomiasis se dan ante todo en los que sufren infecciones intensas o en los que se han contagiado a lo largo de períodos de tiempo más largos. Además de la morbilidad orgánica específica,

los enfermos infectados presentan con frecuencia anemia, dolor crónico, diarrea, intolerancia al ejercicio y desnutrición crónica, que se manifiesta como una detención del crecimiento. La penetración de las cercarias en la piel puede originar un exantema papular pruriginoso conocido como **dermatitis esquistosómica** o **prurito del bañista**. Es más pronunciado en los individuos previamente expuestos y se caracteriza por edema e infiltrados celulares intensos en la dermis y la epidermis. La esquistosomiasis aguda (síndrome de Katayama) puede producirse en particular en los individuos con infecciones intensas a las 4 u 8 semanas de la exposición. Se trata de un síndrome similar a la enfermedad del suero que se manifiesta como un cuadro agudo de fiebre, tos, escalofríos, sudoración, dolor abdominal, adenopatías, hepatoesplenomegalia y eosinofilia. La esquistosomiasis aguda se suele presentar en personas que visitan por primera vez un área endémica, que sufren la infección primaria a una edad tardía.

Los niños sintomáticos con esquistosomiasis urogenital crónica presentan polaquiuria, disuria y hematuria. El examen de orina muestra eritrocitos, huevos del parásito y, ocasionalmente, eosinófilos en la orina. En las áreas endémicas se han demostrado lesiones entre moderadas y graves en el tracto urinario de más del 20% de los niños infectados. La extensión de la enfermedad se correlaciona con la intensidad de la infección, pero es posible una morbilidad significativa incluso en niños con infecciones poco intensas. Las fases avanzadas de la esquistosomiasis urogenital se caracterizan por insuficiencia renal crónica, infecciones secundarias y cáncer escamoso vesical.

Una complicación importante de la infección por *S. haematobium* es la **esquistosomiasis genital femenina**. Los huevos emigran desde el plexo vesical para quedar alojados en el aparato genital femenino, donde inducen una respuesta inflamatoria granulomatosa que se puede manifestar como una hemorragia por contacto, dolor e incluso infertilidad. Los síntomas debutan a los 10 años con un riesgo aparente de transmisión del VIH 3-4 veces superior. Las lesiones patognomónicas cervicales pueden visualizarse mediante una fotocolposcopia. La **esquistosomiasis genital masculina** también puede presentarse con hematospermia, dolor y semen grumoso.

Los niños con esquistosomiasis crónica por *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* o *S. mekongi* pueden tener síntomas intestinales; los más frecuentes son el dolor abdominal cólico y la diarrea sanguinolenta. Sin embargo, la fase intestinal puede permanecer subclínica, y el cuadro tardío de hepatoesplenomegalia, hipertensión portal, ascitis y hematemesis puede a veces ser la primera forma de presentación clínica. La enfermedad hepática se debe a la formación de granulomas y a la **fibrosis periportal** subsiguiente; no se produce una lesión hepatocelular apreciable, y la función hepática puede estar preservada durante mucho tiempo. Los huevos de esquistosoma pueden llegar a los pulmones, causando **hipertensión pulmonar** y **cor pulmonale**. Los gusanos de *S. japonicum* pueden migrar a la vasculatura cerebral y producir lesiones localizadas que provoquen convulsiones. En raras ocasiones se ha descrito **mielitis transversa**, compresión medular y otras alteraciones del sistema nervioso central (meningoencefalitis) en niños y adultos jóvenes con infección tanto aguda como crónica por *S. haematobium* o *S. mansoni*, aunque son complicaciones bien reconocidas.

Aunque la cicatrización de los órganos terminales es patognomónica, los niños afectados pueden tener también efectos persistentes a largo plazo de la infección, como retraso del crecimiento, anemia, reducción de la capacidad aeróbica y trastorno cognitivo.

DIAGNÓSTICO

Los huevos de esquistosoma se pueden encontrar en los excrementos de los individuos infectados; se deben emplear métodos cuantitativos que proporcionen un índice de intensidad de la infección. Para establecer el diagnóstico de esquistosomiasis por *S. haematobium* se debe recoger un volumen de 10 ml de orina en torno a la mitad del día, cuando la excreción de huevos es máxima, y filtrarla para examen microscópico. El examen de heces con el procedimiento de la extensión gruesa de Kato-Katz y la detección de los antígenos del parásito en el suero o la orina del paciente son los métodos de elección para el diagnóstico y la cuantificación de otras infecciones por esquistosoma. También se pueden detectar en orina o en plasma los antígenos esquistosómicos únicos: **antígeno anódico circulante** y **antígeno catódico circulante**.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los niños con esquistosomiasis se debe basar en la intensidad de la infección y en la extensión de la enfermedad. El tratamiento recomendado es el **praziquantel** (40 mg/kg/día v.o. dividido en dos tomas durante 1 día en la esquistosomiasis por *S. haematobium*, *S. mansoni* y *S. intercalatum*; 60 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 1 día en la esquistosomiasis por *S. japonicum* y *S. mekongi*). Los niños menores de 5 años con *S. mansoni* pueden necesitar hasta 60 mg/kg/día v.o. tres veces al

día 1 día para conseguir la eliminación. Para eliminar la infección residual puede ayudar un segundo tratamiento 4-6 semanas después.

PREVENCIÓN

La transmisión dentro de las áreas endémicas puede reducirse al disminuir la carga parasitaria en la población. La disponibilidad de fármacos eficaces orales y en dosis única puede contribuir a alcanzar este objetivo. Otras medidas, añadidas a los programas de control nacional basados en fármacos, como la mejoría de las condiciones sanitarias, el tratamiento antiparasitario administrado a todos los niños visitantes, la aplicación local de molusquicidas y la vacunación animal, también pueden ser útiles para detener el ciclo de transmisión. En último término, el control de la esquistosomiasis está muy relacionado con el desarrollo económico y social.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 327

Duelas (hepática, pulmonar e intestinal)

Charles H. King y Amaya L. Bustinduy

Existen varios **trematodos** o duelas que pueden parasitar al ser humano y causar enfermedad. Las duelas son endémicas en el mundo entero, pero muestran más prevalencia en los lugares menos desarrollados. Entre ellas se encuentran *Schistosoma*, o duelas sanguíneas (v. cap. 326), y las especies de duela que causan infección en el árbol biliar humano, el tejido pulmonar y el tubo gastrointestinal. Estos últimos trematodos se caracterizan por ciclos vitales complejos (fig. 327.1). La reproducción sexual de los gusanos adultos en el huésped definitivo da lugar a huevos que son eliminados con las heces. Las larvas, denominadas **miracidios**, se desarrollan en agua dulce. Estas, a su vez, infectan a ciertas especies de moluscos (caracoles acuáticos o almejas), en los que la multiplicación asexual de las larvas del parásito produce las cercarias. Dichas cercarias buscan entonces un segundo huésped intermedio, que puede ser un insecto, un crustáceo o un pez, o se adhieren a la vegetación para producir **metacercarias** infecciosas. Los humanos adquieren la infección hepática, intestinal y pulmonar al ingerir alimentos no cocinados o poco cocinados, especiados o ahumados, que contienen los quistes del parásito. La «alternancia de

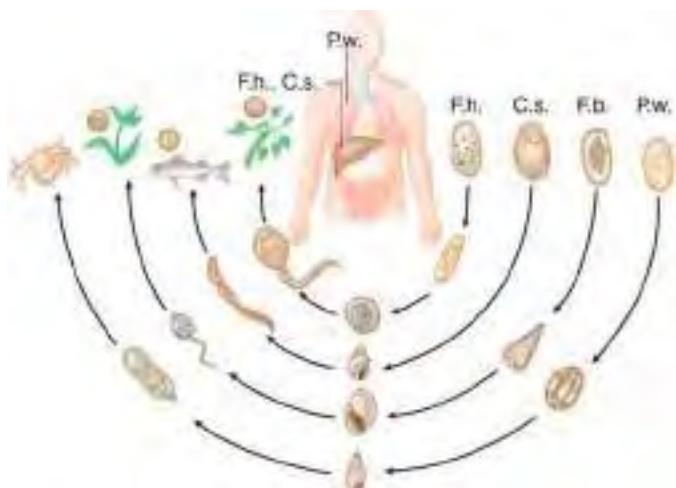


Fig. 327.1 Ciclo vital de las duelas hepáticas, pulmonares e intestinales. C.s., *Clonorchis sinensis*; F.b., *Fasciolopsis buski*; F.h., *Fasciola hepatica*; P.w., *Paragonimus westermani*. (Adaptada de Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 7, Philadelphia, 2010, Elsevier, Fig 289-2.)

generaciones» requiere que las fasciolas parasiten a más de un huésped (generalmente tres) para completar su ciclo vital. Como dependen de estas especies no humanas para su transmisión, la distribución de las infecciones por duelas humanas se correlaciona de forma estrecha con la distribución ecológica de los huéspedes intermedios de las duelas. Como grupo, estos parásitos son conocidos habitualmente como **trematodos transmitidos por alimentos**.

DUELAS HEPÁTICAS

Fasciolosis (*Fasciola hepatica*)

Fasciola hepatica, la duela hepática ovina, es un parásito del ganado ovino, bovino y de otros ungulados, y en ocasiones de los humanos. Esta infección afecta aproximadamente a 17 millones de personas en muchos lugares del mundo, en particular en Sudamérica, Europa, África, China, Australia y Cuba. Aunque *F. hepatica* es enzooótica en Norteamérica, se ha informado de muy pocos casos. Los humanos se infectan por la ingesta de metacercarias adheridas a la vegetación, en especial al berro salvaje, la lechuga y la alfalfa. En el duodeno, los parásitos salen del quiste y penetran en la pared intestinal, la cápsula hepática y el parénquima. Allí permanecen unas semanas antes de entrar en los conductos biliares, donde maduran. El adulto de *F. hepatica* (1-2,5 cm) comienza a poner huevos más o menos 12 semanas después de la infección; son huevos grandes (75-140 µm) y operculados. Pasan al intestino con la bilis y salen del cuerpo con las heces (v. fig. 327.1). Al alcanzar agua dulce, los huevos maduran y rompen, liberando los miracidios, que infectan a caracoles específicos como huéspedes intermedios, multiplicándose en numerosas cercarias. Estas abandonan los caracoles y se enquistan en las plantas acuáticas.

Las **manifestaciones clínicas** suelen producirse durante la fase migratoria hepática del parásito o a su llegada a su hábitat final en los conductos biliares superiores. La primera fase de la enfermedad se caracteriza por fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho y hepatoesplenomegalia. Suele haber una marcada eosinofilia en sangre periférica. A medida que los gusanos entran en los conductos biliares, la mayoría de los síntomas agudos mejora. En raras ocasiones, los pacientes pueden sufrir una ictericia obstructiva o una cirrosis biliar, con signos de colestasis, colangitis ascendente, colelitiasis e ictericia con elevación de enzimas hepáticas, bilirrubina directa y γ-glutamil transpeptidasa. La infección por *F. hepatica* se diagnostica con la identificación de los huevos característicos en las extensiones de heces o en los aspirados duodenales. El **diagnóstico** se sospecha por la serología y las pruebas de imagen que muestran lesiones hepáticas hipodensas que cambian a lo largo del tiempo. La presentación puede ser espectacular en niños, con edema generalizado, cirrosis hepática y varices esofágicas y, en casos graves, muerte debida a fallo multiorgánico.

El **tratamiento** recomendado de la fasciolosis es el triclabendazol (10 mg/kg v.o. una o dos veces al día) o el bitionol (30-50 mg/kg v.o. una vez al día en días alternos hasta un total de 10-15 dosis). En Estados Unidos, el bitionol generalmente no está disponible, pero puede conseguirse a partir de formulaciones magistrales.

Clonorquiasis (*Clonorchis sinensis*)

La infección de las vías biliares por *Clonorchis sinensis*, la duela hepática oriental o china, es endémica en China, Corea del Sur, el norte de Vietnam y partes de Rusia y Japón, donde existen más de 15 millones de personas afectadas. Los humanos adquieren la infección al ingerir peces de agua dulce crudos o poco cocinados, que contienen las metacercarias enquistadas del parásito bajo las escamas o la piel. Dichas metacercarias rompen los quistes en el duodeno y pasan por la ampolla de Vater hasta el conducto biliar principal y los capilares biliares, donde maduran para dar gusanos a adultos hermafroditas (3-15 mm). Los gusanos de *C. sinensis* ponen huevos pequeños operculados (14-30 µm), liberados al intestino por los conductos biliares y más tarde excretados con las heces (v. fig. 327.1). Los huevos maduran y rompen fuera del cuerpo, liberando los miracidios móviles en las corrientes de agua dulce, ríos o lagos. Si penetran en los caracoles adecuados, se desarrollan en cercarias, que a su vez son liberadas por el caracol y pasan a enquistarse bajo la piel o las escamas de los peces de agua dulce.

La mayoría de los individuos con infección por *C. sinensis*, en particular aquellos con pocos organismos, tiene pocos síntomas. En los individuos con infecciones graves, que tienden a ser mayores (más de 30 años de edad), la obstrucción localizada de los conductos biliares se debe al traumatismo local y a la inflamación repetida. En estos casos, la colangitis y la colangiohepatitis pueden aumentar el tamaño hepático y provocar ictericia. En Hong Kong, Corea y otras partes de Asia, el colangiocarcinoma se asocia a la infección crónica por *C. sinensis*.

La clonorquiasis se diagnostica por la presencia de huevos del parásito en el examen de heces o en el aspirado duodenal. El **tratamiento** recomendado es el praziquantel (75 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 2 días).

Una alternativa empleada en adultos es el albendazol (10 mg/kg v.o. una vez al día durante 7 días). En China se ha usado recientemente tribendimidina (400 mg v.o. durante 3 días) con buenos índices de curación.

Opistorquiasis (*Opisthorchis* spp.)

Las infecciones por las especies de *Opisthorchis* son clínicamente similares a las originadas por *C. sinensis*. *Opisthorchis felineus* y *Opisthorchis viverrini* son duelas hepáticas de perros y gatos que infectan a los humanos por la ingesta de metacercarias presentes en peces de agua dulce. La infección por *O. felineus* es endémica en Europa del Este y en el sudeste asiático, y *O. viverrini* se encuentra sobre todo en Tailandia, donde afecta a unos 10 millones de personas. La mayoría de los individuos están mínimamente sintomáticos; los que sufren infecciones intensas pueden presentar aumento del tamaño hepático, colangitis recidivante e ictericia. El diagnóstico se establece al observar huevos en las muestras de heces o en los aspirados duodenales. El **tratamiento** recomendado es el praziquantel (75 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 2 días).

DUELAS PULMONARES

Paragonimiasis (*Paragonimus* spp.)

La infección en humanos por la duela pulmonar *Paragonimus westermani*, y con menor frecuencia por otras especies de *Paragonimus*, se encuentra en el Lejano Oriente, en áreas localizadas de África Occidental y en varias regiones del centro y del sur de América, con afectación aproximadamente de unos 20 millones de personas. La incidencia más alta de paragonimiasis se observa en los niños mayores y en los adolescentes de 11 a 15 años. Aunque *P. westermani* se encuentra en muchos carnívoros, los casos en humanos son relativamente raros y parecen estar asociados a hábitos dietéticos específicos, como la ingesta de jaibas o cangrejos de agua dulce crudos. Estos crustáceos contienen las metacercarias infecciosas en sus tejidos. Tras la ingesta, las metacercarias salen del quiste en el duodeno, penetran en la pared intestinal y migran hacia su hábitat final en los pulmones. Los gusanos adultos (5-10 mm) se encapsulan en el parénquima pulmonar y depositan huevos marrones operculados (60-100 µm), que pasan a los bronquiolos y se expectoran con la tos (v. fig. 327.1). Los huevos se pueden detectar en el esputo o en las heces de los individuos infectados. Si llegan a agua dulce, se rompen y experimentan una multiplicación asexual dentro de caracoles específicos. Las cercarias se enquistan en los músculos y vísceras de los crustáceos y de los cangrejos de agua dulce.

La mayoría de los individuos infectados por *P. westermani* porta cargas bajas o moderadas de gusanos y tiene poca sintomatología. Entre las manifestaciones clínicas se encuentran la tos, la producción de esputos herrumbinosos y la hemoptisis (parecida a la de la tuberculosis), que es el signo principal y se da en un 98% de los niños sintomáticos. No hay hallazgos físicos característicos, pero las pruebas de laboratorio suelen mostrar eosinofilia marcada. Las radiografías de tórax muestran a menudo infiltrados parcheados pequeños o zonas radiolúcidas en los campos pulmonares medios; sin embargo, la radiografía puede parecer normal en 1/5 de los pacientes. En raras circunstancias pueden desarrollarse abscesos pulmonares, derrames pleurales o pericárdicos, o bronquiectasias. Las localizaciones extrapulmonares de *P. westermani* en el cerebro, el peritoneo, los intestinos o el pericardio son muy raras. La paragonimiasis cerebral se produce sobre todo en los individuos con infecciones intensas que habitan en áreas de elevada endemidad en el Lejano Oriente. La presentación clínica se asemeja a la de una epilepsia jacksoniana o a los síntomas de los tumores cerebrales.

El diagnóstico definitivo se establece al identificar los huevos en las extensiones de heces o de esputo. El **tratamiento** recomendado es el praziquantel (75 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 2 días). También puede administrarse triclabendazol (10 mg/kg/día v.o. durante 1-2 días).

DUELAS INTESTINALES

Varias duelas intestinales de animales salvajes y domésticos, entre las que se incluyen *Fasciolopsis buski*, *Nanophysetus salmincola* y *Heterophyes heterophyes*, pueden infectar por accidente a los humanos cuando se ingieren plantas acuáticas o pescados crudos o poco cocinados. Por ejemplo, *F. buski* es endémica en el Lejano Oriente y la infección se produce tras ingerir metacercarias enquistadas en plantas acuáticas. Estas se desarrollan para dar lugar a duelas grandes (1-5 cm), que viven en el duodeno y en el yeyuno. Los gusanos maduros producen huevos operculados que se excretan con las heces; el organismo completa su ciclo vital en un caracol específico que sirve de huésped intermedio. Los individuos con infección por *F. buski* suelen estar asintomáticos; los aquejados de infecciones intensas sufren dolor abdominal y diarrea, y muestran signos de malabsorción. El diagnóstico de la fasciolipsiasis y de las otras infecciones por duelas intestinales se establece

mediante el examen de heces y la identificación de los huevos (v. fig. 327.1). Como en otras infecciones por duelas, el **praziquantel** es el fármaco de elección (75 mg/kg/día v.o. dividido en tres veces durante 2 días).

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 328

Infecciones por gusanos planos adultos

Philip R. Fischer y A. Clinton White, Jr.

Los gusanos planos son formas adultas de **cestodos**, parásitos helmintos multicelulares, que viven en el intestino humano y producen una enfermedad sin riesgo vital. Las formas larvarias invasivas de los cestodos se asocian a quistes, que provocan una enfermedad humana grave como la neurocisticercosis (*Taenia solium*; v. cap. 329) y la equinococosis (principalmente *Echinococcus granulosus* y *E. multilocularis*; v. cap. 330). Los gusanos son planos y multisegmentados, y tienen longitudes variables entre 8 mm y 10 m. La tabla 328.1 resume las características fundamentales de los gusanos planos que afectan a los niños.

ETIOLOGÍA

La **tenia bovina** (*Taenia saginata*), la **tenia porcina** (*T. solium*) y la **tenia asiática** (*T. asiatica*) son parásitos largos (de entre 4 y 10 m) denominados así según sus huéspedes intermedios (*T. saginata*, *T. solium*) o la distribución geográfica (*T. asiatica*; el huésped de las larvas es el cerdo). Las formas adultas solo se encuentran en el intestino humano. El cuerpo del gusano adulto consiste en una serie de cientos o miles de segmentos aplastados (**proglótides**) cuyo órgano de adherencia anterior (**escólex**) ancla el parásito a la pared intestinal. Los segmentos nuevos surgen del extremo distal del escólex, seguidos de otros cada vez más maduros unidos en la parte más distal. Los segmentos terminales grávidos contienen cada uno entre 50.000 y 100.000 huevos, y estos, o incluso las mismas proglótides intactas desprendidas, salen del cuerpo del niño a través del ano (con las heces o de forma independiente de la defecación). Estas tenias difieren de forma significativa en que el estadio intermedio de la tenia porcina (cisticerco) también puede infectar a los humanos y causar morbilidad significativa (v. cap. 329), mientras que la forma larvaria de *T. saginata* no ocasiona enfermedad humana. *T. asiatica* se parece a la tenia bovina y a menudo se confunde con ella.

EPIDEMIOLOGÍA

La tenia bovina y la tenia porcina se encuentran en todo el mundo, con un mayor riesgo de infección en Latinoamérica, África, India, sudeste asiático y China, donde se crían los huéspedes intermedios a nivel doméstico. La prevalencia en adultos puede no reflejar la que se da en niños pequeños, porque las prácticas culturales determinan cuánto se cocina la carne y qué cantidad se sirve a los niños.

PATOGENIA

Cuando los niños ingieren carne cruda o poco cocida que contiene quistes larvarios, el ácido gástrico y la bilis facilitan la liberación de los escólex inmaduros, que se adhieren a la luz del intestino delgado. Un parásito adquiere nuevos segmentos al crecer en la base del escólex. Los segmentos terminales maduran y al cabo de 2 o 3 meses producen huevos, que se liberan y aparecen en las heces. La superficie de las proglótides sirve como órgano absorbivo para «robar» los elementos nutricionales del intestino delgado del niño para que los utilice el parásito. En ocasiones se produce una eosinofilia transitoria antes de que el parásito madure suficiente como para liberar huevos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se han descrito síntomas abdominales inespecíficos en las infecciones por tenias bovinas y porcinas, pero el síntoma más inquietante es la preocupación psicológica que genera visualizar las proglótides en las heces o la ropa interior. Los segmentos liberados del gusano son móviles (sobre todo los de *T. saginata*)

Tabla 328.1 Características clave de los gusanos planos en niños

ESPECIES DEL PARÁSITO	GEOGRAFÍA	FUENTE	SÍNTOMAS	TRATAMIENTOS
<i>Taenia saginata</i>	Asia, África, Latinoamérica	Quistes en terneras	Molestias abdominales, migración de las proglótides móviles, eliminación de segmentos	Praziquantel o niclosamida, posiblemente nitazoxanida
<i>Taenia solium</i>	Asia, África, Latinoamérica	Cisticercos en cerdos	Mínimos, proglótides en las heces	Praziquantel o niclosamida, posiblemente nitazoxanida
<i>Taenia asiatica</i>	Asia	Cerdos	Mínimos	Praziquantel o niclosamida, posiblemente nitazoxanida
Especies de <i>Diphyllobothrium</i>	Mundial, a menudo en áreas del norte	Quistes plerocercoídes en peces de agua dulce	Suelen ser mínimos; en las infecciones prolongadas o intensas por <i>Diphyllobothrium latum</i> , deficiencia de vitamina B ₁₂	Praziquantel o niclosamida
<i>Hymenolepis</i>	Mundial, a menudo en áreas del norte	Humanos infectados, roedores	Molestias abdominales leves	Praziquantel, niclosamida o nitazoxanida
<i>Dipylidium caninum</i>	Mundial	Perros y gatos domésticos	Proglótides en heces, prurito que se confunde con oxiuros	Praziquantel o niclosamida

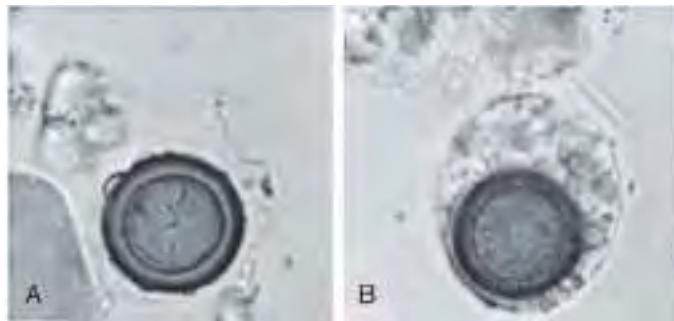


Fig. 328.1 Huevos de *Taenia saginata* en heces (aumento original ×400). A y B, Los huevos suelen estar teñidos de bilis, son oscuros y prismáticos. Ocasionalmente están rodeados por material celular de la proglótide en la que se ha desarrollado el huevo, más evidente en B que en A. Las larvas en el interior del huevo muestran tres pares de ganchos (A), que a veces pueden verse en movimiento.

y en ocasiones provocan prurito anal. Es raro que las tenias bovinas y porcinas adultas produzcan otros síntomas.

DIAGNÓSTICO

Se deben identificar las especies infecciosas de tenia para valorar el riesgo de enfermedad invasiva. Los portadores de tenias porcinas adultas tienen más riesgo de transmitir huevos en la forma patogénica intermedia (cisticero) a ellos mismos o a otros, mientras que los niños con tenia bovina o *T. asiatica* representan un riesgo solo para el ganado. Como las proglótides se suelen excretar intactas, el examen visual en las heces de las que son grávidas es una prueba sensible. Estos segmentos pueden utilizarse para identificar la especie. Los huevos, por el contrario, no suelen encontrarse en las heces y no se puede distinguir entre *T. saginata* y *T. solium* a partir de ellos (fig. 328.1). Si el parásito se elimina por completo, el escólex de cada especie es diagnóstico. El escólex de *T. saginata* tiene solo cuatro ventosas anteriores, mientras que *T. solium* presenta una doble fila de ganchos además de las ventosas. Las proglótides de *T. saginata* tienen más de 20 ramas que surgen de una estructura uterina central, y las de *T. solium* tienen 10 o menos. Los segmentos de proglótide expulsados suelen medir aproximadamente 0,5 por 1-2 por 0,1 cm. Los métodos moleculares permiten distinguir *T. saginata* y *T. asiatica*. Cada vez se dispone de más pruebas de detección antigenica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El prurito anal puede simular los síntomas de la infección por oxiuros (*Enterobius vermicularis*). *Diphyllobothrium latum* y *Ascaris lumbricoides* (un gusano redondo largo) pueden confundirse en las heces con *T. saginata* o *T. solium*.

TRATAMIENTO

Todas las infecciones por tenias adultas responden al praziquantel (25 mg/kg v.o., dosis única). Cuando está disponible, una alternativa para el tratamiento de las **teniasis** es la niclosamida (50 mg/kg v.o., dosis única en niños; 2 g v.o., dosis única en adultos). La nitazoxanida también es eficaz en ocasiones. El parásito suele expulsarse el mismo día de la administración. El tratamiento con los preparados intestinales basados en electrólitos-polietilenglicol puede aumentar la eficiencia de la eliminación de los escólices.

PREVENCIÓN

La congelación prolongada y la cocción completa de la carne de vacuno y de porcino destruyen las formas quísticas del parásito. Una higiene humana adecuada puede interrumpir la transmisión al impedir la infección del ganado.

DIFILOBOTRIASIS (DIPHYLLOBOTHRIUM SPP.)

Etiología

La **tenias del pez** del género *Diphyllobothrium* son los gusanos planos más largos, llegan a alcanzar más de 10 m de longitud y tienen una organización anatómica similar a la de los otros cestodos adultos. Un escólex alargado provisto de ranuras a cada lado (**botriás**), sin ventosas ni ganchos, va seguido por miles de segmentos enrollados en el intestino delgado. La proglótide terminal grávida se desprende periódicamente, pero tiende a desintegrarse antes de la expulsión y libera así los huevos en las heces en lugar de segmentos del gusano intacto en las heces. Al contrario que en las otras tenias, el ciclo vital de *Diphyllobothrium* spp. requiere dos huéspedes intermedios. Unos pequeños crustáceos (copépodos) de agua dulce adquieren las larvas que provienen de la eclosión de los huevos del parásito. El parásito entra en la cadena alimentaria cuando pequeños peces ingieren los copépodos y son a su vez ingeridos por peces mayores. De esta forma, el parásito joven se concentra en el lucio, la lota, la perca y quizás el salmón en relación con la acuicultura de estas especies. El consumo de estos peces crudos o poco cocinados produce infección en humanos.

Epidemiología

El cestodo del pez es más prevalente en los climas templados de Europa, América del Norte y Asia, pero puede encontrarse en la costa del Pacífico de Sudamérica y África. En Norteamérica, la prevalencia es mayor en Alaska, Canadá y el norte de la parte continental de Estados Unidos. El cestodo puede encontrarse en el pescado que se comercializa procedente de esas áreas. Las personas que preparan pescado crudo para uso doméstico o comercial, o que prueban el pescado antes de cocinarlo, tienen más riesgo de infección.

Patogenia

El gusano adulto de *Diphyllobothrium latum* (presente en el norte de Europa) tiene unos receptores de alta afinidad y consume vitamina B₁₂ de una forma eficiente para usarlo en la producción constante de grandes cantidades de segmentos y casi 1 millón de huevos diarios. Como consecuencia, la difilobtriásis causa **anemia megaloblástica** en un porcentaje de las infecciones entre el 2 y el 9%. Es interesante recordar que otras especies de *Diphy-*

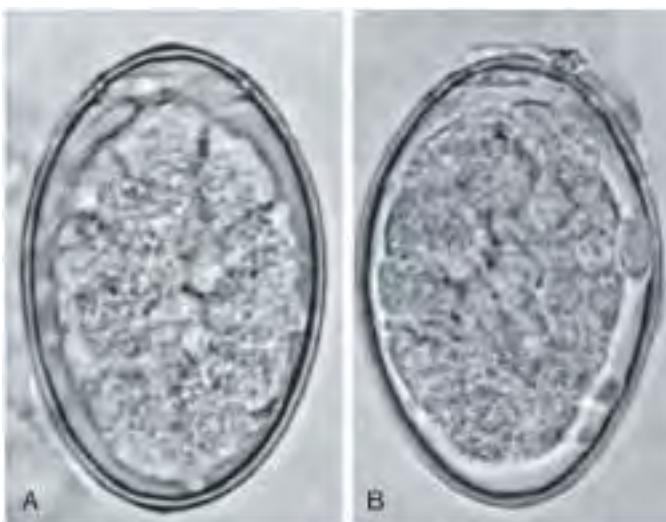


Fig. 328.2 Huevos de *Diphyllobothrium latum* tal como se ven en las heces ($\times 400$). A y B, Se observa un opérculo terminal en forma de casco en el extremo del huevo.

llobothrium no compiten con el huésped por la vitamina B₁₂. Los niños con otras causas de deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico, como la diarrea infecciosa crónica, la enfermedad celiaca o la malabsorción congénita, tienen más probabilidades de desarrollar infección sintomática.

Manifestaciones clínicas

La infección es principalmente asintomática. Pueden aparecer segmentos en las heces. Los pacientes que desarrollan un déficit de vitamina B₁₂ o de ácido fólico presentan una anemia megaloblástica con leucopenia, trombocitopenia, glositis y signos de disfunción de los cordones medulares posteriores (pérdida de la sensibilidad vibratoria, propiocepción y coordinación).

Diagnóstico

El examen parasitológico de las heces es útil, ya que los huevos son abundantes y tienen una morfología diferente a la de los otros cestodos. Los huevos son ovoides y presentan un **opérculo** que es una estructura en forma de casco en un extremo, que se abre para liberar el embrión (fig. 328.2). El gusano en sí mismo tiene un escólex y una proglótide diferenciados; sin embargo, no es habitual que se excreten de forma espontánea.

Diagnóstico diferencial

Un segmento o una sección completa del gusano pueden confundirse con *Taenia* o *Ascaris* en las heces. La anemia perniciosa, las mielotoxinas y las deficiencias dietéticas pueden contribuir a causar una difilobiotiasis o simular las deficiencias nutricionales asociadas a esta.

Tratamiento

Como en el caso de todas las infestaciones por cestodos adultos, las debidas a *D. latum* responden a praziquantel (5-10 mg/kg v.o. en dosis única). La niclosamida (50 mg/kg v.o. en una sola dosis) es también eficaz.

Prevención

El estadio intermedio se elimina fácilmente con la cocción o congelación prolongadas del pescado antes de la ingesta. Debido a que los humanos somos el mayor reservorio de gusanos adultos, la educación para la salud es una de las mejores herramientas para prevenir la transmisión, junto con las mejoras sanitarias.

HIMENOLEPIASIS (HYMENOLEPIS)

La infección por *Hymenolepis nana*, la **tenia enana**, es muy frecuente en los países en vías de desarrollo. La mayoría de los casos son asintomáticos. Sin embargo, las infecciones intensas se han relacionado con diarrea, pérdida de peso, fiebre y eosinofilia. La forma intermedia de *Hymenolepis diminuta* se desarrolla en varios huéspedes (como roedores, garrapatas y pulgas), pero todo el ciclo vital de *H. nana* puede completarse en los humanos. Así pues, es posible una hiperinfección con miles de pequeños gusanos adultos en un niño. Con menos frecuencia se puede producir una infección similar por la especie *H. diminuta*. En las heces se pueden encontrar huevos, pero no

segmentos. La infección por *H. nana* responde a praziquantel (25 mg/kg v.o. en dosis única). La nitazoxanida es eficaz en tres cuartas partes de los niños (100 mg v.o. cada 12 horas durante 3 días en niños de 1-3 años; 200 mg v.o. cada 12 horas durante 3 días en niños de 4-11 años; y 500 mg v.o. cada 12 horas durante 3 días en niños mayores).

DIPILIDIASIS (DIPYLIDUM CANINUM)

Dipylidium caninum es un cestodo frecuente en los perros y gatos domésticos. La infección en humanos es relativamente rara. No se produce una transmisión directa entre las mascotas y los humanos, de forma que la infección humana requiere la ingesta del huésped intermedio, la pulga del perro o del gato. Los lactantes y niños pequeños son más susceptibles por su grado de higiene, su contacto más íntimo con las mascotas y sus actividades en áreas donde pueden encontrarse pulgas. Por eso, los niños presentan el máximo riesgo de ingerir de forma inadvertida las pulgas infectadas por las larvas. El síntoma más frecuente es la eliminación de proglótides por las heces. Las proglótides tienen una forma y tamaño parecidos a los granos de arroz blanco. A veces se han asociado el prurito anal, las molestias abdominales inespecíficas y la diarrea a la dipilidiásis, que puede por ello confundirse en ocasiones con la infección por oxiuros (*E. vermicularis*). La dipilidiásis responde al tratamiento con praziquantel (5-10 mg/kg v.o. en dosis única) y niclosamida (50 mg/kg v.o. en dosis única). Las medidas de prevención más eficaces son la **desparasitación** de las mascotas y el **control de las pulgas**.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.

Capítulo 329

Cisticercosis

A. Clinton White, Jr. y Philip R. Fischer

ETIOLOGÍA

Taenia solium, denominada también **tenia porcina**, produce dos infestaciones distintas en los niños. En su ciclo vital normal, los niños pueden adquirir el gusano mediante la ingesta de carne de cerdo poco cocinada que contiene quistes larvarios (v. cap. 328). En los intestinos, el quiste se convierte en la forma adulta del gusano. Tras ingerir los huevos, se produce la liberación de las larvas, que invaden a través del intestino y emigran por el torrente circulatorio hacia los músculos (y otros órganos), donde forman quistes tisulares (vesículas de 0,2-2 cm de contenido líquido en las que se aloja un solo **escólex** invaginado). La infestación por la forma quística se denomina **cisticercosis**, y la afectación del sistema nervioso central se llama **neurocisticercosis**. La forma de gusano solo se desarrolla tras la ingesta de carne de cerdo mal cocinada. No es preciso ingerir cerdo para que se desarrolle una cisticercosis, ya que las personas portadoras de un gusano adulto de *T. solium* también pueden autoinfecctarse con los huevos por la ruta fecal-oral.

EPIDEMIOLOGÍA

La tenia del cerdo se distribuye ampliamente donde se crían cerdos y existe contacto con material fecal humano. Existe una intensa transmisión en América Central y del Sur, la región sur y sudeste de Asia y gran parte del África subsahariana. En estas zonas, aproximadamente un 30% de los casos de epilepsia puede deberse a la cisticercosis. La mayoría de los casos en Estados Unidos son importados; sin embargo, la transmisión local rara vez se ha demostrado.

PATOGENIA

Habitualmente, los estadios quísticos vivos intactos suprimen la respuesta inmune del huésped y las respuestas inflamatorias. Los quistes de este tipo pueden asociarse a enfermedad cuando obstruyen el flujo del líquido cefalorraquídeo. La mayor parte de los quistes están asintomáticos durante unos años. Los síntomas se desarrollan generalmente cuando los cisticercos empiezan a degenerar, lo que se asocia a la respuesta inflamatoria del huésped. La evolución natural de los quistes es la resolución por reabsorción o calcificación completas, aunque este proceso puede tardar años. Los cis-

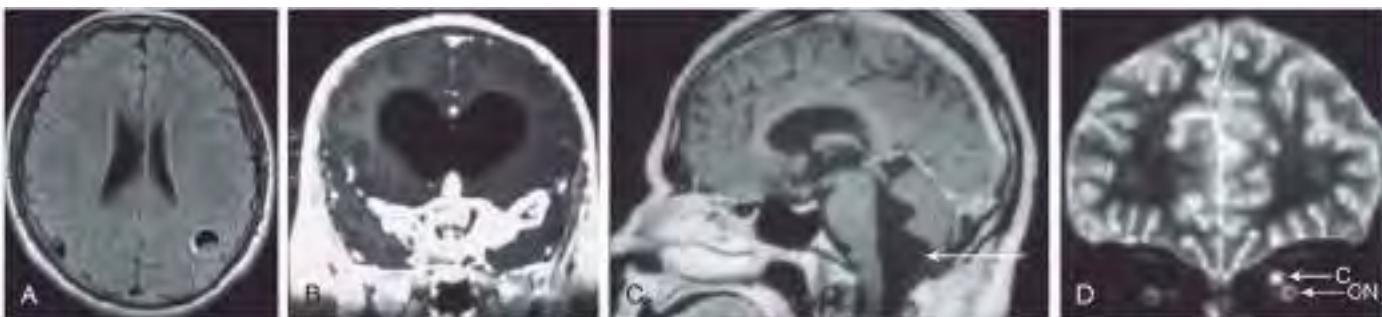


Fig. 329.1 Neurocisticercosis. **A**, RM (potenciada en T1) en la que se muestran dos quistes parenquimatosos con protoescólices. **B**, RM (potenciada en T1) de aracnoiditis basilar por cisticercosis. **C**, RM (potenciada en T1) en la que se observa un quiste bajo el cuarto ventrículo (flecha). **D**, RM (potenciada en T2) que muestra un cisticerco (**C**) encima del nervio óptico (**ON**).

ticeros también se pueden presentar como nódulos subcutáneos, infecciones oculares o lesiones medulares con mielopatía o radiculopatía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las **convulsiones** son el primer síntoma en la inmensa mayoría de los niños con una neurocisticercosis. Otras manifestaciones menos frecuentes son la hidrocefalia, el edema cerebral difuso y alteraciones neurológicas focales. Resulta importante clasificar la neurocisticercosis en parenquimatoso, intraventricular, subaracnoidea, medular u ocular, según la localización anatómica, la presentación clínica y la apariencia radiológica, dado que el pronóstico y el tratamiento varían con la localización.

La neurocisticercosis **parenquimatoso** produce típicamente convulsiones. Estas suelen ser focales, pero con frecuencia se generalizan. Los niños pueden debutar con una convulsión aislada o con epilepsia de repetición. Se han demostrado deficiencias neurocognitivas leves producidas por la sola presencia de cisticeros, aunque se encuentran con más frecuencia en relación con convulsiones mal controladas. En muy raras ocasiones puede producirse una presentación fulminante similar a una encefalitis, después de una infección masiva inicial asociada a edema cerebral. La neurocisticercosis **intraventricular** (hasta un 20% de todos los casos) se asocia con hidrocefalia obstructiva y con signos agudos, subagudos o intermitentes de aumento de la presión intracraneal, habitualmente sin signos localizadores. La neurocisticercosis **subaracnoidea** es infrecuente en los niños. Puede asociarse a una aracnoiditis basilar, que puede debutar con signos de irritación meníngea, hidrocefalia comunicante, infarto cerebral o enfermedad **medular** con radiculitis o mielitis transversa. Los cisticeros tisulares pueden producir hallazgos focales en relación con un efecto masa. La neurocisticercosis **ocular** causa una disminución de la agudeza visual por los cisticeros que flotan en la retina o el humor vítreo, o por desprendimiento de retina o iridociclitis.

DIAGNÓSTICO

Debería sospecharse la existencia de neurocisticercosis en niños que empiezan a sufrir convulsiones o hidrocefalia y tienen antecedentes de residencia en una zona endémica o de contacto con un cuidador de una zona endémica. La RM craneal es el estudio diagnóstico más útil para la enfermedad parenquimatoso. La RM proporciona la mejor información sobre la localización y viabilidad del quiste y sobre la inflamación circundante. A veces es posible observar el **protoescólex** en el interior del quiste, lo que proporciona un signo patognomónico de cisticercosis (fig. 329.1A). La RM también detecta mejor la existencia de aracnoiditis basilar (fig. 329.1B), de quistes intraventriculares (fig. 329.1C) y de otros localizados en la médula espinal. La TC identifica mejor las calcificaciones. En los niños, un quiste parenquimatoso solitario, con o sin captación de contraste, y calcificaciones numerosas son los hallazgos más frecuentes (fig. 329.2). Las radiografías simples pueden mostrar calcificaciones compatibles con cisticercosis en el músculo o en el cerebro. En los niños procedentes de regiones endémicas, la presentación con una lesión solitaria que capta contraste y es redondeada y menor de 2 cm de diámetro, la ausencia de signos o síntomas de otras enfermedades (ausencia de fiebre o ganglios), la ausencia de hallazgos focales y la falta de evidencia de hipertensión intracraneal son muy específicas de la neurocisticercosis.

El diagnóstico serológico mediante inmunotransferencia ligada a enzimas está disponible comercialmente en Estados Unidos y a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. La determinación de

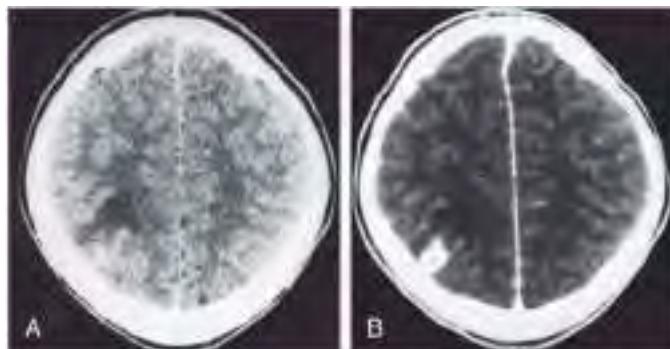


Fig. 329.2 Neurocisticercosis. TC de una lesión solitaria de neurocisticercosis con (**A**) y sin (**B**) contraste, donde se observa captación tras el contraste. (Por cortesía del Dr. Wendy G. Mitchell y del Dr. Marvin D. Nelson, Children's Hospital, Los Ángeles.)

anticuerpos en el suero es muy específica, pero con frecuencia es negativa en los niños que tienen lesiones solitarias o solo calcificaciones. Las pruebas de detección antigenica y la reacción en cadena de la polimerasa son técnicas diagnósticas prometedoras, pero de momento no están comercializadas en Estados Unidos.

Diagnóstico diferencial

La neurocisticercosis se confunde a menudo en la clínica con otros trastornos que cursan con convulsiones. La sospecha clínica se fundamenta en antecedentes de viajes o de contacto con un posible portador de una tenia adulta o en una imagen radiológica sugestiva. En los estudios de imagen, los cisticeros pueden ser difíciles de distinguir de los abscesos cerebrales, los granulomas (incluidos los tuberculomas, las infecciones fúngicas, la histiocitosis de Langerhans y la toxoplasmosis) y los tumores.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial de la cisticercosis se debería centrar en el tratamiento sintomático de las convulsiones, la hidrocefalia o ambos procesos. Las convulsiones se suelen controlar con fármacos anticonvulsivantes habituales. Si las lesiones se resuelven, se podrá reducir la dosis de anticonvulsivantes hasta suspenderlos. Las convulsiones frecuentes o la aparición de lesiones calcificadas son factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones de repetición e indicación de un tratamiento prolongado o durante toda la vida con anticonvulsivantes.

La tendencia natural de las lesiones **parenquimatosas** activas suele ser la resolución espontánea con o sin fármacos antiparasitarios, pero este proceso suele ser prolongado (meses a años). Los quistes parenquimatosos solitarios se resuelven algo más rápidamente con el tratamiento antiparasitario. Los fármacos antiparasitarios pueden reducir también la frecuencia de convulsiones de repetición. En niños son menos frecuentes otras formas de presentación de la enfermedad. En los adultos con lesiones quísticas, una serie de ensayos controlados aleatorizados sugirieron el doble de disminuciones de recurrencias de crisis generalizadas en pacientes tratados

con albendazol. En el caso de los niños, el beneficio era significativamente menor, quizás debido a que la mayoría de estas infestaciones eran con solo 1-2 quistes. Parece que los corticoides reducen la frecuencia de las convulsiones.

El **albendazol** es el fármaco antiparasitario más empleado (15 mg/kg/día v.o. dos dosis al día). Puede tomarse con una comida grasa para mejorar la absorción. La duración más habitual del tratamiento son 7 días para las lesiones parenquimatosas únicas. Sin embargo, a menudo se necesitan tratamientos más prolongados (meses), dosis más altas (hasta 30 mg/kg/día) o tratamiento combinado con praziquantel para las lesiones múltiples o la enfermedad subaracnoidea. Por ejemplo, en adultos con más de dos cisticercos, ensayos recientes han observado mejoría en la resolución con la combinación de albendazol, praziquantel y corticoides. Junto con el albendazol, o como alternativa a este, puede emplearse **praziquantel** (50-100 mg/kg/día v.o. tres dosis al día durante 28 días). El metabolismo del primer paso es frecuente con los corticoides o los fármacos anticonvulsivantes. Se puede emplear **cimetidina** combinada con praziquantel para reducir este metabolismo del primer paso. Es posible un empeoramiento de los síntomas tras el uso de cualquiera de los dos fármacos debido a la respuesta inflamatoria del huésped a la muerte del parásito. Hay que administrar prednisona (1-2 mg/kg/día) o dexametasona oral (0,15 mg/kg/día) antes de administrar la primera dosis del antiparasitario y mantenerla durante al menos 2 semanas. Es posible emplear **metotrexato** como fármaco para ahorrar corticoides en los pacientes que necesitan tratamiento antiinflamatorio prolongado.

La mayor parte de los pacientes con una hidrocefalia necesitan una intervención neuroquirúrgica. Algunos casos requieren una ventriculostomía urgente, pero la mayoría se pueden tratar con una cistectomía simple. En los casos de hidrocefalia obstructiva por cisticercosis ventricular, es posible conseguir la curación con una cirugía mínimamente invasiva. La **neuroendoscopia** es el abordaje preferido para los cisticercos en el ventrículo lateral o el tercero. Los cisticercos del cuarto ventrículo pueden eliminarse mediante una endoscopia flexible o a través de una craneotomía suboccipital. Los cisticercos adherentes que no se pueden extirpar pueden tratarse colocando una derivación ventriculoperitoneal. Sin embargo, existe un elevado riesgo de fracaso de la derivación, que se puede reducir en cierta medida mediante el uso de fármacos antiparasitarios y corticoides.

La enfermedad **subaracnoidea** se asocia a mal pronóstico. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el pronóstico mejora mucho con tratamiento agresivo, que debe incluir fármacos antiparasitarios, antiinflamatorios e intervenciones neuroquirúrgicas para la hidrocefalia (p. ej., colocación de una derivación ventriculoperitoneal). Sin embargo, la duración de los tratamientos antiparasitarios y antiinflamatorios con frecuencia es prolongada. La cisticercosis **ocular** se suele tratar quirúrgicamente, aunque se han publicado casos de curación con tratamiento médico exclusivo.

PREVENCIÓN

En las regiones con sistemas de salud pública avanzados, la cisticercosis se puede eliminar en gran medida mediante la inspección de la carne, el rechazo de la carne infectada y el cocinado exhaustivo del cerdo. Este abordaje no funciona en los países en los que la carne se comercializa de un modo no reglamentado. La quimioterapia en masa para los portadores del gusano, el tratamiento masivo de los cerdos y la mejora de la higiene personal han reducido o eliminado la transmisión en algunas regiones. El cribado de las familias y de los responsables de preparar la comida en los casos de cisticercosis tiene un rendimiento muy bajo, en parte por la baja sensibilidad de las pruebas actuales. En los pacientes que describen haber expulsado por las heces un material sugestivo de teniasis se debería administrar praziquantel, independientemente de los resultados de las pruebas en heces. Las vacunas veterinarias para diferentes infestaciones por cestodos muestran un alto grado de eficacia y tienen una posible función en el control de la transmisión parasitaria.

La bibliografía está disponible en Expert Consult.

Capítulo 330

Equinococosis (*Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*)

Miguel M. Cabada, Philip R. Fischer y A. Clinton White, Jr.

ETIOLOGÍA

La equinococosis (**enfermedad hidatídica** o **hidatidosis**) es una infección humana por cestodos grave y extendida (fig. 330.1). Dos grupos de especies principales de *Echinococcus* son los responsables de las diferentes presentaciones clínicas. *Echinococcus granulosus* y las especies relacionadas producen la **hidatidosis** o **quiste hidatídico**, y *Echinococcus multilocularis* provoca la **hidatidosis** o **enfermedad hidatídica alveolar**. El parásito adulto es un pequeño cestodo (2-7 mm) con solo 2-6 segmentos que habita el intestino de perros, lobos, dingos, chacales, coyotes y zorros. Los cánidos se infectan mediante la ingestión de vísceras de ungulados (*E. granulosus*) o ratones (*E. multilocularis*). Estos carnívoros eliminan los huevos del parásito con las heces, que pasan a contaminar la tierra, el pasto y el agua, así como sus propias pieles. Los animales domésticos como las ovejas, las cabras, el ganado y los camellos ingieren huevos del complejo de *E. granulosus* al pastar. Algunas especies de este complejo tienen un ciclo **selvático** que afecta a cérvidos como el alce norteamericano, el alce euroasiático y el ciervo. Para la *E. multilocularis*, el huésped intermedio principal son los pequeños roedores. Los humanos se infectan también al consumir los huevos o mediante contacto directo con los perros infectados o con huevos existentes en el entorno. En Europa, la contaminación de los jardines por excrementos de zorro son el principal riesgo de trasmisión. En las infecciones por *E. granulosus*, las larvas eclosionan, penetran el intestino y los sistemas vascular o linfático las transportan hasta el hígado, los pulmones y, con menor frecuencia, el tejido óseo, cerebral o cardiaco. Las larvas de *E. multilocularis* infectan casi exclusivamente el hígado.

El complejo *Echinococcus granulosus* incluye varias especies reconocidas, previamente clasificadas en grupos genotípicos. Estos son *E. granulosus-sensustricto* (G1-G3), *E. equinus* (G4), *E. ortleppi* (G5) y *E. canadensis* (G6-G10). Las especies dentro del complejo *E. granulosus* muestran variaciones significativas, no solamente en las características genéticas, sino también en la ecología. Mientras *E. granulosus-sensustricto* se encuentra principalmente en ovejas y perros domésticos en todo el mundo, *E. canadensis* se encuentra en ciclos selváticos de lobo/alce en Norteamérica y Siberia y ha sido identificado en vacas y cerdos en Sudamérica.

EPIDEMIOLOGÍA

Existe transmisión potencial de este parásito a los humanos siempre que se permita a los perros ingerir las entrañas de los rebaños. Se han detectado quistes hasta en el 10% de la población humana del norte de Kenia y de China occidental. La enfermedad es muy endémica en Oriente Medio y Asia central. En América del Sur, la enfermedad es prevalente en las zonas ovejeras de los Andes, en las zonas de ganado vacuno de la Pampa brasileña/argentina y en Uruguay. Entre los países desarrollados, la enfermedad se registra en Italia, Grecia, Portugal, España y Australia, y está volviendo a surgir en perros de Reino Unido. En cuanto a América del Norte, existe el ciclo salvaje de transmisión poco frecuente en Alaska y también focos del ciclo doméstico en las zonas de ganadería ovina del oeste de Estados Unidos.

La transmisión de *E. multilocularis* se produce sobre todo en el centro de Europa, Siberia, Turquía y China. La transmisión es actualmente infrecuente en las regiones árticas de Norteamérica. La ingestión de roedores infectados por parte de los perros o zorros facilita la transmisión a los niños. Especies distintas, *E. vogeli* y *E. oligarthrus*, tienen principalmente un ciclo selvático que afecta a caninos y felinos, que causa una enfermedad poliquística similar a la hidatidosis alveolar en la parte norte de América del Sur.

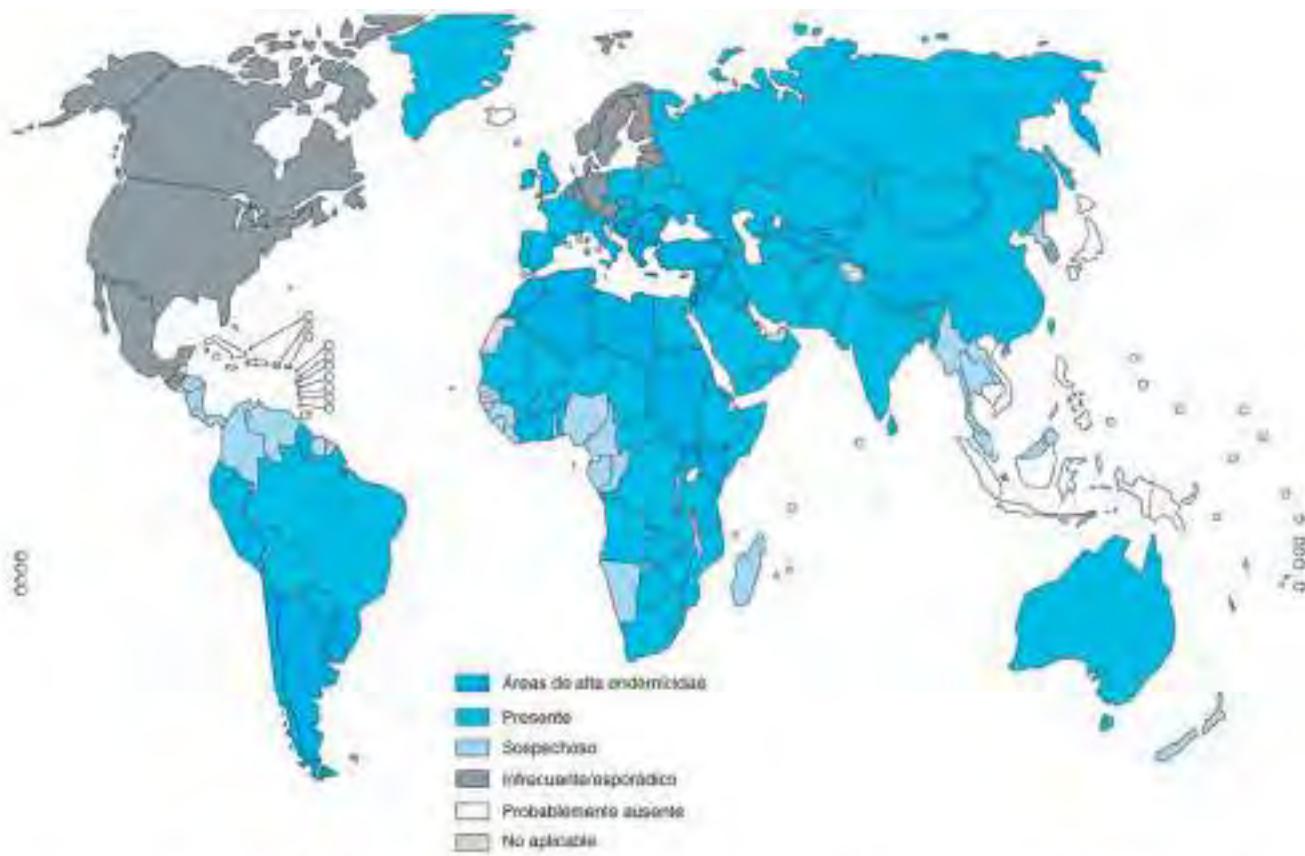


Fig. 330.1 Distribución mundial de *Equinococcus granulosus* y de la equinococosis quística (hidatidosis), 2009. (De Control of Neglected Tropical Diseases. © Organización Mundial de la Salud, 2011. Disponible en: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_echinococcosis_2009.png.)

PATOGENIA

Los parásitos del complejo *E. granulosus* suelen adquirirse en la infancia, pero los quistes hepáticos tardan años en crecer hasta ser detectados o causar síntomas. En los niños, la localización más frecuente es en los pulmones, mientras que en adultos el 70% de los quistes se desarrolla en el hígado. También se desarrollan quistes en el hueso, el aparato genitourinario, el bazo, los tejidos subcutáneos y el cerebro. El huésped rodea el quiste primario con una cápsula dura, fibrosa. Dentro de ella, el parásito produce una gruesa capa laminar con la consistencia de la clara de huevo a medio cocer. Dentro de esta capa laminar se encuentra la delgada capa germinal de células responsables de la producción de miles de protoescólices, que permanecen adheridos a la pared o flotan libres en el líquido quístico (vídeo 330.1). Dentro de la cápsula quística primaria pueden desarrollarse pequeñas vesículas hijas. El líquido en un quiste sano es incoloro, cristalino y acuoso. La rotura del quiste, que puede ser secundaria a un traumatismo o durante una cirugía, puede asociarse a una reacción anafiláctica. Los protoescólices liberados hacia los tejidos pueden dar lugar a nuevos quistes.

E. multilocularis casi siempre afecta al hígado. Las lesiones crecen muy lentamente y es infrecuente que debuten en los niños. Las unidades reproductoras secundarias brotan de forma externa y no se delimitan en una estructura única bien definida. Estas lesiones son invasivas y a menudo se interpretan como lesiones malignas. Además, los tejidos quísticos están poco separados de los del huésped, lo que dificulta su resección quirúrgica. Los quistes secundarios también pueden metastatizar a distancia del parásito. La masa quística creciente sustituye al final una porción significativa del hígado y compromete los tejidos y las estructuras adyacentes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el hígado, muchos quistes nunca llegan a ser sintomáticos e involucionan de manera espontánea o producen síntomas relativamente inespecíficos. Los quistes sintomáticos pueden producir aumento del perímetro abdominal, hepatomegalia, una masa palpable, vómitos o dolor abdominal. En el pulmón, los quistes producen dolor torácico, tos crónica o hemoptisis. El líquido expectorado que procede de la rotura de los quistes a menudo es descrito como "salado". Se puede notar un efecto masa en el cerebro y en los huesos. Las complicaciones más graves se producen por la compresión de estructuras adyacentes o el escape de líquido quístico. Puede producirse un efecto masa en el encéfalo y el hueso. La rotura del quiste o el escape espontáneo de líquido quístico por un traumatismo o durante la intervención quirúrgica puede causar anafilaxia. Despues de la rotura de un quiste se puede producir neumonitis por hipersensibilidad. En particular, este escape también puede ser desastroso a largo plazo, ya que cada protoescólex es capaz de formar un nuevo quiste en la cavidad abdominal o con menos frecuencia en el espacio pleural. La ictericia debida a la enfermedad por quiste hidatídico es rara.

En la enfermedad hidatídica alveolar puede ser un diagnóstico accidental, pero a menudo la masa proliferante puede comprometer el tejido hepático o el sistema biliar y provoca ictericia obstructiva progresiva e insuficiencia hepática. También se producen otros síntomas por la expansión de los focos extrahepáticos.

DIAGNÓSTICO

La ecografía es la herramienta más valiosa, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la enfermedad hidatídica hepática. Se ha comprobado que los criterios ecográficos estandarizados de la Organización Mundial de la Salud para la clasificación de la equinococosis hepática quística tienen una

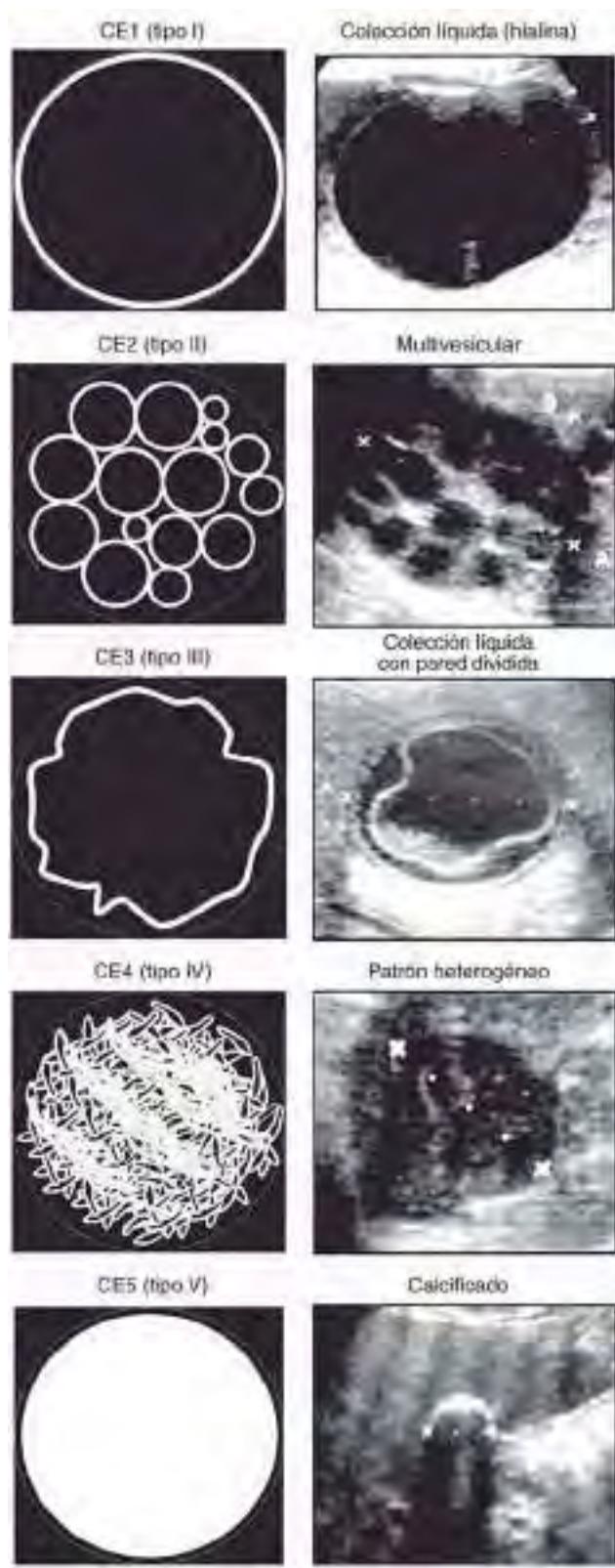


Fig. 330.2 Clasificación ecográfica de la equinococosis quística (CE). La clasificación del grupo de trabajo informal de la OMS sobre equinococosis discrepa de la propuesta por Gharbi y cols. en que incorpora un estadio de «lesión quística» (CL) (indiferenciado) (no se muestra) y porque invierte el orden de los tipos 2 y 3 de CE. Los quistes transicionales CE3 pueden dividirse en CE3a (con un endoquiste desprendido) y CE3b (predominantemente sólidos con vesículas hijas). CE1 y CE3a son quistes en estadio precoz, y CE4 y CE5 son quistes en estadio tardío. (De McManus DP, Gray DJ, Zhang W, Yang Y: Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis, BMJ 344:e3866, 2012, Fig 4.)

excelente reproducibilidad tanto entre los distintos observadores como en un mismo observador. La estadificación ecográfica tiene un uso directo en la definición del tratamiento óptimo (fig. 330.2). Las radiografías de tórax suelen revelar masas redondeadas características (fig. 330.3). La enfermedad alveolar se parece a un tumor sólido difuso. Los hallazgos en la TC son similares a los de la ecografía y a veces pueden ser útiles para distinguir entre la enfermedad hidatídica quística y alveolar en regiones geográficas donde se producen ambas (fig. 330.4). La TC o la RM son también importantes a la hora de planificar una intervención quirúrgica.

Los estudios serológicos pueden ser útiles en la confirmación del diagnóstico de equinococosis quística. Sin embargo, la mayoría de las pruebas de detección de anticuerpos disponibles utilizan antígenos de líquido hidatídico sin purificar, lo que incluye epítopos que presentan reacciones cruzadas con otros helmintos. También se han descrito reacciones cruzadas con otras enfermedades no infecciosas. Además, en algunos niños con equinococosis quística activa puede que no existan concentraciones circulantes de antígenos específicos. Por ello, la sensibilidad y la especificidad de los enzimoinmunoanálisis para el diagnóstico de la equinococosis quística pueden variar del 50 al 100% y del 40 al 100%, respectivamente, dependiendo del antígeno utilizado y del estadio, la localización, el número y la viabilidad de los quistes. La sensibilidad es elevada para la enfermedad hepática u ósea, pero la tasa de falsos negativos puede ser mayor del 50% en la infección pulmonar o del sistema nervioso central.

Diagnóstico diferencial

Los quistes hepáticos benignos son relativamente frecuentes, pero pueden distinguirse de la hidatidosis quística por la ausencia de una pared definida con tres capas, las membranas internas y la arena hidatídica. La densidad de los abscesos bacterianos hepáticos es distinta a la del líquido quístico acuoso que es característico de la infección por *E. granulosus*, pero los quistes hidatídicos pueden complicarse por una infección bacteriana secundaria. Muchas veces la equinococosis alveolar se confunde con un hepatoma o un tumor metastásico.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hidatidosis quística debería ser individualizado y dirigido en función del estadio y la localización de la enfermedad. Dichos abordajes van desde la extirpación quirúrgica en los casos que responden mal a los fármacos y en los quistes complicados a la vigilancia expectante en los quistes que ya están degenerando. Para las lesiones quísticas (CE) tipo 1 o 3a (v. fig. 330.2) menores de 5 cm de diámetro, el tratamiento con **albendazol** (15 mg/kg/día v.o. en dos dosis durante 1-6 meses; máximo 800 mg/día) puede conseguir una elevada frecuencia de curaciones. Los efectos adversos incluyen alopecia ocasional, leves molestias digestivas y aumento de las transaminasas cuando el uso es prolongado. Dado el riesgo de leucopenia, la Food and Drug Administration recomienda monitorizar el hemograma al principio y cada 2 semanas durante el tratamiento. Es posible utilizar tratamiento médico con albendazol en aquellos quistes que no son susceptibles de APIR (aspiración percutánea, instilación y reaspiración) o tratamiento quirúrgico, pero los índices de respuesta son bajos.

En las lesiones CE1 y CE3a más grandes, el tratamiento preferido es APIR guiada por ecografía o TC. En comparación con el tratamiento quirúrgico solo, la técnica APIR más albendazol produce una eliminación similar del quiste con menor número de acontecimientos adversos y menos días de ingreso hospitalario. Un posible escape con la técnica APIR es muy infrecuente, pero se administra tratamiento profiláctico con albendazol de forma rutinaria al menos 1 semana antes de la APIR y se debería mantener como mínimo durante 1 mes. La APIR está contraindicada durante el embarazo y para la resolución de quistes con tinte bilioso, que indican la presencia de una fistula biliar, en los que no debe inyectarse una sustancia escólicida porque aumenta el riesgo de complicaciones biliares. La cirugía con albendazol es el tratamiento recomendado para quistes hepáticos CE2 y CE3b. En los centros experimentados se pueden tratar los quistes con tabiques gruesos en su interior (CE2) con un trócar para romper las membranas y drenaje externo o cirugía. Los quistes CE4 y CE5 no requieren una intervención inmediata y son seguidos ecográficamente para detectar signos de reactivación.

La cirugía es el tratamiento de elección de los **quistes** complicados, incluidos los quistes rotos, los quistes en comunicación con el árbol biliar, los quistes pulmonares grandes o los quistes del sistema nervioso central o los huesos. Los quistes torácicos pequeños pueden resolverse con tratamiento médico, pero la mayoría requiere extirpación quirúrgica.

En la cirugía convencional, la pared interna del quiste (solo las capas laminar y germinativa son de origen parasitario) puede separarse con facilidad de la capa fibrosa, aunque algunos estudios sugieren que la extirpación de toda la cápsula da mejores resultados. Se debe tener especial cuidado en no



Fig. 330.3 Serie de radiografías simples de tórax de una joven keniata con quistes hidatídicos bilaterales. Tras 2 meses de tratamiento con albendazol, la rotura brusca del quiste derecho provocó una aspiración masiva y dificultad respiratoria aguda.

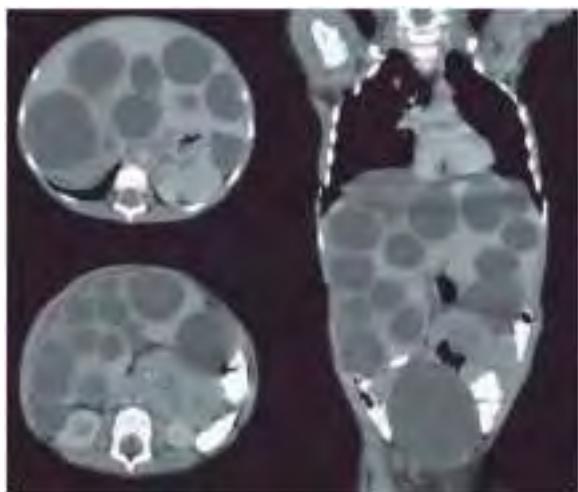


Fig. 330.4 Equinococosis hepática quística (hidatidodis). TC abdominal que muestra hepatomegalia y múltiples quistes hepáticos (más de 20). (De Ben-Shimol S, Zelcer I: Liver hydatid cysts, J Pediatr 163:1792, 2013.)

derramar el contenido del quiste y empapar los paños quirúrgicos en salino hipertónico, porque el líquido del quiste contiene protoescólicas viables, cada una capaz de producir quistes secundarios. Un riesgo adicional es la anafilaxia por un posible escape del líquido quístico, por lo que resulta muy aconsejable que realice la intervención un cirujano con experiencia previa. Cuando los pacientes tienen quistes hepáticos, deberían iniciar el tratamiento con albendazol (idejalmente combinado con prazicuantel) durante varios

días o semanas antes de la cirugía. Los fármacos antiparasitarios deberían mantenerse durante 4-12 semanas tras la intervención.

La **hidatidosis alveolar** suele necesitar una cirugía radical, que puede incluir hepatectomía parcial, lobectomía o trasplante hepático. El tratamiento médico con albendazol se debería mantener durante 2 años tras la cirugía presuntamente curativa. En los pacientes que no sean candidatos a cirugía o cuyas lesiones no se puedan curar quirúrgicamente, se debería realizar tratamiento supresor con albendazol a largo plazo para retrasar la progresión, pero por lo general la infección recidiva cuando se suspende este fármaco.

PRONÓSTICO

Los factores que predicen el éxito del tratamiento farmacológico son la edad del quiste (menor de 2 años), su escasa complejidad interna y el pequeño tamaño. La localización no es importante, aunque los quistes en el hueso no responden bien. En el caso de la hidatidosis alveolar, si la resección quirúrgica no tiene éxito, la mortalidad media es del 92% en 10 años después del diagnóstico.

PREVENCIÓN

Las medidas importantes para interrumpir la transmisión son, sobre todo, el **lavado de manos** adecuado, evitar el contacto con perros en áreas endémicas, hervir o filtrar el agua en las acampadas, la eliminación apropiada de los cadáveres de animales y una adecuada inspección de la carne. Deben instituirse y seguirse normas estrictas para deshacerse de los animales rechazados en los mataderos, de forma que los perros y carnívoros salvajes no accedan a las vísceras. Otras medidas útiles son el control o el tratamiento de la población de perros sin dueño y el tratamiento regular con prazicuantel de las mascotas y los perros de trabajo en las áreas endémicas. Se han desarrollado vacunas para prevenir la infección en los animales herbívoros, pero no se usan mucho.

La bibliografía está disponible en *Expert Consult*.